

COMPOSICIONES PARA HEMATOMAS Y DE AGENTES DE RELLENO Y MÉTODOS DE USO

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica prioridad conforme 35 U.S.C. § 119(e) a la solicitud de patente estadounidense provisional No. 63/219.664, presentada el 8 de julio de 2021, cuyo contenido completo se incorporan en la presente por referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Un hematoma puede surgir horas después de que se produzca una herida a los tejidos debajo de la superficie de la piel o, en algunas circunstancias, un hematoma surge inmediatamente cuando un vaso sanguíneo se rompe durante el proceso de una inyección, por ejemplo, por la inyección de un agente de relleno. Los glóbulos rojos extravasan al tejido circundante, y la descomposición de estas células por los macrófagos provoca la pérdida de oxígeno, lo que da a los glóbulos rojos una tonalidad azulada. Los subproductos de la descomposición de la hemoglobina (hemo, biliverdina, bilirrubina y hemosiderina) transmiten los diferentes colores a la piel que se resuelven lentamente una vez que estos pigmentos son absorbidos por los macrófagos y digeridos. Debido a la estética negativa de la decoloración de la piel que puede producirse durante varios días, existe la necesidad de resolver más rápidamente el proceso de formación de hematomas.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

[0003] En la presente se describen las composiciones y métodos para mejorar el estado de los hematomas. En algunas circunstancias, el hematoma es causado por la inyección de un agente de relleno (por ejemplo, un agente de relleno de ácido hialurónico). Las composiciones y métodos que se describen en la presente pueden mejorar los hematomas mediante el mejoramiento de la función macrófaga. Las composiciones y métodos descritos en la presente pueden además estimular la elastina y/o producción de colágeno, producción de ácido hialurónico intrínseco, adipogénesis, o reducción de inflamación.

[0004] Un aspecto descrito en la presente son los métodos para mejorar hematomas en un sujeto que comprenden aplicar a una región del cuerpo o área diana del sujeto una composición tópica que comprende uno o más ingredientes encapsulados en una liposoma, un tripéptido-1 y un hexapéptido-12, en donde la composición tópica se administra o aplica antes de la inyección de un agente de relleno que comprende ácido

hialurónico, luego de la inyección del agente de relleno, durante la inyección del agente de relleno, o combinaciones de estos. En una forma, la composición tópica se administra o se aplica al menos 1 día antes de la inyección del agente de relleno. En una forma, la composición tópica se administra o se aplica al menos 1 semana antes de la inyección del agente de relleno. En una forma, la composición tópica se administra o se aplica al menos 1 día después de la inyección del agente de relleno. En una forma, la composición tópica se administra o se aplica al menos 1 semana después de la inyección del agente de relleno. En una forma, la composición tópica se administra o se aplica 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 veces al día. En una forma, la composición tópica se administra o se aplica 4 veces al día. En una forma, la región corporal comprende labios, boca, mejillas, papada, manos, sien, o región peri-ocular. En una forma, la región corporal comprende labios superiores, labios inferiores o ambos. En una forma, el área comprende una arruga, una comisura oral, una línea de marioneta, un hueco mandibular, un aumento de la papada, una boca fruncida, un labio inferior abultado, una línea de expresión lateral, un pliegue mental, un hoyuelo en el mentón, un hueco cigomático, un surco nasogeniano, un lagrimal o un lifting de cejas. En una forma, el sujeto es un ser humano. En una forma, el ácido hialurónico es un gel. En una forma, el ácido hialurónico (HA, por sus siglas en inglés) es un ácido hialurónico aviar, un ácido hialurónico bovino, un ácido hialurónico estabilizador no animal, o combinaciones de estos. En una forma, el ácido hialurónico es generado mediante una especie de bacteria *Streptococcus*. En una forma, el ácido hialurónico se reticula químicamente con BDDE (éter diglicidílico de 1,4 butanodiol). En una forma, el tripéptido-1 está presente a 1-10 ppm. En una forma, el tripéptido-1 comprende palmitoil tripéptido-1, miristoil tripéptido-1 o una combinación de estos. En una forma, el hexapéptido-12 comprende palmitoil hexapéptido-12, miristoil hexapéptido-12 o una combinación de estos. En una forma, el hexapéptido-12 está presente a 1-10 ppm. En una forma, un primer ingrediente del uno o más ingredientes encapsulados en el liposoma es hexapeptido-11. En una forma, el hexapéptido-11 está presente a 50-150 ppm. En una forma, un segundo ingrediente del uno o más ingredientes encapsulados en el liposoma es hexapeptido-38. En una forma, el hexapéptido-38 es acetil-hexapéptido-38. En una forma, la composición tópica comprende además un tetrapéptido. En una forma, el tetrapéptido es tetrapéptido-2. En una forma, la composición tópica comprende además fosfatidilserina. En una forma, la fosfatidilserina está presente en un rango de alrededor de 0,005 % en peso a alrededor de 0,1 % en peso. En una forma, la fosfatidilserina está presente a no más

de 5,0 % en peso. En una forma, un tercer ingrediente del uno o más ingredientes encapsulados en el liposoma es lactoferrina. En una forma, la lactoferrina está presente en un rango de alrededor de 0,005 % en peso a alrededor de 0,1 % en peso. En una forma, la lactoferrina está presente en no más de 5,0 % en peso. En una forma, la composición tópica comprende además extracto de *Ledum palustre*, extracto de eneldo, extracto de *Tremella fuciformis*, butilenglicol, glicerina, escualeno, extracto de *Dunaliella salina*, fosfolípidos, tocoferol, palmitato de ascorbilo, goma xantana, betaína, propanediol, lecitina, triglicérido caprílico/cáprico, caprilil glicol, caprilil meticona, fenoxietanol, etilhexilglicerina, poliacrilato-13, poliisobuteno, polisorbato 20, ácido caprilhidroxámico, EDTA disódico, extracto de árnica montana, isoestearato de sorbitán, pentilenglicol, glucosa, aceite de semillas de girasol, filtrado de fermentos de raíz de rábano, sorbato potásico, polímero cruzado de hialuronato de sodio, xilililglucósido, anhidroxilitol, xilitol, hidroximetoxifenil decanona, o combinaciones de estos. En una forma, la composición tópica es acuosa.

[0005] Un aspecto descrito en la presente son los métodos para mejorar hematomas en un sujeto que comprenden aplicar a una región del cuerpo o área diana del sujeto una composición tópica que comprende uno o más ingredientes encapsulados en una liposoma, en donde un primer ingrediente del uno o más ingredientes encapsulados en el liposoma es hexapeptido-11, un tripéptido-1, un hexapéptido-12, en donde la composición tópica se administra o aplica antes de la inyección de un agente de relleno que comprende ácido hialurónico, luego de la inyección del agente de relleno, durante la inyección del agente de relleno, o combinaciones de estos. En una forma, la composición tópica se administra o se aplica al menos 1 día antes de la inyección del agente de relleno. En una forma, la composición tópica se administra o se aplica al menos 1 semana antes de la inyección del agente de relleno. En una forma, la composición tópica se administra o se aplica al menos 1 día después de la inyección del agente de relleno. En una forma, la composición tópica se administra o se aplica al menos 1 semana después de la inyección del agente de relleno. En una forma, la composición tópica se administra o se aplica 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 veces al día. En una forma, la composición tópica se administra o se aplica 4 veces al día. En una forma, la región corporal comprende labios, boca, mejillas, papada, manos, sien, o región periorcular. En una forma, la región corporal comprende labios superiores, labios inferiores o ambos. En una forma, el área comprende una arruga, una comisura oral, una línea de marioneta, un hueco mandibular, un aumento de la papada, una boca fruncida, un labio inferior abultado, una línea de expresión lateral, un pliegue mental, un hoyuelo en

el mentón, un hueco cigomático, un surco nasogeniano, un lagrimal o un lifting de cejas. En una forma, el sujeto es un ser humano. En una forma, el ácido hialurónico es un gel. En una forma, el ácido hialurónico (HA, por sus siglas en inglés) es un ácido hialurónico aviar, un ácido hialurónico bovino, un ácido hialurónico estabilizador no animal, o combinaciones de estos. En una forma, el ácido hialurónico es generado mediante una especie de bacteria *Streptococcus*. En una forma, el ácido hialurónico se reticula químicamente con BDDE (éter diglicídico de 1,4 butanodiol). En una forma, el tripéptido-1 está presente a 1-10 ppm. En una forma, el tripéptido-1 comprende palmitoil tripéptido-1, miristoil tripéptido-1 o una combinación de estos. En una forma, el hexapéptido-12 comprende palmitoil hexapéptido-12, miristoil hexapéptido-12 o una combinación de estos. En una forma, el hexapéptido-12 está presente a 1-10 ppm. En una forma, el hexapéptido-11 está presente a 50-150 ppm. En una forma, un segundo ingrediente del uno o más ingredientes encapsulados en el liposoma es hexapeptido-38. En una forma, el hexapéptido-38 es acetil-hexapéptido-38. En una forma, la composición tópica comprende además un tetrapéptido. En una forma, el tetrapéptido es tetrapéptido-2. En una forma, el tetrapeptido-2 es tetrapéptido-2 acetilo. En una forma, la composición tópica comprende además fosfatidilserina. En una forma, la fosfatidilserina está presente en un rango de alrededor de 0,005 % en peso a alrededor de 0,1 % en peso. En una forma, la fosfatidilserina está presente a no más de 5,0 % en peso. En una forma, un tercer ingrediente del uno o más ingredientes encapsulados en el liposoma es lactoferrina. En una forma, la lactoferrina está presente en un rango de alrededor de 0,005 % en peso a alrededor de 0,1 % en peso. En una forma, la lactoferrina está presente en no más de 5,0 % en peso. En una forma, la composición tópica comprende además extracto de *Ledum palustre*, extracto de eneldo, extracto de *Tremella fuciformis*, butilenglicol, glicerina, escualeno, extracto de *Dunaliella salina*, fosfolípidos, tocoferol, palmitato de ascorbilo, goma xantana, betaína, propanediol, lecitina, triglicérido caprílico/cáprico, caprilil glicol, caprilil meticona, fenoxietanol, etilhexilglicerina, poliacrilato-13, poliisobuteno, polisorbato 20, ácido caprilhidroxámico, EDTA disódico, extracto de árnica montana, isoestearato de sorbitán, pentilenglicol, glucosa, aceite de semillas de girasol, filtrado de fermentos de raíz de rábano, sorbato potásico, polímero cruzado de hialuronato de sodio, xilililglucósido, anhidroxilitol, xilitol, hidroximetoxifenil decanona, o combinaciones de estos. En una forma, la composición tópica es acuosa.

[0006] Un aspecto descrito en la presente son kits que comprende: un primer recipiente que comprende una composición tópica, la composición tópica comprende:

uno o más ingredientes encapsulados en un liposoma; un tripéptido-1; y un hexapéptido-12: un segundo recipiente que comprende un agente de relleno que comprende ácido hialurónico; e instrucciones para su uso. En una forma, la composición tópica se administra o se aplica al menos 1 día antes de la inyección del agente de relleno. En una forma, la composición tópica se administra o se aplica al menos 1 semana antes de la inyección del agente de relleno. En una forma, la composición tópica se administra o se aplica al menos 1 día después de la inyección del agente de relleno. En una forma, la composición tópica se administra o se aplica al menos 1 semana después de la inyección del agente de relleno. En una forma, la composición tópica se administra o se aplica 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 veces al día. En una forma, la composición tópica se administra o se aplica 4 veces al día. En una forma, el ácido hialurónico es un gel. En una forma, el ácido hialurónico (HA, por sus siglas en inglés) es un ácido hialurónico aviar, un ácido hialurónico bovino, un ácido hialurónico estabilizador no animal, o combinaciones de estos. En una forma, el ácido hialurónico es generado mediante una especie de bacteria *Streptococcus*. En una forma, el ácido hialurónico se reticula químicamente con BDDE (éter diglicidílico de 1,4 butanodiol). En una forma, el tripéptido-1 está presente a 1-10 ppm. En una forma, el tripéptido-1 comprende palmitoil tripéptido-1, miristoil tripéptido-1 o una combinación de estos. En una forma, el hexapéptido-12 comprende palmitoil hexapéptido-12, miristoil hexapéptido-12 o una combinación de estos. En una forma, el hexapéptido-12 está presente a 1-10 ppm. En una forma, un primer ingrediente del uno o más ingredientes encapsulados en el liposoma es hexapéptido-11. En una forma, el hexapéptido-11 está presente a 50-150 ppm. En una forma, un segundo ingrediente del uno o más ingredientes encapsulados en el liposoma es hexapéptido-38. En una forma, el hexapéptido-38 es acetil-hexapéptido-38. En una forma, el kit comprende además un tetrapéptido. En una forma, el tetrapéptido es tetrapéptido-2. En una forma, el kit comprende además fosfatidilserina. En una forma, la fosfatidilserina está presente en un rango de alrededor de 0,005 % en peso a alrededor de 0,1 % en peso. En una forma, la fosfatidilserina está presente a no más de 5,0 % en peso. En una forma, un tercer ingrediente del uno o más ingredientes encapsulados en el liposoma es lactoferrina. En una forma, la lactoferrina está presente en un rango de alrededor de 0,005 % en peso a alrededor de 0,1 % en peso. En una forma, la lactoferrina está presente en no más de 5,0 % en peso. En una forma, el kit comprende además extracto de *Ledum palustre*, extracto de eneldo, extracto de *Tremella fuciformis*, butilenglicol, glicerina, escualeno, extracto de *Dunaliella salina*, fosfolípidos, tocoferol,

palmitato de ascorbilo, goma xantana, betaína, propanediol, lecitina, triglicérido caprílico/cáprico, caprilil glicol, caprilil meticona, fenoxietanol, etilhexilglicerina, poliacrilato-13, poliisobuteno, polisorbato 20, ácido caprilhidroxámico, EDTA disódico, extracto de árnica montana, isoestearato de sorbitán, pentilenglicol, glucosa, aceite de semillas de girasol, filtrado de fermentos de raíz de rábano, sorbato potásico, polímero cruzado de hialuronato de sodio, xilitilglucósido, anhidroxilitol, xilitol, hidroximetoxifenil decanona, o combinaciones de estos. En una forma, la composición tópica es acuosa.

[0007] Un aspecto descrito en la presente son los kits que comprenden: un primer recipiente que comprende una composición tópica, la composición tópica comprende: uno o más ingredientes encapsulados en un liposoma, en donde un primer ingrediente del uno o más ingredientes encapsulados en el liposoma es hexapéptido-11; un tripéptido-1; y un hexapéptido-12: un segundo recipiente que comprende un agente de relleno que comprende ácido hialurónico; e instrucciones para su uso. En una forma, la composición tópica se administra o se aplica al menos 1 día antes de la inyección del agente de relleno. En una forma, la composición tópica se administra o se aplica al menos 1 semana antes de la inyección del agente de relleno. En una forma, la composición tópica se administra o se aplica al menos 1 día después de la inyección del agente de relleno. En una forma, la composición tópica se administra o se aplica al menos 1 semana después de la inyección del agente de relleno. En una forma, la composición tópica se administra o se aplica 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 veces al día. En una forma, la composición tópica se administra o se aplica 4 veces al día. En una forma, el ácido hialurónico es un gel. En una forma, el ácido hialurónico (HA, por sus siglas en inglés) es un ácido hialurónico aviar, un ácido hialurónico bovino, un ácido hialurónico estabilizador no animal, o combinaciones de estos. En una forma, el ácido hialurónico es generado mediante una especie de bacteria *Streptococcus*. En una forma, el ácido hialurónico se reticula químicamente con BDDE (éter diglicidílico de 1,4 butanodiol). En una forma, el tripéptido-1 está presente a 1-10 ppm. En una forma, el tripéptido-1 comprende palmitoil tripéptido-1, miristoil tripéptido-1 o una combinación de estos. En una forma, el hexapéptido-12 comprende palmitoil hexapéptido-12, miristoil hexapéptido-12 o una combinación de estos. En una forma, el hexapéptido-12 está presente a 1-10 ppm. En una forma, el hexapéptido-11 está presente a 50-150 ppm. En una forma, un segundo ingrediente del uno o más ingredientes encapsulados en el liposoma es hexapeptido-38. En una forma, el hexapéptido-38 es acetil-hexapéptido-38. En una forma, el kit comprende además un tetrapéptido. En una forma, el tetrapéptido es tetrapéptido-2. En una forma, el tetrapeptido-2 es tetrapéptido-2 acetilo.

En una forma, el kit comprende además fosfatidilserina. En una forma, la fosfatidilserina está presente en un rango de alrededor de 0,005 % en peso a alrededor de 0,1 % en peso. En una forma, la fosfatidilserina está presente a no más de 5,0 % en peso. En una forma, un tercer ingrediente del uno o más ingredientes encapsulados en el liposoma es lactoferrina. En una forma, la lactoferrina está presente en un rango de alrededor de 0,005 % en peso a alrededor de 0,1 % en peso. En una forma, la lactoferrina está presente en no más de 5,0 % en peso. En una forma, el kit comprende además extracto de *Ledum palustre*, extracto de eneldo, extracto de *Tremella fuciformis*, butilenglicol, glicerina, escualeno, extracto de *Dunaliella salina*, fosfolípidos, tocoferol, palmitato de ascorbilo, goma xantana, betaína, propanediol, lecitina, triglicérido caprílico/cáprico, caprilil glicol, caprilil meticona, fenoxietanol, etilhexilglicerina, poliacrilato-13, poliisobuteno, polisorbato 20, ácido caprilhidroxámico, EDTA disódico, extracto de árnica montana, isoestearato de sorbitán, pentilenglicol, glucosa, aceite de semillas de girasol, filtrado de fermentos de raíz de rábano, sorbato potásico, polímero cruzado de hialuronato de sodio, xilitilglucósido, anhidroxilitol, xilitol, hidroximetoxifenil decanona, o combinaciones de estos. En una forma, la composición tópica es acuosa.

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

[0008] Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes mencionadas en esta memoria descriptiva se incorporan en la presente por referencia en la misma medida como si cada publicación, patente o solicitud de patente individual se indicara de manera específica e individual como incorporada por referencia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

[0009] En esta divulgación, se presentan diversas formas de realización en un formato de rangos. Debe entenderse que la descripción en el formato de rangos es solo por conveniencia y brevedad y no debe interpretarse como una limitación inflexible al alcance de ninguna de las formas de realización. En consecuencia, debe considerarse que la descripción de un rango divulgó específicamente todos los sub rangos posibles, así como los valores numéricos individuales dentro de ese rango hasta la décima parte de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por ejemplo, debe considerarse que la descripción de un rango tal como de 1 a 6 divulgó específicamente sub rangos tales como de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 6, de 3 a 6 etc., así como valores individuales dentro de ese rango, por ejemplo, 1,1, 2, 2,3, 5 y 5,9. Esto se aplica independientemente de la amplitud del

rango. Los límites superior e inferior de estos rangos intermedios pueden estar incluidos independientemente en los rangos más pequeños y también están abarcados en la divulgación, sujetos a cualquier límite específicamente excluido en el rango indicado. Cuando el rango indicado incluye uno o ambos límites, los rangos que excluyen uno o ambos de esos límites incluidos también se incluyen en la divulgación, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[0010] La terminología usada en la presente tiene como único propósito describir formas de realización particulares y no pretende limitar ninguna forma de realización. Como se usan en la presente, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" pretenden incluir también las formas plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Se entenderá además que el término "comprende" y/o la expresión "que comprende", cuando se usan en esta memoria descriptiva, especifican la presencia de características, números enteros, etapas, operaciones, elementos y/o componentes declarados, pero no excluyen la presencia o adición de una o más características, números enteros, etapas, operaciones, elementos, componentes y/o grupos de estos. Como se usa en la presente, el término "y/o" incluye todas y cada una de las combinaciones de uno o más de los elementos enumerados asociados.

[0011] A menos que se indique específicamente o sea evidente a partir del contexto, como se usa en la presente, se entiende que la expresión "alrededor de", en referencia a un número o rango de números, significa el número o números indicados $\pm 10\%$ de estos, o 10% por debajo del límite inferior indicado y 10% por encima del límite superior indicado para los valores enumerados para un rango.

Composiciones para mejorar hematomas

[0012] Un hematoma se genera por el sangrado bajo la piel debido a un traumatismo de los capilares bajo la piel. El traumatismo puede ser causado por un procedimiento cosmético como una inyección de un agente de relleno (por ejemplo, un agente de relleno de ácido hialurónico). Como un resultado del traumatismo, puede haber un derrame de sangre al tejido circundante. Normalmente, el hematoma resulta en una decoloración visible en la piel. La decoloración causada por el hematoma puede tardar días en desaparecer y se resuelve mediante la función de los macrófagos. En consecuencia, se necesitan composiciones para mejorar el proceso de contusión.

[0013] En la presente se describen las composiciones y métodos para mejorar el estado de los hematomas. Las composiciones y métodos que se describen en la presente pueden mejorar los hematomas mediante el mejoramiento de la función macrófaga. Las composiciones y métodos descritos en la presente pueden además

estimular la elastina y/o producción de colágeno, producción de ácido hialurónico intrínseco, adipogénesis, o reducción de inflamación.

[0014] *Liposomas*

[0015] Se describen en la presente composiciones liposomales para una mejor distribución, eficacia, biodisponibilidad, y/o actividad. Las composiciones liposomales pueden mejorar la distribución, eficacia, biodisponibilidad, y/o actividad del ingrediente activo al mejorar la distribución y penetración en los tejidos (por ejemplo: piel). En algunos casos, la mejor distribución y penetración en la piel resulta de la incorporación del ingrediente activo (por ejemplo: encapsulado) en un liposoma. En algunos casos, el ingrediente activo es un péptido que se encapsuló en un liposoma.

[0016] Las composiciones liposomales que se describen en la presente pueden comprender un péptido encapsulado en un liposoma. En algunas formas de realización, el péptido es tripéptido-1. En algunas formas de realización, el péptido es hexapéptido-12. En algunas formas de realización, el péptido es hexapéptido-11. En algunas formas de realización, el péptido es hexapéptido-38. En algunas formas de realización, el péptido es tetrapéptido-2. En algunas formas de realización, el péptido se funcionaliza con un grupo palmitoilo. En algunas formas de realización, el péptido se funcionaliza con un grupo acetilo. Por ejemplo, el péptido es acetil hexapéptido-38.

[0017] Las composiciones liposomales que se describen en la presente pueden comprender varios ingredientes encapsulados en un liposoma. En algunas formas de realización, el ingrediente es lactoferrina. En algunas formas de realización, el ingrediente es fosfatidilserina. En algunas formas de realización, el ingrediente es extracto de *Ledum Palustre*. En algunas formas de realización, el ingrediente es extracto de *Árnica Montana*. En algunas formas de realización, el ingrediente es hialuronato sódico. En algunas formas de realización, el ingrediente es superior a 50 kDa.

[0018] Pueden usarse lecitina y otros fosfolípidos para preparar liposomas que contienen las composiciones de péptidos que se describen en la presente. En algunas formas de realización, los liposomas se usan para preparar uno o más péptidos. En algunas formas de realización, el péptido se funcionaliza con un grupo acetilo. La formación de vesículas lipídicas ocurre cuando los fosfolípidos tal como lecitina se colocan en agua y, en consecuencia, forman una bicapa de una serie de bicapas, cada una separada por moléculas de agua, una vez hasta que se proporcione la energía. Los liposomas se pueden crear al sonicar fosfolípidos en agua. Las bajas tasas de cizallamiento crean liposomas multilamelares. La sonicación de alto cizallamiento

continuada tiende a formar liposomas unilamelares más pequeños. Las sustancias químicas hidrófobas se pueden disolver en la membrana de bicapa fosfolipídica. Las bicapas lipídicas de los liposomas administran las composiciones de péptidos que se describen en la presente.

[0019] Los fosfolípidos que se usan para preparar composiciones que se describen en la presente pueden comprender una temperatura de fase de transición de alrededor de 10 °C a alrededor de 25 °C. En algunos casos, los fosfolípidos comprenden una temperatura de fase de transición de alrededor 10 °C, 12 °C, 14 °C, 16 °C, 18 °C, 20 °C, 22 °C, 24 °C, 26 °C, 28 °C, 30 °C, 32 °C, 34 °C, 36 °C, 38 °C, 40 °C, o más de 40 °C. En algunos casos, los fosfolípidos comprenden una temperatura de fase de transición en un rango de alrededor 10 °C a alrededor de 40 °C, alrededor de 12 °C, alrededor de 36 °C, alrededor de 14 °C, alrededor de 32 °C, alrededor de 16 °C, alrededor de 20 °C, o alrededor de 21 °C a alrededor de 25 °C.

[0020] La composición tópica puede contener micelas, o un agregado de moléculas de tensioactivo dispersas en una solución acuosa. Las micelas pueden prepararse al dispersar un solvente de aceite en una solución acuosa que comprende un tensioactivo, donde la concentración de tensioactivo excede la concentración de micelas crítica. La composición resultante contiene micelas, es decir, gotas esféricas de aceite.

[0021] La composición liposomal puede contener micelas, o un agregado de moléculas de tensioactivo dispersas en una solución acuosa. Las micelas pueden prepararse al dispersar un solvente de aceite en una solución acuosa que comprende un tensioactivo, donde la concentración de tensioactivo excede la concentración de micelas crítica. La formulación resultante contiene micelas, es decir, gotas de aceite esféricas rodeadas por una membrana de moléculas de tensioactivo polares, dispersadas en el solvente acuoso.

[0022] En algunas formas de realización, se describen en la presente, métodos para preparar una composición que comprende un péptido encapsulado en un liposoma, que consiste en: combinar un péptido y un solvente para formar una mezcla; y poner en contacto la mezcla con la solución acuosa que comprende liposomas. En algunos casos, la puesta en contacto ocurre a una temperatura entre alrededor de 10 °C y alrededor de 25 °C. En algunos casos, la puesta en contacto ocurre a una temperatura de alrededor 10 °C, 12 °C, 14 °C, 16 °C, 18 °C, 20 °C, 22 °C, 24 °C, 26 °C, 28 °C, 30 °C, 32 °C, 34 °C, 36 °C, 38 °C, 40 °C, o más de 40 °C. En algunos casos, la puesta en contacto a una temperatura en un rango de alrededor 10 °C a alrededor 40 °C,

alrededor de 12 °C a alrededor de 36 °C, alrededor de 14 °C a alrededor de 32 °C, alrededor de 16 °C a alrededor de 20 °C, o alrededor de 21 °C a alrededor de 25 °C.

[0023] Los métodos para preparar una composición que comprende un péptido encapsulado en un liposoma puede contener uso de un solvente. En algunos casos, el solvente es agua. En algunos casos, el solvente es un solvente orgánico. Los solventes orgánicos ejemplares incluyen, entre otros, éter de petróleo, ciclohexano, tolueno, tetracloruro de carbono, diclorometano, cloroformo, éter dietílico, éter diisopropílico, acetato de etilo, butanol, n-propanol, etanol, metanol, polietilenglicol, propilenglicol, y piridina. En algunos casos, el solvente es glicol. En algunos casos, el solvente es butilenglicol. En algunos casos, el solvente es caprililglicol. En algunos casos, el solvente es propanediol (propilenglicol).

[0024] El solvente se puede usar en varios porcentajes. En algunos casos, el solvente se proporciona al menos o alrededor de 0,001 %, 0,005 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,20 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 %, 4,5 %, 5,0 %, 5,5 %, 6,0 %, 6,5 %, 7,0 %, 8 %, 9 %, 10 %, o más de 10 %. El solvente puede ser propanediol, butilenglicol, o caprililglicol.

[0025] En algunas formas de realización, se describen en la presente, métodos para preparar una composición que comprende un péptido y un solvente para formar una mezcla; y poner en contacto la mezcla con la solución acuosa que comprende liposomas, en donde la solución acuosa comprende un porcentaje de agua y un porcentaje de liposomas. En algunos casos, la solución acuosa comprende al menos o alrededor de 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o más de 90 % de agua. En algunos casos, la solución acuosa comprende agua en un rango de alrededor de 10 % a alrededor de 95 %, de alrededor de 20 % a alrededor de 90 %, de alrededor de 30 % a alrededor de 85 %, de alrededor de 40 % a alrededor de 80 %, o alrededor de 50 % a alrededor de 60 %. En algunos casos, la solución acuosa comprende al menos o alrededor de 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, o más de 60 % de liposomas. En algunos casos, la solución acuosa comprende liposomas en un rango de alrededor de 10 % a alrededor de 80 %, de alrededor de 20 % a alrededor de 70 %, o alrededor de 30 % a alrededor de 60 %. Una proporción de liposomas y agua puede estar en un rango de alrededor de 1:9 a alrededor de 3:7. En algunos casos, la proporción de liposomas y agua puede estar al menos o alrededor de 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3 o 1:2.

[0026] Los métodos que se describen en la presente, para la generación de composiciones liposomales pueden resultar en una eficacia de la captura de no más

del 100 %. En algunos casos, la eficacia de la captura es no más de 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 99 %, o 99,5 %.

[0027] Se describen en la presente composiciones liposomales, en donde el péptido comprende un porcentaje de la composición. En algunas formas de realización, el péptido se proporciona al menos o alrededor de 0,0001 %, 0,0005 %, 0,00055 %, 0,001 %, 0,005 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,20 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 %, 4,5 %, 5,0 %, 5,5 %, 6,0 %, 6,5 %, 7,0 %, 8 %, 9 %, 10 %, o más de 10 % de la composición. En algunas formas de realización, el péptido se proporciona al menos o alrededor de 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 22 %, 24 %, 26 %, 28 %, 30 % o más de 30 % de la composición. En algunas formas de realización, el péptido se proporciona en un rango de alrededor de 0,001 % a alrededor de 6 %, de alrededor de 0,002 % a alrededor de 4 %, de alrededor de 0,01 % a alrededor de 5 %, o de alrededor de 0,02 % a alrededor de 2 % en peso. En algunas formas de realización, el péptido se proporciona a alrededor de 0,03 % de la composición.

[0028] Se describen en la presente composiciones liposomales, en donde los liposomas comprenden un porcentaje de la composición. En algunas formas de realización, los liposomas se proporcionan al menos o alrededor de 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 22 %, 24 %, 26 %, 28 %, 30 % o más de 30 % de la composición. En algunas formas de realización, los liposomas se proporcionan en un rango de alrededor de 5 % a alrededor de 90 %, de alrededor de 10 % a alrededor de 80 %, de alrededor de 20 % a alrededor de 70 %, de alrededor de 30 % a alrededor de 60 %, de alrededor de 10 % a alrededor de 30 %, o alrededor de 20 % a alrededor de 40 %. En algunas formas de realización, los liposomas se proporcionan a alrededor de 30 % en peso. En algunas formas de realización, los liposomas se proporcionan a 27 % en peso.

[0029] En algunas formas de realización, las composiciones liposomales que se describen en la presente, comprenden un tamaño medio de las partículas de 220 nanómetros como máximo (nm). En algunos casos, el tamaño medio de las partículas es como máximo 100 nm, 105 nm, 110 nm, 115 nm, 120 nm, 125 nm, 130 nm, 135 nm, 140 nm, 145 nm, 150 nm, 155 nm, 160 nm, 165 nm, 170 nm, 175 nm, 180 nm, 185 nm, 190 nm, 195 nm, 200 nm, 205 nm, 210 nm, 215 nm, 220 nm, 230 nm, 240 nm, 250 nm, 260 nm, 270 nm, 280 nm, 290 nm, 300 nm, 320 nm, 340 nm, 360 nm, 380 nm, o 400 nm. En algunos casos, el tamaño medio de las partículas es alrededor de 100 nm, 105 nm, 110 nm, 115 nm, 120 nm, 125 nm, 130 nm, 135 nm, 140 nm, 145 nm, 150

nm, 155 nm, 160 nm, 165 nm, 170 nm, 175 nm, 180 nm, 185 nm, 190 nm, 195 nm, 200 nm, 205 nm, 210 nm, 215 nm, 220 nm, 230 nm, 240 nm, 250 nm, 260 nm, 270 nm, 280 nm, 290 nm, 300 nm, 320 nm, 340 nm, 360 nm, 380 nm, o 400 nm. En algunos casos, el tamaño medio de las partículas está en un rango de alrededor de 50 nm a alrededor de 500 nm, de alrededor de 100 nm a alrededor de 400 nm, de alrededor de 150 nm a alrededor de 220 nm, de alrededor de 180 nm a alrededor de 220 nm, o de alrededor de 190 nm a alrededor de 210 nm.

[0030] En algunos casos, las composiciones liposomales comprenden un agente activo que tiene un peso molecular de no más de alrededor de 600 Daltons (Da). En algunos casos, el agente activo tiene un peso molecular al menos o alrededor de 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975, 1000, o más de 1000 Daltons (Da). En algunos casos, el agente activo tiene un peso molecular al menos o alrededor de 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 4000, 5000, 6000, o más de 6000 Daltons (Da). En algunos casos, el agente activo tiene un peso molecular en un rango de alrededor de 50 a alrededor de 1000, de alrededor de 100 a alrededor de 900, de alrededor de 200 a alrededor de 800, de alrededor de 300 a alrededor de 700, o de alrededor de 400 a alrededor de 600 Daltons (Da). En algunos casos, el agente activo es un péptido. En algunos casos, el agente activo es un péptido encapsulado en un liposoma.

[0031] En algunas formas de realización, un índice de polidispersidad (Pdl) de una composición liposomal como se describe en la presente, está en un rango de 0 a alrededor de 0,2. En algunos casos, el índice de polidispersidad es de alrededor de 0,01, 0,025, 0,05, 0,1, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, o 0,8. En algunos casos, el índice de polidispersidad está en un rango de alrededor de 0,01 a alrededor de 0,8, de alrededor de 0,025 a alrededor de 0,75, de alrededor de 0,05 a alrededor de 0,6, o alrededor de 0,1 a alrededor de 0,3.

[0032] En algunos casos, una intercepción de una composición liposomal que se describe en la presente, está en un rango de alrededor de 0,85 a alrededor de 0,95. En algunos casos, la intercepción es la amplitud. En algunos casos, la intercepción es al menos o alrededor de 0,65, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, o 0,95.

[0033] En algunas formas de realización, los liposomas comprenden propandiol, lecitina o una combinación de estos. En algunas formas de realización, el propandiol se proporciona en al menos o alrededor de 0,001 %, 0,005 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,05 %, 0,1 %, 0,2 %, 0,5 %, 1 %, 2 %, 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o 100 %.

0,10 %, 0,20 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 %, 4,5 %, 5,0 %, 5,5 %, 6,0 %, 6,5 %, 7,0 %, 8 %, 9 %, 10 % o más de 10 % en peso (en peso %). En algunas formas de realización, el propandiol se proporciona en un rango de alrededor de 0,001 % a alrededor de 6 %, de alrededor de 0,002 % a alrededor de 4 %, de alrededor de 0,01 % a alrededor de 3 % o de alrededor de 0,02 % a alrededor de 2 % en peso. En algunas formas de realización, la lecitina se proporciona en al menos o alrededor de 0,001 %, 0,005 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,20 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 %, 4,5 %, 5,0 %, 5,5 %, 6,0 %, 6,5 %, 7,0 %, 8 %, 9 %, 10 % o más de 10 % en peso (en peso %). En algunas formas de realización, la lecitina se proporciona en un rango de alrededor de 0,001 % a alrededor de 6 %, de alrededor de 0,002 % a alrededor de 4 %, de alrededor de 0,01 % a alrededor de 3 % o de alrededor de 0,02 % a alrededor de 2 % en peso. En algunas formas de realización, los liposomas comprenden propandiol y lecitina. En algunas formas de realización, el propandiol y la lecitina se proporcionan en al menos o alrededor de 0,001 %, 0,005 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,20 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 %, 4,5 %, 5,0 %, 5,5 %, 6,0 %, 6,5 %, 7,0 %, 8 %, 9 %, 10 % o más de 10 % en peso (en peso %). En algunas formas de realización, el propandiol y la lecitina se proporcionan en un rango de alrededor de 0,001 % a alrededor de 6 %, de alrededor de 0,002 % a alrededor de 4 %, de alrededor de 0,01 % a alrededor de 3 %, o de alrededor de 0,02 % a alrededor de 2 % en peso. En algunas formas de realización, el propandiol y la lecitina se proporcionan a alrededor de 0,90 % en peso.

[0034] Se describen en la presente composiciones liposomales que comprenden una mejor distribución, eficacia, biodisponibilidad, y/o actividad. Las composiciones liposomales pueden comprender una mejor distribución, eficacia, biodisponibilidad, y/o actividad en comparación con las composiciones que no comprenden liposomas. En algunos casos, la distribución se mejora al menos o alrededor de 0,5X, 1,0X, 1,5X, 2,0X, 2,5X, 3,0X, 4,0X, 4,5X, 5X, o más de 5X en comparación con las composiciones que no comprenden liposomas. En algunos casos, la eficacia se mejora al menos o alrededor de 0,5X, 1,0X, 1,5X, 2,0X, 2,5X, 3,0X, 4,0X, 4,5X, 5X, o más de 5X en comparación con las composiciones que no comprenden liposomas. En algunos casos, la biodisponibilidad se mejora al menos o alrededor de 0,5X, 1,0X, 1,5X, 2,0X, 2,5X, 3,0X, 4,0X, 4,5X, 5X, o más de 5X en comparación con las composiciones que no comprenden liposomas. En algunos casos, la actividad se mejora al menos o alrededor de 0,5X, 1,0X, 1,5X, 2,0X, 2,5X, 3,0X, 4,0X, 4,5X, 5X, o más de 5X en

comparación con las composiciones que no comprenden liposomas. La distribución, eficacia, biodisponibilidad, y/o actividad puede mejorar al menos o alrededor de 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, o más de 90 % en comparación con las composiciones que no comprenden liposomas.

[0035] En algunas formas de realización, las composiciones liposomales y los métodos que se describen en la presente, son composiciones tópicas. En algunos casos, las composiciones liposomales no contienen aceite. En algunos casos, las composiciones liposomales no contienen conservantes. En algunas formas de realización, la composición liposomal es una composición acuosa. En algunas formas de realización, la composición liposomal es una composición anhidrida. En algunos casos, la composición liposomal comprende un pH en un rango de alrededor de 5 a alrededor de 8. En algunos casos, la composición liposomal comprende un pH de al menos o alrededor de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10.

[0036] Los métodos y composiciones que se describen en la presente pueden resultar en una mejora en la penetración folicular. En algunos casos, la penetración folicular se mejora con al menos o alrededor de 0,5X, 1,0X, 1,5X, 2,0X, 2,5X, 3,0X, 4,0X, 4,5X, 5X, o más de 5X. La penetración folicular puede mejorar por al menos o alrededor de 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, o más de 90 %. En algunos casos, las composiciones resultan en penetración folicular de una profundidad de al menos o alrededor de 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 7, 8, 9, 10, o más de 10 milímetros.

[0037] *Péptidos*

[0038] Los péptidos descritos en la presente, en algunas formas de realización, mejoran los hematomas, la elastina y/o la simulación de colágeno, la estimulación de ácido hialurónico, de adipocitos, reduce la inflamación o combinaciones de estos. En algunas formas de realización, los péptidos que se describen en la presente mejoran la función de los macrófagos. En algunas formas de realización, tripéptido-1 resulta en elastina y/o estimulación de colágeno, reciclaje de matriz extracelular (ECM), efectos antiinflamatorios, o combinaciones de estos. En algunas formas de realización, hexapéptido-12 atrae elastina recientemente producida. En algunas formas de realización, acetil tetrapéptido-2 estimula fibroblastos para producir elastina.

[0039] Los péptidos descritos en la presente, en algunas formas de realización, en combinación, mejoran los hematomas, la elastina y/o la simulación de colágeno, la estimulación de ácido hialurónico, de adipocitos, reduce la inflamación o

combinaciones de estos. Por ejemplo, tripéptido-1 y hexapéptido-12 mejoran la función de macrófagos. En algunas formas de realización, tripéptido-1 y hexapéptido-11 mejoran la función de macrófagos. En algunas formas de realización, tripéptido-1, hexapéptido-11 y hexapéptido-12 mejoran la función de macrófagos. Por ejemplo, hexapéptido-11 en combinación con uno o más péptidos diferentes como tripéptido-1, hexapéptido-12, o una combinación de estos es un simulador potente de autofagia y agrupación de macrófagos y puede mejorar la eliminación del pigmento hemosiderina asociado a hematomas y hemorragias.

[0040] Las composiciones que se describen en la presente comprenden una concentración variable de péptido. En algunos casos, un péptido está presente en alrededor de 50 ppm o menos a alrededor de 1000, 5000, 10000, 50000, 100000, 500000 ppm o más, por ejemplo, 100 ppm del péptido. En algunos casos, un péptido está presente en alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, o más de 1000 ppm. En algunos casos, un péptido está presente en un rango de alrededor de 1 a alrededor de 100, de alrededor de 1 a alrededor de 50, de alrededor de 1 a alrededor de 40, de alrededor de 1 a alrededor de 30, de alrededor de 1 a alrededor de 20, de alrededor de 1 a alrededor de 10, de alrededor de 5 a alrededor de 90, de alrededor de 10 a alrededor de 80, de alrededor de 20 a alrededor de 60, o de alrededor de 30 a alrededor de 50 ppm. En algunos casos, un péptido está presente en alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, o más de 1000 microgramos por mililitro ($\mu\text{g/mL}$). En algunos casos, un péptido está presente en un rango de alrededor de 1 a alrededor de 100, de alrededor de 1 a alrededor de 50, de alrededor de 1 a alrededor de 40, de alrededor de 1 a alrededor de 30, de alrededor de 1 a alrededor de 20, de alrededor de 1 a alrededor de 10, de alrededor de 5 a alrededor de 90, de alrededor de 10 a alrededor de 80, de alrededor de 20 a alrededor de 60, o de alrededor de 30 a alrededor de 50 microgramos por mililitro. En algunos casos, un péptido está presente en alrededor de 0,01 % en peso a alrededor de 10 % en peso, 0,01 % en peso a alrededor de 0,02 % en peso, en alrededor de 0,01 % en peso a alrededor de 0,03 % en peso, en alrededor de 0,01 % en peso a alrededor de 0,04 % en peso, en alrededor de 0,01 % en peso a alrededor de 0,05 % en peso, en alrededor de 0,01 % en peso a alrededor de 0,1 % en peso, en alrededor de 1 % en peso a alrededor de 5 % en peso, o alrededor de 1 % en peso a alrededor de 10 % en peso.

[0041] Las composiciones descritas en la presente, en algunas formas de realización,

comprenden una pluralidad de péptidos. En algunos casos, un péptido de una pluralidad de péptidos está presente en alrededor de 50 ppm o menos a alrededor de 1000, 5000, 10000, 50000, 100000, 500000 ppm o más, por ejemplo, 100 ppm del péptido, o cualquier otra cantidad adecuada. En algunos casos, un péptido de la pluralidad de péptidos está presente en alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, o más de 1000 ppm. En algunos casos, un péptido de la pluralidad de péptidos está presente en un rango de alrededor de 1 a alrededor de 100, de alrededor de 1 a alrededor de 50, de alrededor de 1 a alrededor de 40, de alrededor de 1 a alrededor de 30, de alrededor de 1 a alrededor de 20, de alrededor de 1 a alrededor de 10, de alrededor de 5 a alrededor de 90, de alrededor de 10 a alrededor de 80, de alrededor de 20 a alrededor de 60, o de alrededor de 30 a alrededor de 50 ppm. En algunos casos, un péptido de la pluralidad de péptidos está presente en alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, o más de 1000 microgramo por mililitros (ug/mL). En algunos casos, un péptido de la pluralidad de péptidos está presente en un rango de alrededor de 1 a alrededor de 100, de alrededor de 1 a alrededor de 50, de alrededor de 1 a alrededor de 40, de alrededor de 1 a alrededor de 30, de alrededor de 1 a alrededor de 20, de alrededor de 1 a alrededor de 10, de alrededor de 5 a alrededor de 90, de alrededor de 10 a alrededor de 80, de alrededor de 20 a alrededor de 60, o de alrededor de 30 a alrededor de 50 microgramo por mililitro. En algunos casos, un péptido de la pluralidad de péptidos está presente en alrededor de 0,01 % en peso a alrededor de 10 % en peso, 0,01 % en peso a alrededor de 0,02 % en peso, en alrededor de 0,01 % en peso a alrededor de 0,03 % en peso, en alrededor de 0,01 % en peso a alrededor de 0,04 % en peso, en alrededor de 0,01 % en peso a alrededor de 0,05 % en peso, en alrededor de 0,01 % en peso a alrededor de 0,1 % en peso, en alrededor de 1 % en peso a alrededor de 5 % en peso, o alrededor de 1 % en peso a alrededor de 10 % en peso. En algunas formas de realización, un péptido de la pluralidad de péptidos está provisto en al menos o alrededor de 0,00001 %, 0,0003 %, 0,0005 %, 0,001 %, 0,001 %, 0,005 %, 0,0055 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 %, 4,5 %, 5,0 %, 5,5 %, 6,0 %, 6,5 %, 7,0 %, 8 %, 9 %, 10 %, o más de 10 % en peso (en peso %). En algunas formas de realización, un péptido de la pluralidad de péptidos se proporciona en un rango de alrededor de 0,25 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 0,5 % a alrededor de 8 %, de alrededor de 0,75 % a alrededor de 6 % o de alrededor de 1 % a alrededor de 4 % en peso. En algunas

formas de realización, cada péptido de la pluralidad de péptidos se proporciona en un rango de alrededor de 0,001 % a alrededor de 6 %, de alrededor de 0,002 % a alrededor de 4 %, de alrededor de 0,01 % a alrededor de 3 % o de alrededor de 0,02 % a alrededor de 2 % en peso.

[0042] En algunas formas de realización, el péptido es tripéptido-1, hexapéptido-12, hexapéptido-11, hexapéptido-38, tetrapéptido-2, o combinaciones de estos.

[0043] En algunas formas de realización, el tripéptido-1 se proporciona en al menos o alrededor de 0,00001 %, 0,0003 %, 0,0005 %, 0,001 %, 0,001 %, 0,005 %, 0,0055 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 %, 4,5 %, 5,0 %, 5,5 %, 6,0 %, 6,5 %, 7,0 %, 8 %, 9 %, 10 % o más de 10 % en peso (en peso %). En algunas formas de realización, el tripéptido-1 se proporciona en un rango de alrededor de 0,25 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 0,5 % a alrededor de 8 %, de alrededor de 0,75 % a alrededor de 6 % o de alrededor de 1 % a alrededor de 4 % en peso. En algunas formas de realización, el tripéptido-1 se proporciona al menos o alrededor de 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más de 25 ppm. En algunas formas de realización, el tripéptido-1 se proporciona en un rango de alrededor de 0,25 a alrededor de 10, de alrededor de 0,5 a alrededor de 8, de alrededor de 1 a alrededor de 6, o de alrededor de 2 a alrededor de 4 ppm. En algunas formas de realización, el tripéptido-1 se proporciona en una gama de alrededor de 1 a alrededor de 10 ppm. En algunas formas de realización, el tripéptido-1 se proporciona al menos o alrededor de 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, o más de 25 microgramos por mililitro (ug/mL). En algunas formas de realización, el tripéptido-1 se proporciona en un rango de alrededor de 0,25 a alrededor de 10, de alrededor de 0,5 a alrededor de 8, de alrededor de 1 a alrededor de 6, o de alrededor de 2 a alrededor de 4 microgramos por mililitro.

[0044] En algunas formas de realización, el hexapéptido-12 se proporciona al menos o alrededor de 0,00001 %, 0,0003 %, 0,0005 %, 0,001 %, 0,001 %, 0,005 %, 0,0055 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 %, 4,5 %, 5,0 %, 5,5 %, 6,0 %, 6,5 %, 7,0 %, 8 %, 9 %, 10 % o más de 10 % en peso (en peso %). En algunas formas de realización, el hexapéptido-12 se proporciona en un rango de alrededor de 0,25 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 0,5 % a alrededor de 8 %, de alrededor de 0,75 % a alrededor de 6 % o de alrededor de 1 % a alrededor de 4 % en peso. En algunas formas de realización, el hexapéptido-12 se proporciona al menos o alrededor de 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más de 25 ppm. En algunas formas de realización, el hexapéptido-

12 se proporciona en un rango de alrededor de 1 a alrededor de 10 ppm. En algunas formas de realización, el hexapéptido-12 se proporciona en un rango de alrededor de 0,25 a alrededor de 10, de alrededor de 0,5 a alrededor de 8, de alrededor de 1 a alrededor de 6, o de alrededor de 2 a alrededor de 4 ppm. En algunas formas de realización, el hexapéptido-12 se proporciona al menos o alrededor de 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más de 25 microgramos por mililitro (µg/mL). En algunas formas de realización, el hexapéptido-12 se proporciona en un rango de alrededor de 0,25 a alrededor de 10, de alrededor de 0,5 a alrededor de 8, de alrededor de 1 a alrededor de 6, o de alrededor de 2 a alrededor de 4 microgramos por mililitro.

[0045] En algunas formas de realización, el hexapéptido-11 se proporciona al menos o alrededor de 0,00001 %, 0,0003 %, 0,0005 %, 0,001 %, 0,001 %, 0,005 %, 0,0055 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 %, 4,5 %, 5,0 %, 5,5 %, 6,0 %, 6,5 %, 7,0 %, 8 %, 9 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o más que 90 % en peso (en peso %). En algunas formas de realización, el hexapéptido-11 se proporciona en un rango de alrededor de 0,25 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 0,5 % a alrededor de 8 %, de alrededor de 0,75 % a alrededor de 6 % o de alrededor de 1 % a alrededor de 4 % en peso. En algunas formas de realización, el hexapéptido-11 se proporciona en un rango de alrededor de 0,001 % a alrededor de 6 %, de alrededor de 0,002 % a alrededor de 4 %, de alrededor de 0,01 % a alrededor de 3 % o de alrededor de 0,02 % a alrededor de 2 %. En algunas formas de realización, el hexapéptido-11 se proporciona en un rango de alrededor de 0,005 % a alrededor de 0,02 % en peso. En algunas formas de realización, el hexapéptido-11 se proporciona al menos o alrededor de 5, 10, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, o más de 250 ppm. En algunas formas de realización, el hexapéptido-11 se proporciona en un rango de alrededor de 25 a alrededor de 250, de alrededor de 50 a alrededor de 200, o de alrededor de 75 a alrededor de 150 ppm. En algunas formas de realización, el hexapéptido-11 se proporciona en un rango de alrededor de 10 a alrededor de 100 ppm. En algunas formas de realización, el hexapéptido-11 se proporciona al menos o alrededor de 5, 10, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, o más de 250 microgramos por mililitro (ug/mL). En algunas formas de realización, el hexapéptido-11 se proporciona en un rango de alrededor de 25 a alrededor de 250, de alrededor de 50 a alrededor de 200, o de alrededor de 75 a alrededor de 150 microgramos por mililitro.

[0046] En algunas formas de realización, el hexapéptido-38 se proporciona al menos o

alrededor de 0,00001 %, 0,0003 %, 0,0005 %, 0,001 %, 0,001 %, 0,005 %, 0,0055 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 %, 4,5 %, 5,0 %, 5,5 %, 6,0 %, 6,5 %, 7,0 %, 8 %, 9 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o más de 90 % en peso (en peso %). En algunas formas de realización, el hexapéptido-38 se proporciona en un rango de alrededor de 0,25 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 0,5 % a alrededor de 8 %, de alrededor de 0,75 % a alrededor de 6 % o de alrededor de 1 % a alrededor de 4 % en peso. En algunas formas de realización, el hexapéptido-38 se proporciona en un rango de alrededor de 0,001 % a alrededor de 6 %, de alrededor de 0,002 % a alrededor de 4 %, de alrededor de 0,01 % a alrededor de 3 % o de alrededor de 0,02 % a alrededor de 2 %. En algunas formas de realización, el hexapéptido-38 se proporciona en un rango de alrededor de 0,005 % a alrededor de 0,02 % en peso. En algunas formas de realización, el hexapéptido-38 se proporciona al menos o alrededor de 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 10, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, o más de 250 ppm. En algunas formas de realización, el hexapéptido-38 se proporciona en un rango de alrededor de 25 a alrededor de 250, de alrededor de 50 a alrededor de 200, o de alrededor de 75 a alrededor de 150 ppm. En algunas formas de realización, el hexapéptido-38 se proporciona al menos o alrededor de 5, 10, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, o más de 250 microgramos por mililitro (ug/mL). En algunas formas de realización, el hexapéptido-38 se proporciona en un rango de alrededor de 25 a alrededor de 250, de alrededor de 50 a alrededor de 200, o de alrededor de 75 a alrededor de 150 microgramos por mililitro. En algunas formas de realización, el hexapéptido-38 es acetilo hexapéptido-38.

[0047] En algunas formas de realización, el tetrapéptido-2 se proporciona al menos o alrededor de 0,00001 %, 0,0003 %, 0,0005 %, 0,001 %, 0,001 %, 0,005 %, 0,0055 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 %, 4,5 %, 5,0 %, 5,5 %, 6,0 %, 6,5 %, 7,0 %, 8 %, 9 %, 10 % o más de 10 % en peso (en peso %). En algunas formas de realización, el tetrapéptido-2 se proporciona en un rango de alrededor de 0,25 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 0,5 % a alrededor de 8 %, de alrededor de 0,75 % a alrededor de 6 % o de alrededor de 1 % a alrededor de 4 % en peso. En algunas formas de realización, el tetrapéptido-2 se proporciona al menos o alrededor de 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más de 25 ppm. En algunas formas de realización, el tetrapéptido-2 se proporciona en un rango de alrededor de 0,25 a alrededor de 10, de alrededor de 0,5 a alrededor de 8, de alrededor de 1 a alrededor de 6, o de alrededor de 2 a alrededor de

4 ppm. En algunas formas de realización, el tetrapéptido-2 se proporciona al menos o alrededor de 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 o más de 25 microgramos por mililitro (ug/mL). En algunas formas de realización, el tetrapéptido-2 se proporciona en un rango de alrededor de 0,25 a alrededor de 10, de alrededor de 0,5 a alrededor de 8, de alrededor de 1 a alrededor de 6, o de alrededor de 2 a alrededor de 4 microgramos por mililitro.

[0048] En formas de realización de ejemplo, una relación en peso del primer péptido con respecto al segundo péptido en una composición tópica es de 1 parte del primer péptido a 0,2 a 10 partes de segundo péptido, de 1 a 10 partes de segundo péptido, de 1 a 8 partes de segundo péptido, o de 1 a 5,5 partes de segundo péptido. La siguiente nomenclatura se utiliza en la presente para referirse a diversos aminoácidos: Alanina (también denominada en la presente "Ala" o "A"), Arginina (también denominada en la presente "Arg" o "R"), Asparagina (también denominada en la presente "Asn" o "N"), Ácido aspártico (también denominado en la presente "Asp" o "D"), Cisteína (también denominada en la presente "Cys" o "C"), Ácido glutámico (también denominado en la presente "Glu" o "E"), Glutamina (también denominada en la presente "Gln" o "Q"), Glicina (también denominada en la presente "Gly" o "G"), Histidina (también denominada en la presente "His" o "H"), Isoleucina (también denominada en la presente "Ile" o "I"), Leucina (también denominada en la presente "Leu" o "L"), Lisina (también denominada en la presente "Lys" o "K"), Metionina (también denominada en la presente "Met" o "M"), Fenilalanina (también denominada en la presente "Phe" o "F"), Prolina (también denominada en la presente "Pro" o "P"), Serina (también denominada en la presente "Ser" o "S"), Treonina (también denominada en la presente "Thr" o "T"), Triptófano (también denominado en la presente "Trp" o "W"), Tirosina (también denominada en la presente "Tyr" o "Y") y Valina (también denominada en la presente "Val" o "V").

[0049] En algunas formas de realización, el primer péptido es un dipéptido. Los dipéptidos adecuados incluyen, entre otros, aquellos que tienen la siguiente secuencia de aminoácidos: KK, KP, CK, KC, KT, DF, NF, VW, YR o TT. En algunas formas de realización, el dipéptido tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: KV. En otras formas de realización, el primer péptido es un tripéptido. Los tripéptidos adecuados incluyen, entre otros, aquellos que tienen la siguiente secuencia de aminoácidos: HGG, RKR, GHK, GKH, GGH, GHG, KFK o KPK. En algunas formas de realización, el tripéptido tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: KVK. En algunas formas de realización, el primer péptido es un tetrapéptido. Los tetrapéptidos adecuados

incluyen, entre otros, aquellos que tienen la siguiente secuencia de aminoácidos: GQPR, KTFK, AQTR o RSRK. En algunas formas de realización, el tetrapéptido tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: KDVY. En algunas formas de realización, el segundo péptido es un pentapéptido. Los pentapéptidos adecuados incluyen, entre otros, aquellos que tienen la siguiente secuencia de aminoácidos: KTTKS, YGGFX o KLAAG. En algunas formas de realización, el segundo péptido es un hexapéptido. Los hexapéptidos adecuados incluyen, entre otros, aquellos que tienen la siguiente secuencia de aminoácidos: VGVAPG o GKTTKS. En algunas formas de realización, el hexapéptido tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: FVAPFP. En algunas formas de realización, el segundo péptido es un heptapéptido. Los heptapéptidos adecuados incluyen, entre otros, uno que tiene una secuencia de aminoácidos RGYLLE o heptapéptido-6 (un péptido prosirtuina). Las composiciones pueden incluir dos o más péptidos, por ejemplo, dos dipéptidos y un pentapéptido; un tripéptido y un hexapéptido; un dipéptido, un tripéptido y un heptapéptido, o similares, siempre que la composición contenga al menos un dipéptido, tripéptido o tetrapéptido y al menos un pentapéptido, hexapéptido o heptapéptido. En algunas formas de realización, las composiciones comprenden un tripéptido y uno o más hexapéptidos. En algunas formas de realización, las composiciones comprenden un tripéptido, uno o más hexapéptidos y un tetrapéptido. En algunas formas de realización, el tripéptido es tripéptido-1. En algunas formas de realización, el uno o más hexapéptidos es hexapéptido-12. En algunas formas de realización, el uno o más hexapéptidos es hexapéptido-11. En algunas formas de realización, el uno o más hexapéptidos es hexapéptido-38. En algunas formas de realización, las composiciones comprenden tripéptido-1, hexapéptido-12, hexapéptido-11 y hexapéptido-38. En algunas formas de realización, el tetrapéptido es tetrapéptido-2.

[0050] El péptido puede funcionalizarse. Por ejemplo, el péptido puede funcionalizarse con un ácido graso, por ejemplo, ácido miristoleico, ácido palmitoleico, ácido sapiénico, ácido oleico, ácido elaídico, ácido vaccénico, ácido linoleico, ácido linoelaídico, ácido α -linolenico, ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico, ácido erúcico, ácido docosahexaenoico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico, ácido lignocérico, ácido cerótico o similares. Los ejemplos incluyen palmitoil hexapéptido-12 (Pal-VGVAPG), palmitoil tripéptido-1 (Pal-GHK), miristoil hexapéptido-12 (Myr-VGVAPG) y miristoil tripéptido-1 (Myr-GHK). La funcionalización con palmitoil o miristoil puede ser conveniente en ciertas formas de realización ya que exhibe una mejor penetración en

comparación con otros ácidos grasos. En algunas formas de realización, el péptido se funcionaliza con un grupo químico. Por ejemplo, el péptido se funcionaliza con acetilo. Los ejemplos incluyen acetil hexapéptido-38 acetil tetrapéptido-2. En algunos casos, el péptido se funcionaliza con un grupo funcional que comprende no más de 14 carbonos. En algunos casos, el péptido se funcionaliza con un grupo funcional que comprende no más de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, o más de 20 carbonos. En algunos casos, el péptido es no palmitoilado. Sin querer limitarse a una teoría en particular, la incorporación del péptido en un liposoma, en algunas formas de realización, aumenta la lipofilia de un péptido funcionalizado o no funcionalizado.

[0051] Algunas formas de realización de los métodos y las composiciones proporcionados en la presente incluyen glicina-histidina-lisina (GHK) como un primer péptido. GHK es una secuencia de péptidos que rara vez se encuentra en la clase de proteínas en general, pero se encuentra a menudo en proteínas de la matriz extracelular. El tamaño pequeño de GHK permite que se dirija a receptores de membrana mucho más fácil que los péptidos grandes. Además, su estructura de unión a cobre única permite el transporte de cobre hacia dentro y fuera de las células y promueve la cicatrización de heridas a través de varias vías diferentes, aunque relacionadas. Gracias a su fuerte su estructura de unión a cobre, GHK se puede proporcionar en forma de GHK-Cu (forma de GHK unida a cobre).

[0052] En composiciones, el tripéptido generalmente está presente en una cantidad de alrededor de 50 ppm o menos a alrededor de 100, 200, 300, 400, o 500 ppm o más, por ejemplo, de 50 ppm a 150 ppm.

[0053] En composiciones, el hexapéptido generalmente está presente en una cantidad de alrededor de 50 ppm o menos a alrededor de 100, 200, 300, 400, o 500 ppm o más, por ejemplo, de 50 ppm a 150 ppm.

[0054] En composiciones, el tetrapéptido generalmente está presente en una cantidad de alrededor de 50 ppm o menos a alrededor de 100, 200, 300, 400, o 500 ppm o más, por ejemplo, de 50 ppm a 150 ppm.

[0055] Los péptidos se pueden proporcionar ventajosamente en una base para combinarlos de manera adecuada con otros componentes de una composición liposomal. La base puede incluir uno o más componentes tales como un agente espesante/de unión (por ejemplo, tetraisoestearato de pentaeritritilo), un agente emoliente/de dispersión (por ejemplo, triglicérido caprílico/cáprico), un solvente (por ejemplo, carbonato de propileno) y/o un agente modificador de la reología/de

antisedimentación (por ejemplo, hectorita de diesteardimonio).

[0056] *Fosfatidilserina*

[0057] En algunas formas de realización, la composición descrita en la presente comprende una fosfatidilserina. Exposición de fosfatidilserina de la membrana celular interna de los glóbulos rojos pueden inducir fagocitosis de glóbulos rojos. Véase Chang CF, Goods BA, Askenase MH, et al. *Erythrocyte efferocytosis modulates macrophages towards recovery after intracerebral hemorrhage. The Journal of clinical investigation.* 2018;128(2):607-624.

[0058] En algunas formas de realización, la fosfatidilserina se proporciona en al menos o alrededor de 0,001 %, 0,005 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,20 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 % o más de 4 % en peso (en peso %). En algunas formas de realización, la fosfatidilserina se proporciona en un rango de alrededor de 0,25 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 0,5 % a alrededor de 8 %, de alrededor de 0,75 % a alrededor de 6 % o de alrededor de 1 % a alrededor de 4 % en peso. En algunas formas de realización, la fosfatidilserina se proporciona en un rango de alrededor de 0,001 % a alrededor de 6 %, de alrededor de 0,002 % a alrededor de 4 %, de alrededor de 0,005 % a alrededor de 0,1 %, de alrededor de 0,01 % a alrededor de 3 % o de alrededor de 0,02 % a alrededor de 2 % en peso. En algunas formas de realización, la fosfatidilserina se proporciona en un rango de alrededor de 0,005 % a alrededor de 0,02 % en peso. En algunas formas de realización, la fosfatidilserina se proporciona a alrededor de 0,05 % en peso. En algunas formas de realización, la fosfatidilserina se proporciona a alrededor de 0,25 % en peso. En algunas formas de realización, la fosfatidilserina se proporciona a alrededor de 1 % en peso. En algunas formas de realización, la fosfatidilserina se proporciona al menos o en alrededor de 5, 10, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 o más de 1000 microgramos por mililitro (ug/mL). En algunas formas de realización, la fosfatidilserina se proporciona en un rango de alrededor de 5 a alrededor de 1000, de alrededor de 10 a alrededor de 900, de alrededor de 30 a alrededor de 800, de alrededor de 50 a alrededor de 700, de alrededor de 60 a alrededor de 600, o de alrededor de 100 a alrededor de 500 microgramos por mililitro (µg/mL).

[0059] *Extracto de Árnica montana*

[0060] En algunas formas de realización, la composición descrita en la presente comprende un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios de ejemplo incluyen, entre otros, extracto de Arnica montana. El extracto de Arnica montana

incluye componentes tales como aceites esenciales, ácidos grasos, timol, pseudoguaianolida sesquiterpenlactonas, glucósidos de flavanona, flavonoides y cumarinas. Puede exhibir un efecto antiinflamatorio. En algunas circunstancias, el extracto de Arnica montana acelera la curación, reduce los hematomas potenciales, modula la inflamación y estimula el tejido granular y acelera la curación, o combinaciones de esto. Véase Rajasingh J, Marzotto M, Bonafini C, et al. *Arnica montana Stimulates Extracellular Matrix Gene Expression in a Macrophage Cell Line Differentiated to Wound-Healing Phenotype*. *PloS one*. 2016;11(11). En algunos casos, el Arnica montana mejora los hematomas al disminuir la inflamación asociada a los productos sanguíneos. En algunos casos, Arnica montana estimula la función de los macrófagos M2 y mejora la cicatrización de las heridas. Véase Rajasingh J, Marzotto M, Bonafini C, et al. *Arnica montana Stimulates Extracellular Matrix Gene Expression in a Macrophage Cell Line Differentiated to Wound-Healing Phenotype*. *PloS one*. 2016;11(11).

[0061] En algunas formas de realización, el extracto de Arnica montana se proporciona al menos o alrededor del 0,001 %, 0,005 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,20 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, o más del 10 % en peso (% en peso). En algunas formas de realización, el extracto de Arnica montana se proporciona en un rango de alrededor de 0,25 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 0,5 % a alrededor de 8 %, de alrededor de 0,75 % a alrededor de 6 % o de alrededor de 1 % a alrededor de 4 % en peso. En algunas formas de realización, el extracto de Arnica montana se proporciona en un rango de alrededor de 0,001 % a alrededor de 6 %, alrededor de 0,002 % a alrededor de 4 %, alrededor de 0,01 % a alrededor de 3 %, alrededor de 0,02 % a alrededor de 2 % en peso, o alrededor de 0,1 % a alrededor de 2,5 %.

[0062] *Ledum Palustre*

[0063] Las composiciones como se describen en la presente, en algunas formas de realización, comprenden extracto de Ledum palustre. Ledum palustre también se conoce como té de los pantanos, romero silvestre o té del labrador. Ledum palustre se ha utilizado para las picaduras de insectos, las heridas punzantes y las hinchazones o hematomas por frío. Véase Kang JY, Tran KD, Seiff SR, Mack WP, Lee WW. Assessing the Effectiveness of Arnica montana and Rhododendron tomentosum (Ledum palustre) in the Reduction of Ecchymosis and Edema After Oculofacial Surgery: Preliminary Results. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2017;33(1):47-52.

[0064] En algunas formas de realización, el extracto de Ledum palustre se proporciona

en al menos o alrededor de 0,001 %, 0,005 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,20 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 % o más de 4 % en peso (% en peso). En algunas formas de realización, el extracto de *Ledum palustre* se proporciona en un rango de alrededor de 0,25 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 0,5 % a alrededor de 8 %, de alrededor de 0,75 % a alrededor de 6 % o de alrededor de 1 % a alrededor de 4 % en peso. En algunas formas de realización, el extracto de *Ledum palustre* se proporciona en un rango de alrededor de 0,001 % a alrededor de 6 %, alrededor de 0,002 % a alrededor de 4 %, alrededor de 0,01 % a alrededor de 3 %, alrededor de 0,02 % a alrededor de 2 % en peso, o alrededor de 0,1 % a alrededor de 2,5 %. En algunas formas de realización, el extracto de *Ledum palustre* se proporciona en alrededor de 0,25 %. En algunas formas de realización, el extracto de *Ledum palustre* se proporciona en alrededor de 0,5 %. En algunas formas de realización, el extracto de *Ledum palustre* se proporciona en alrededor de 1,0 %.

[0065] *Leuconostoc/Filtrado de fermento de raíz de rábano*

[0066] Las composiciones aquí descritas, en algunas formas de realización, comprenden filtrado de fermento de raíz de rábano/*Leuconostoc*. En algunas formas de realización, el filtrado de fermento de raíz de rábano/*Leuconostoc* se proporciona en al menos o alrededor de 0,001 %, 0,005 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,20 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 % o más de 4 % en peso (% en peso). En algunas formas de realización, el filtrado de fermento de raíz de rábano/*Leuconostoc* se proporciona en un rango de alrededor de 0,25 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 0,5 % a alrededor de 8 %, de alrededor de 0,75 % a alrededor de 6 % o de alrededor de 1 % a alrededor de 4 % en peso. En algunas formas de realización, el filtrado de fermento de raíz de rábano/*Leuconostoc* se proporciona en un rango de alrededor de 0,001 % a alrededor de 6 %, alrededor de 0,002 % a alrededor de 4 %, alrededor de 0,01 % a alrededor de 3 %, alrededor de 0,02 % a alrededor de 2 % en peso, o alrededor de 0,1 % a alrededor de 2,5 %. En algunas formas de realización, el filtrado de fermento de raíz de rábano/*Leuconostoc* se suministra a alrededor de 0,25 %. En algunas formas de realización, el filtrado de fermento de raíz de rábano/*Leuconostoc* se suministra a alrededor de 0,5 %. En algunas formas de realización, el filtrado de fermento de raíz de rábano/*Leuconostoc* se suministra a alrededor de 1,0 %.

[0067] *Lactoferrina*

[0068] En algunas formas de realización, las composiciones descritas en la presente comprenden una transferrina. En algunas formas de realización, la transferrina es una

lactoferrina. En algunas formas de realización, la lactoferrina está encapsulada en un liposoma. La lactoferrina tiene propiedades cicatrizantes, favorece la proliferación de fibroblastos y aumenta la secreción de HA. Véase Saito S, Takayama Y, Mizumachi K, Suzuki C. Lactoferrin promotes hyaluronan synthesis in human dermal fibroblasts. *Biotechnology letters*. 2011;33(1):33-39; Takayama Y. Effects of Lactoferrin on Skin Wound Healing. In: *Lactoferrin and its Role in Wound Healing*. 2012:87-100.

[0069] En algunos casos, la lactoferrina tiene actividad antimicrobiana. En algunos casos, la lactoferrina tiene actividad antimicrobiana contra bacterias, hongos, levaduras, virus, parásitos o combinaciones de estos. La lactoferrina, en algunos casos, comprende la actividad antibiopelícula. En algunos casos, la lactoferrina interactúa con la superficie bacteriana y desestabiliza la membrana microbiana. En algunos casos, la lactoferrina quela el hierro para alterar la membrana microbiana.

[0070] En algunas formas de realización, la lactoferrina se proporciona en al menos o alrededor de 0,001 %, 0,005 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,20 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 % o más de 4 % en peso (en peso %). En algunas formas de realización, la lactoferrina se proporciona en un rango de alrededor de 0,005 % a alrededor de 0,1 %, de alrededor de 0,25 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 0,5 % a alrededor de 8 %, de alrededor de 0,75 % a alrededor de 6 % o de alrededor de 1 % a alrededor de 4 % en peso. En algunas formas de realización, la lactoferrina se proporciona en un rango de alrededor de 0,001 % a alrededor de 6 %, de alrededor de 0,002 % a alrededor de 4 %, de alrededor de 0,01 % a alrededor de 2,5 %, de alrededor de 0,02 % a alrededor de 2 % en peso. En algunas formas de realización, la lactoferrina se proporciona en alrededor de 0,025 %. En algunas formas de realización, la lactoferrina se proporciona en alrededor de 0,05 %. En algunas formas de realización, la lactoferrina se proporciona en alrededor de 0,10 %. En algunas formas de realización, la lactoferrina se proporciona al menos o alrededor de 5, 10, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, o más de 1000 microgramos por mililitro ($\mu\text{g/mL}$). En algunas formas de realización, la lactoferrina se proporciona en un rango de alrededor de 5 a alrededor de 1000, de alrededor de 10 a alrededor de 900, de alrededor de 30 a alrededor de 800, de alrededor de 50 a alrededor de 700, de alrededor de 60 a alrededor de 600, o de alrededor de 100 a alrededor de 500 microgramos por mililitro ($\mu\text{g/mL}$).

[0071] *Extracto de eneldo*

[0072] En algunas formas de realización, las composiciones descritas en la presente

comprenden extracto de eneldo. El extracto de eneldo, en algunas formas de realización, estimula la reinducción de LOXL y la formación de elastina. En algunas formas de realización, el extracto de eneldo es extracto de *Anethum graveolens*. En algunas formas de realización, el extracto de eneldo es extracto de *Peucedano graveolens*.

[0073] En algunas formas de realización, el extracto de eneldo se proporciona en al menos o alrededor del 0,01 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 %, 4,5 %, 5,0 %, 5,5 %, 6,0 %, 6,5 %, 7,0 %, 8 %, 9 %, 10 % o más de 10 % en peso (% en peso). En algunas formas de realización, el extracto de eneldo se proporciona en un rango de alrededor de 0,25 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 0,025 % a alrededor de 4 %, de alrededor de 0,5 % a alrededor de 8 %, de alrededor de 0,75 % a alrededor de 6 % o de alrededor de 1 % a alrededor de 4 % en peso. En algunas formas de realización, el extracto de eneldo se proporciona a alrededor de 1,0 % en peso.

[0074] *Hidroximetoxifenil decanona*

[0075] En algunas formas de realización, las composiciones descritas en la presente comprenden hidroximetoxifenil decanona. En algunas formas de realización, la hidroximetoxifenil decanona es un potente potenciador del ácido hialurónico intrínseco, antioxidante, antiirritante o una combinación de estos.

[0076] En algunas formas de realización, el hidroximetoxifenil decanona se proporciona en al menos o alrededor de 0,001 %, 0,005 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,20 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 % o más de 4 % en peso (en peso %). En algunas formas de realización, el hidroximetoxifenil decanona se proporciona en un rango de alrededor de 0,25 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 0,1 % a alrededor de 2,5 %, de alrededor de 0,5 % a alrededor de 8 %, de alrededor de 0,75 % a alrededor de 6 % o de alrededor de 1 % a alrededor de 4 % en peso. En algunas formas de realización, la hidroximetoxifenil decanona se proporciona en un rango de alrededor de 0,001 % a alrededor de 6 %, alrededor de 0,002 % a alrededor de 4 %, alrededor de 0,01 % a alrededor de 3 %, o alrededor de 0,02 % a alrededor de 2 % en peso.

[0077] *Tremella fuciformis*

[0078] En algunas formas de realización, las composiciones descritas en la presente comprenden extracto de *Tremella fuciformis*. En algunas formas de realización, el extracto de *Tremella fuciformis* deriva de un hongo comestible. En algunas formas de realización, el extracto de *Tremella fuciformis* proporciona propiedades hidratantes y

antioxidantes.

[0079] En algunas formas de realización, el extracto de Tremella fuciformis se proporciona en al menos o alrededor de 0,001 %, 0,005 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,20 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 % o más de 4 % en peso (% en peso). En algunas formas de realización, el extracto de Tremella fuciformis se proporciona en un rango de alrededor de 0,25 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 0,1 % a alrededor de 2,5 %, de alrededor de 0,5 % a alrededor de 8 %, de alrededor de 0,75 % a alrededor de 6 % o de alrededor de 1 % a alrededor de 4 % en peso. En algunas formas de realización, el extracto de Tremella fuciformis se proporciona en un rango de alrededor de 0,001 % a alrededor de 6 %, de alrededor de 0,002 % a alrededor de 4 %, de alrededor de 0,01 % a alrededor de 3 % o de alrededor de 0,02 % a alrededor de 2 % en peso.

[0080] *Polímero cruzado de hialuronato de sodio*

[0081] En algunas formas de realización, las composiciones descritas en la presente comprenden polímero cruzado de hialuronato de sodio. El polímero cruzado de hialuronato de sodio es un ácido hialurónico sintético de alto peso molecular con una alta capacidad de fijación de agua y habilidades hidratantes.

[0082] En algunas formas de realización, el polímero cruzado de hialuronato de sodio se proporciona en al menos o alrededor de 0,0001 %, 0,0005 %, 0,001 %, 0,005 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,20 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 % o más de 4,0 % en peso (en peso %). En algunas formas de realización, el polímero cruzado de hialuronato de sodio se proporciona en alrededor de 0,5 % en peso. En algunas formas de realización, el polímero cruzado de hialuronato de sodio se proporciona en un rango de alrededor de 0,0001 % a alrededor de 4,0 %, de alrededor de 0,001 % a alrededor de 4,0 %, de alrededor de 0,01 % a alrededor de 3,0 %, de alrededor de 0,1 % a alrededor de 2,5 % o de alrededor de 0,50 % a alrededor de 1,5 % en peso.

[0083] *Fitoeno y Fitoflueno*

[0084] En algunas formas de realización, las composiciones descritas en la presente comprenden fitoeno, fitoflueno, o una combinación de estos. El fitoeno y el fitoflueno son carotenoides incoloros derivados de microalgas de agua salada que modulan la prostaglandina E-2 (PGE-2).

[0085] En algunas formas de realización, el fitoeno, fitoflueno, o una combinación de estos se proporcionan en al menos o alrededor de 0,001 %, 0,005 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,20 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 % o más de 4,0 % en peso (en peso %).

3,5 %, 4,0 % o más de 4 % en peso. En algunas formas de realización, el fitoeno, fitoflueno, o una combinación de estos se proporciona en un rango de alrededor de 0,25 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 0,1 % a alrededor de 2,5 %, de alrededor de 0,5 % a alrededor de 8 %, de alrededor de 0,75 % a alrededor de 6 % o de alrededor de 1 % a alrededor de 4 % en peso. En algunas formas de realización, el fitoeno, fitoflueno, o una combinación de estos se proporciona en un rango de alrededor de 0,001 % a alrededor de 6 %, de alrededor de 0,002 % a alrededor de 4 %, de alrededor de 0,01 % a alrededor de 3 %, o de alrededor de 0,02 % a alrededor de 2 % en peso.

[0086] *Xilitol*

[0087] En algunas formas de realización, las composiciones descritas en la presente comprenden xilitilglucósido, anhidroxilitol, xilitol, o combinaciones de estos. El xilitol es un alcohol de azúcar y tiene efectos antibiopelícula y antiinflamatorios. En algunas formas de realización, el xilitol y la lactoferrina en combinación comprenden efectos antibiopelícula. En algunas formas de realización, el xilitol y la lactoferrina actúan de manera sinérgica. Por ejemplo, la lactoferrina desestabiliza la membrana bacteriana y permite que el xilitol atraviese la membrana bacteriana para inhibir el desarrollo y crecimiento de la biopelícula.

[0088] En algunas formas de realización, el xilitilglucósido, anhidroxilitol, xilitol, o combinaciones de estos se proporcionan en al menos o alrededor de 0,001 %, 0,005 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,20 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 % o más de 4 % en peso (% en peso). En algunas formas de realización, el xilitilglucósido, anhidroxilitol, xilitol, o combinaciones de estos se proporcionan en un rango de alrededor de 0,25 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 0,1 % a alrededor de 2,5 %, de alrededor de 0,5 % a alrededor de 8 %, de alrededor de 0,75 % a alrededor de 6 % o de alrededor de 1 % a alrededor de 4 % en peso. En algunas formas de realización, el xilitilglucósido, anhidroxilitol, xilitol, o combinaciones de estos se proporcionan en un rango de alrededor de 0,001 % a alrededor de 6 %, de alrededor de 0,002 % a alrededor de 4 %, de alrededor de 0,01 % a alrededor de 3 %, o de alrededor de 0,02 % a alrededor de 2 % en peso.

[0089] *Isoestearato de sorbitán*

[0090] En algunas formas de realización, las composiciones descritas en la presente comprenden isoestearato de sorbitán. En algunas formas de realización, el isoestearato de sorbitán se proporciona en al menos o alrededor de 0,001 %, 0,005 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,20 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 % o más de 4 % en peso.

2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 % o más de 4 % en peso (% en peso). En algunas formas de realización, el isoestearato de sorbitán se proporciona en un rango de alrededor de 0,25 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 0,1 % a alrededor de 2,5 %, de alrededor de 0,5 % a alrededor de 8 %, de alrededor de 0,75 % a alrededor de 6 % o de alrededor de 1 % a alrededor de 4 % en peso. En algunas formas de realización, el isoestearato de sorbitán se proporciona en un rango de alrededor de 0,001 % a alrededor de 6 %, de alrededor de 0,002 % a alrededor de 4 %, de alrededor de 0,01 % a alrededor de 3 % o de alrededor de 0,02 % a alrededor de 2 % en peso. En algunas formas de realización, el isoestearato de sorbitán se proporciona en alrededor de 0,10 % en peso.

[0091] *Glucosa*

[0092] En algunas formas de realización, las composiciones descritas en la presente comprenden glucosa. En algunas formas de realización, la glucosa se proporciona en al menos o alrededor de 0,001 %, 0,005 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,20 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 % o más de 4 % en peso (en peso %). En algunas formas de realización, la glucosa se proporciona en un rango de alrededor de 0,25 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 0,1 % a alrededor de 2,5 %, de alrededor de 0,5 % a alrededor de 8 %, de alrededor de 0,75 % a alrededor de 6 % o de alrededor de 1 % a alrededor de 4 % en peso. En algunas formas de realización, la glucosa se proporciona en un rango de alrededor de 0,001 % a alrededor de 6 %, de alrededor de 0,002 % a alrededor de 4 %, de alrededor de 0,01 % a alrededor de 3 % o de alrededor de 0,02 % a alrededor de 2 % en peso. En algunas formas de realización, la glucosa se proporciona en alrededor de 0,01 % en peso.

[0093] En algunas formas de realización, las composiciones descritas en la presente comprende aceite de semilla. En algunas formas de realización, el aceite de semilla es aceite de semilla de *helianthus annuus* (girasol). En algunas formas de realización, el aceite de semilla se proporciona en al menos o alrededor de 0,001 %, 0,003 %, 0,005 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,20 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 % o más de 4 % en peso (en peso %). En algunas formas de realización, el aceite de semilla se proporciona en un rango de alrededor de 0,25 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 0,1 % a alrededor de 2,5 %, de alrededor de 0,5 % a alrededor de 8 %, de alrededor de 0,75 % a alrededor de 6 % o de alrededor de 1 % a alrededor de 4 % en peso. En algunas formas de realización, el aceite de semilla se proporciona en un rango de alrededor de 0,001 % a alrededor de 6 %, de alrededor

de 0,002 % a alrededor de 4 %, de alrededor de 0,01 % a alrededor de 3 % o de alrededor de 0,02 % a alrededor de 2 % en peso. En algunas formas de realización, el aceite de semilla se proporciona en alrededor de 0,003 % en peso.

[0094] *Otros componentes*

[0095] Otros componentes pueden incluir agentes antiinflamatorios, antioxidantes y potenciadores de solubilidad. Los agentes antiirritación de ejemplo incluyen, entre otros, triacetato de pantenilo y naringenina. El triacetato de pantenilo y la naringenina son extractos de plantas naturales que reducen el enrojecimiento y la pérdida de agua a través de la piel. Cuando se utilizan en composiciones, las cantidades típicas para agentes antiirritación son de 1 % en peso a 4 % en peso (% en peso).

[0096] Los agentes antioxidantes de ejemplo incluyen, entre otros, extracto de Dunaliella salina y escualeno. El extracto de Dunaliella salina incluye componentes tales como betacarotenos. Puede exhibir un efecto antioxidante. Cuando se utilizan en composiciones, las cantidades típicas para agentes antiinflamatorios son de 0,1 % en peso a 2,5 % en peso (% en peso). En algunas formas de realización, el extracto de Dunaliella salina se proporciona en al menos o alrededor de 0,001 %, 0,005 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,20 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 % o más de 4 % en peso. En algunas formas de realización, el extracto de Dunaliella salina se proporciona en un rango de alrededor de 0,001 % a alrededor de 4,0 %, de alrededor de 0,01 % a alrededor de 3,0 %, de alrededor de 0,1 % a alrededor de 2,5 %, o de alrededor de 0,50 % a alrededor de 1,5 %. En algunas formas de realización, el escualeno se proporciona en al menos o alrededor de 0,001 %, 0,005 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,20 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 % o más de 4 % en peso. En algunas formas de realización, el escualeno se proporciona en un rango de alrededor de 0,001 % a alrededor de 4,0 %, de alrededor de 0,01 % a alrededor de 3,0 %, de alrededor de 0,1 % a alrededor de 2,5 %, o de alrededor de 0,50 % a alrededor de 1,5 %. En algunas formas de realización, el extracto de Dunaliella salina y el escualeno se proporcionan en al menos o alrededor de 0,001 %, 0,005 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,20 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 % o más de 4 % en peso. En algunas formas de realización, el extracto de Dunaliella salina y el extracto de escualeno se proporcionan en un rango de alrededor de 0,001 % a alrededor de 4,0 %, de alrededor de 0,01 % a alrededor de 3,0 %, de alrededor de 0,1 % a alrededor de 2,5 %, o de alrededor de 0,50 % a alrededor de 1,5 %.

[0097] En algunas formas de realización, la composición comprende polímero de

siloxano. En algunas formas de realización, el polímero de siloxano es caprilil meticona. En algunas formas de realización, el caprilil meticona se proporciona en al menos o alrededor de 0,001 %, 0,005 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,20 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 % o más de 4,0 % en peso (% en peso). En algunas formas de realización, el caprilil meticona se proporciona en alrededor de 0,5 % en peso. En algunas formas de realización, el caprilil meticona se proporciona en un rango de alrededor de 0,001 % a alrededor de 4,0 %, de alrededor de 0,01 % a alrededor de 3,0 %, de alrededor de 0,1 % a alrededor de 2,5 %, o de alrededor de 0,50 % a alrededor de 1,5 % en peso. En algunas formas de realización, el caprilil meticona se proporciona en alrededor de 0,25 % en peso. En algunas formas de realización, el caprilil meticona se proporciona en alrededor de 1 % en peso.

[0098] Las arcillas de bentonita se pueden usar en conjunto con los péptidos para impartir propiedades de penetración y adsorción a las composiciones, y pueden ayudar a estabilizar emulsiones. También se pueden usar otras arcillas, tales como hectorita y silicato de magnesio y aluminio. La bentonita y otras arcillas se pueden modificar para obtener un compuesto orgánico de arcilla modificada. Las sales (por ejemplo, sales de amonio cuaternarias) de ácidos grasos (por ejemplo, ácidos grasos hidrogenados) se pueden hacer reaccionar con hectorita u otras arcillas. Como se proporciona en la presente, los ácidos grasos se denominan y se describen con nomenclatura convencional como utilizan las personas del oficio de nivel medio. Un ácido graso saturado no incluye enlaces dobles carbono-carbono. Un ácido graso insaturado incluye al menos un enlace doble carbono-carbono. Un ácido graso monoinsaturado incluye solo un enlace doble carbono-carbono. Un ácido graso poliinsaturado incluye dos o más enlaces dobles carbono-carbono. Los enlaces dobles en ácidos grasos son generalmente *cis*; sin embargo, también son posibles los enlaces dobles *trans*. La posición de los enlaces dobles puede estar indicada por Δn , donde n indica el carbono de menor numeración de cada par de átomos de carbono con enlaces dobles. Se puede usar una notación abreviada que especifica la cantidad total de carbonos: $N.^{\circ}$ de enlaces dobles, Δ posiciones de enlace doble. Por ejemplo, $20:4\Delta_{5,8,11,14}$ se refiere a un ácido graso que tiene 20 átomos de carbono y cuatro enlaces dobles, en donde los enlaces dobles están ubicados entre el átomo de carbono 5 y 6, el átomo de carbono 8 y 9, el átomo de carbono 11 y 12 y el átomo de carbono 14 y 15, en donde el átomo de carbono 1 es el carbono del grupo de ácido carboxílico. Un estearato (octadecanoato) es un ácido graso saturado. Un oleato (*cis*- $\Delta 9$ -octadecanoato) es un

ácido graso monoinsaturado, un linolenato (todo-*cis*- $\Delta^9,12,15$ -octadecatrienoato) es un ácido graso poliinsaturado. Los ácidos grasos adecuados para su uso pueden comprender de 5 a 30 átomos de carbono, por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 átomos de carbono. El ácido graso puede ser completamente saturado, o puede incluir tantos enlaces dobles como sean posibles para la longitud de la cadena. Los ácidos grasos adecuados para funcionalizar hectorita u otras arcillas incluyen ácido palmítico y ácido esteárico. Los modificadores catiónicos de dialquilo cuaternario incluyen cloruro de dipalmoildimonio y cloruro de diestearildimonio. Los modificadores catiónicos de amidoaminas cuaternarias incluyen alcohol cetearílico de cloruro de palmitamidopropiltrimonio y cloruro de palmitamidopropiltrimonio.

[0099] En algunas formas de realización, los péptidos pueden estar en mezcla con un portador, diluyente o excipiente adecuado, y pueden contener sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulgentes, agentes amortiguadores de pH, aditivos mejoradores de la gelificación o la viscosidad, conservantes, agentes aromatizantes, colores y similares, según la vía de administración y la preparación que se desee. Ver, por ejemplo, "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Lippincott, Williams & Wilkins; 20.ª edición (1 de junio de 2003) y "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Pub. Co.; 18.ª y 19.ª ediciones (diciembre de 1985 y junio de 1990, respectivamente). Tales preparaciones pueden incluir agentes formadores de complejos, iones de metal, compuestos poliméricos tales como ácido poliacético, ácido poliglicólico, hidrogeles, dextrano, y similares, liposomas, microemulsiones, micelas, vesículas unilamelares o multilamelares, fantasmas de eritrocitos o esferoblastos. Los lípidos adecuados para las composiciones incluyen, entre otros, monoglicéridos, diglicéridos, sulfátidos, lisolecitina, fosfolípidos, saponina, ácidos biliares y similares. En algunas formas de realización, las composiciones que se describen en la presente comprenden fosfatidilserina, fosfolípidos, tocoferol, palmitato de ascorbilo o combinaciones de estos. En algunas formas de realización, la fosfatidilserina, fosfolípidos, tocoferol, palmitato de ascorbilo, o combinaciones de estos se proporcionan en 0,001 %, 0,005 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,20 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 % o más de 4 % en peso (% en peso). En algunas formas de realización, la fosfatidilserina, fosfolípidos, tocoferol, palmitato de ascorbilo, o combinaciones de estos se proporcionan en un rango de alrededor de 0,25 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 0,5 % a alrededor de 8 %, de alrededor de 0,75 % a alrededor de 6 % o de

alrededor de 1 % a alrededor de 4 % en peso. En algunas formas de realización, la fosfatidilserina, fosfolípidos, tocoferol, palmitato de ascorbilo, o combinaciones de estos se proporcionan en un rango de alrededor de 0,001 % a alrededor de 6 %, de alrededor de 0,002 % a alrededor de 4 %, de alrededor de 0,01 % a alrededor de 3 % o de alrededor de 0,02 % a alrededor de 5 % en peso. En algunas formas de realización, el aditivo es betaína. En algunas formas de realización, la betaína se proporciona en un rango de alrededor de 0,001 % a alrededor de 6 %, de alrededor de 0,002 % a alrededor de 4 %, de alrededor de 0,01 % a alrededor de 3 % o de alrededor de 0,02 % a alrededor de 5 % en peso. En algunas formas de realización, las composiciones que se describen en la presente comprenden caprilil glicol. En algunas formas de realización, el caprilil glicol se proporciona en un rango de alrededor de 0,001 % a alrededor de 6 %, de alrededor de 0,002 % a alrededor de 4 %, de alrededor de 0,01 % a alrededor de 3 % o de alrededor de 0,02 % a alrededor de 5 % en peso. En algunas formas de realización, las composiciones que se describen en la presente comprenden ácido caprilhidroxámico. En algunas formas de realización, el ácido caprilhidroxámico se proporciona en un rango de alrededor de 0,001 % a alrededor de 6 %, de alrededor de 0,002 % a alrededor de 4 %, de alrededor de 0,01 % a alrededor de 3 % o de alrededor de 0,02 % a alrededor de 5 % en peso. La presencia de tales componentes adicionales puede influir en el estado físico, la solubilidad, la estabilidad, la tasa de liberación, la tasa de depuración y la penetración de ingredientes activos.

[00100] Las composiciones para administración o aplicación tópica comprenden las composiciones de péptidos descritas en la presente y un vehículo aceptable desde el punto de vista dermatológico. El vehículo puede ser acuoso o no acuoso. El vehículo aceptable desde el punto de vista dermatológico utilizado en la composición tópica puede estar en la forma de una loción, un gel, un ungüento, un líquido, una crema o una emulsión. Si el vehículo es una emulsión, la emulsión puede tener una fase acuosa continua y una fase no acuosa u oleosa discontinua (emulsión de aceite en agua), o una fase no acuosa u oleosa continua y una fase acuosa discontinua (emulsión de agua en aceite). Cuando se administra o se aplica por vía tópica en forma de líquido o gel, se puede agregar a los ingredientes activos un portador líquido, tal como agua, petróleo, aceites de origen animal o vegetal tales como aceite de cacahuete, aceite mineral, aceite de soja o aceite de sésamo, o aceites sintéticos. La solución salina fisiológica, dextrosa u otra solución de sacáridos, o glicoles tales como etilenglicol, propilenglicol o polietilenglicol también son portadores líquidos adecuados.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o de araquís, un aceite mineral tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulgentes adecuados incluyen gomas naturales tales como goma acacia y goma tragacanto, fosfátidos naturales, tal como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tal como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tal como monooleato de sorbitán polioxietilenado. Las emulsiones también pueden contener agentes colorantes y aromatizantes.

[00101] En ciertas formas de realización, un elastómero de silicona (por ejemplo, polímero cruzado de dimeticona) se utiliza para aumentar la administración y penetración de los péptidos en la piel. Una alternativa a aumentar el peso molecular (como con gomas de silicona) o agregar un agente de relleno (como con compuestos de silicona) es reticular parcialmente polímeros de siloxano y dispersar este material en un fluido portador de silicona apropiado. Los polímeros cruzados de dimeticona resultantes (también conocidos como elastómeros de silicona en la industria del cuidado personal) difieren del polidimetilsiloxano (PDMS) básico por la reticulación entre los polímeros lineales. Estos materiales se pueden usar en composiciones de péptidos y también ofrecen beneficios en el tratamiento de cicatrices, protección en el área que rodea la herida y administración de enzimas. En aplicaciones del cuidado de la piel, la estética de los elastómeros de silicona (incluso aquellos con grupos funcionales) y su habilidad para absorber diversos aceites (por ejemplo, con un polímero cruzado de dimeticona/vinil dimeticona tal como el polvo de elastómero Dow Corning® 9506) son dos de las propiedades deseables de los elastómeros. Los elastómeros de silicona tienen una sensación en la piel diferente de cualquiera de los fluidos de silicona, descrita como "suave", "sedosa" y "sutil". Se puede modificar al controlar la cantidad de fase líquida en la fórmula y, por lo tanto, el grado de hinchazón. Por sus propiedades formadoras de películas, los polímeros cruzados de dimeticona se pueden usar como sistemas de administración para ingredientes activos tales como los péptidos descritos en la presente, u otros componentes de composiciones tales como vitaminas solubles en aceite y protectores solares. Los filtros solares, como el metoxicinamato de octilo pueden liberarse con mayor eficacia a partir de una composición que contenga un elastómero de silicona, lo que produce un factor de protección solar (FPS) más alto. Las mezclas de elastómeros de silicona se pueden usar para mejorar el FPS en composiciones de aceite en agua que contienen

protectores solares orgánicos. Por ejemplo, en las pruebas realizadas respecto al FPS, la adición de 4 % de mezcla de elastómero de silicona a una composición de protección solar que contiene protectores solares orgánicos aumentó el FPS de 5,7 a 18. Esta propiedad del elastómero de silicona permite la maximización de la eficacia de los agentes de protección solar en una composición y la reducción de la cantidad necesaria para lograr el FPS deseado. Como resultado, los costos de composición se pueden reducir junto con la posible irritación provocada por activos de protección solar. En consecuencia, se puede lograr un FPS más alto con la misma cantidad de absorbente UV, lo que da como resultado un rendimiento mejorado sin costo de composición agregado. Los elastómeros de silicona se pueden producir a partir de polímeros de silicona lineales mediante una variedad de reacciones de reticulación, por ejemplo, mediante una reacción de hidrosililación en la que un grupo vinilo reacciona con un hidruro de silicona. El proceso general implica polímeros de silicona lineales con sitios reactivos a lo largo de la cadena polimérica que reacciona con un reticulante. El polímero cruzado de dimeticona se puede producir como un gel hecho a partir de una suspensión de partículas de elastómero hinchadas en un fluido portador (por ejemplo, una mezcla de elastómero de silicona de alto peso molecular en ciclopentasiloxano, tal como la mezcla de elastómero de silicona Dow Corning® 9040), o como un polvo secado por pulverización (un polímero cruzado de dimeticona/vinil dimeticona, tal como un polvo de elastómero Dow Corning® 9506). La forma de gel que tiene atributos deseables es ciclometicona, pero también se pueden usar dimeticonas de baja viscosidad y fluidos orgánicos. Ejemplos de polímeros cruzados de dimeticona en la suspensión o forma de gel son elastómero de silicona de alto peso molecular (12 %) en decametilciclopentasiloxano (por ejemplo, ST-elastómero Dow Corning® 10) y una mezcla de elastómero de silicona de alto peso molecular en ciclopentasiloxano (por ejemplo, mezcla de elastómero de silicona Dow Corning® 9040), que generalmente tiene un contenido de elastómero que varía de 10 a 20 % en peso.

[00102] Los excipientes farmacéuticos usados en las preparaciones tópicas de las composiciones de péptidos pueden seleccionarse del grupo que consiste en solventes, emolientes y/o emulgentes, bases de aceite, conservantes, antioxidantes, ajustadores de la tonicidad, potenciadores de la penetración y solubilizantes, agentes quelantes, agentes amortiguadores, tensioactivos, uno o más polímeros y combinaciones de estos.

[00103] Los solventes acuosos adecuados para una composición liposómica

acuosa o hidrófila incluyen agua; alcohol etílico; alcohol isopropílico; mezclas de agua y alcoholes etílicos y/o isopropílicos; glicerina; etilenglicol, propilenglicol o butilenglicol; DMSO; pentilenglicol; y mezclas de estos. En algunas formas de realización, se proporciona glicerina en al menos o alrededor de 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 % o más de 12 % en peso (% en peso). En algunas formas de realización, se proporciona glicerina en al menos o alrededor de 7 %. En algunas formas de realización, se proporciona glicerina en un rango de alrededor de 1 % a alrededor de 12 %, de alrededor de 2 % a alrededor de 11 %, o de alrededor de 3 % a alrededor de 10 % en peso. En algunas formas de realización, el butilenglicol se proporciona en al menos o alrededor de 0,0025 %, 0,005 %, 0,075 %, 0,01 %, 0,025 %, 0,05 %, 0,75 %, 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 % o más de 12 % en peso (% en peso). En algunas formas de realización, el butilenglicol se proporciona en un rango de alrededor de 0,01 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 0,025 % a alrededor de 5 % o de alrededor de 0,05 % a alrededor de 1,25 % en peso. En algunas formas de realización, el pentilenglicol se proporciona en al menos o alrededor de 0,0025 %, 0,005 %, 0,075 %, 0,01 %, 0,025 %, 0,05 %, 0,75 %, 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 % o más de 12 % en peso (% en peso). En algunas formas de realización, el pentilenglicol se proporciona en un rango de alrededor de 0,01 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 0,025 % a alrededor de 5 % o de alrededor de 0,05 % a alrededor de 1,25 % en peso. Los solventes adecuados para composiciones hidrófobas incluyen aceites minerales, aceites vegetales y aceites de silicona. Si se desea, las composiciones de péptidos descritas en la presente pueden disolverse o dispersarse en una fase de aceite hidrófoba, entonces la fase de aceite puede emulsionarse en una fase acuosa que comprende agua, sola o en combinación con alcoholes inferiores, glicerina y/o glicoles. En algunas formas de realización, se aplica una composición anhidra, ya que la presencia de agua puede causar escozor tras la administración a tejidos cutáneos sujetos a tratamiento láser, peeling químico, dermoabrasión, o similares. Las composiciones anhidras también pueden actuar para evitar el desarrollo de dermatitis de contacto por agua irritante en piel lastimada o sensible, lo que puede producir sarpullidos e irritación cutánea que pueden retardar la cicatrización de heridas y la mejora en la calidad de la piel. Tsai, T.F., Maibach, H.I. How irritant is water? An overview. Contact Dermatitis 41(6) (1999): 311-314 (que describe dermatitis de contacto causada por el agua como un irritante). Sin embargo, en ciertas formas de realización puede ser aceptable proporcionar composiciones a base de agua o permitir que una cantidad limitada de

agua esté presente. Por ejemplo, puede haber agua presente, pero en cantidades por debajo del umbral en el que puede dar como resultado una sensación de escozor cuando se aplica a piel dañada. El choque osmótico o estrés osmótico es un cambio repentino en la concentración de soluto alrededor de una célula, lo que causa un cambio rápido en el movimiento de agua a lo largo de su membrana celular. En condiciones de altas concentraciones de sales, sustratos o cualquier soluto en el sobrenadante, el agua se extrae de las células a través de ósmosis. Esto también inhibe el transporte de sustratos y cofactores hacia las células, lo que "estresa" a la célula. De forma alternativa, a bajas concentraciones de solutos, el agua ingresa a la célula en grandes cantidades, lo que hace que se hinche y que explote o se someta a apoptosis. Algunas de las composiciones descritas en la presente se pueden utilizar ventajosamente donde sea deseable minimizar el choque osmótico.

[00104] Las composiciones que se describen en la presente pueden comprender cantidades variables de solvente. En algunas formas de realización, el solvente es agua. En algunas formas de realización, el solvente es al menos o alrededor de 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o más de 95 % en peso (% en peso). En algunas formas de realización, el solvente está en un rango de alrededor de 10 % a alrededor de 95 %, de alrededor de 20 % a alrededor de 90 %, de alrededor de 30 % a alrededor de 85 %, de alrededor de 40 % a alrededor de 80 %, o alrededor de 50 % a alrededor de 75 % en peso.

[00105] La viscosidad de las composiciones se puede mantener al nivel seleccionado con el uso de un agente espesante aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Los potenciadores de viscosidad o espesantes adecuados que pueden usarse para preparar un gel o crema viscosos con una base acuosa incluyen poliacrilato de sodio, goma xantana, polivinil pirrolidona, polímero de ácido acrílico, carragenanos, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, propilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, poliacrilamidas polietoxiladas, acrilatos polietoxilados y alcantioles polietoxilados. Se prefiere metilcelulosa porque está disponible de manera fácil y económica y es fácil para trabajar. Otros agentes espesantes adecuados incluyen, por ejemplo, goma xantana, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbómero y similares. La concentración preferida del espesante dependerá del agente espesante seleccionado. Preferentemente se usa una cantidad que logrará la viscosidad seleccionada. Las composiciones viscosas normalmente se preparan a partir de soluciones mediante la adición de tales agentes espesantes o con

el uso de una base que tiene un nivel aceptable de viscosidad.

[00106] En algunas formas de realización, la viscosidad de las composiciones descritas en la presente está en un rango de 8,000 centipoise a alrededor de 30,000 centipoise. En algunas formas de realización, la viscosidad es al menos o alrededor de 4,000; 5,000; 6,000; 7,000; 8,000; 9,000; 10,000; 11,000; 12,000; 13,000; 14,000; 15,000; 16,000; 17,000; 18,000; 19,000; 20,000; 21,000; 22,000; 23,000; 24,000; 25,000; 26,000; 27,000; 28,000; 29,000; 30,000; 31,000; 32,000; 33,000; 34,000; 35,000; 36,000; 37,000; 38,000; 39,000; 40,000; o más de 40,000 centipoise. En algunas formas de realización, la composición comprende una viscosidad en un rango de alrededor de 4,000 a alrededor de 40,000, de alrededor de 6,000 a alrededor de 38,000, de alrededor de 8,000 a alrededor de 36,000, de alrededor de 10,000 a alrededor de 34,000, de alrededor de 12,000 a alrededor de 32,000, o más de alrededor de 14,000 a alrededor de 30,000 centipoise.

[00107] Los emolientes adecuados incluyen aceites y ceras de hidrocarburos tal como aceite mineral, petrolato, parafina, ceresina, ozoquerita, cera microcristalina, polietileno, escualeno, perhidroescualeno, aceites de silicona, ésteres triglicéridos, ésteres acetoglicéridos, tales como monoglicéridos acetilados; glicéridos etoxilados, tal como glicerilmonoestearato etoxilado; alquilésteres de ácidos grasos o ácidos dicarboxílicos. En algunas formas de realización, el emoliente es el triglicérido caprílico/cáprico.

[00108] En algunas formas de realización, el emoliente se proporciona en al menos o alrededor de 0,0025 %, 0,005 %, 0,075 %, 0,01 %, 0,025 %, 0,05 %, 0,75 %, 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 % o más de 12 % en peso (% en peso). En algunas formas de realización, el emoliente se proporciona en un rango de alrededor de 0,01 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 0,01 % a alrededor de 2,5 %, de alrededor de 0,025 % a alrededor de 5 %, de alrededor de 0,05 % a alrededor de 1,25 % en peso. En algunas formas de realización, el triglicérido caprílico/cáprico se proporciona en al menos o alrededor de 0,0025 %, 0,005 %, 0,075 %, 0,01 %, 0,025 %, 0,05 %, 0,75 %, 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 % o más de 12 % en peso (% en peso). En algunas formas de realización, el triglicérido caprílico/cáprico se proporciona en un rango de alrededor de 0,01 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 0,01 % a alrededor de 2,5 %, de alrededor de 0,025 % a alrededor de 5 %, de alrededor de 0,05 % a alrededor de 1,25 % en peso.

[00109] Los aceites de silicona adecuados para su uso como emolientes

incluyen dimetilpolisiloxanos, metil(fenil)polisiloxanos y copolímeros de siliconglicol solubles en agua y solubles en alcohol. Los ésteres triglicéridos adecuados para su uso como emolientes incluyen grasas vegetales y animales y aceites que incluyen aceite de ricino, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de hígado de bacalao, aceite de almendra, aceite de aguacate, aceite de palma, aceite de sésamo y aceite de soja.

[00110] Los ésteres adecuados de ácidos o diácidos carboxílicos para su uso como emolientes incluyen ésteres de metilo, isopropilo y butilo de ácidos grasos. Los ejemplos específicos de alquilésteres incluyen laurato de hexilo, laurato de isohexilo, palmitato de iso-hexilo, palmitato de isopropilo, oleato de decilo, oleato de isodecilo, estearato de hexadecilo, estearato de decilo, isoestearato de isopropilo, lactato de dilauroilo, lactato de miristilo y lactato de cetilo; y alquenilésteres de ácidos grasos tales como miristato de oleílo, estearato de oleílo y oleato de oleílo. Ejemplos específicos de alquilésteres de diácidos incluyen adipato de diisopropilo, adipato de diisohexilo, adipato de bis(hexildecilo) y sebacato de diisopropilo.

[00111] Otras clases adecuadas de emolientes o emulgentes que se pueden usar en las composiciones incluyen ácidos grasos, alcoholes grasos, alcoholéteres grasos, alcoholes grasos etoxilados, ésteres de ácidos grasos de alcoholes grasos etoxilados y ceras.

[00112] Ejemplos específicos de ácidos grasos para su uso como emolientes incluyen ácidos pelargónico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, isoesteárico, hidroxiesteárico, oleico, linoleico, ricinoleico, araquídico, behénico y erúrico. Ejemplos específicos de alcoholes grasos para su uso como emolientes incluyen alcoholes de laurilo, miristilo, cetilo, hexadecilo, estearilo, isoestearilo, hidroxiestearilo, oleilo, ricinoleilo, behenilo y erucilo, así como también 2-octil dodecanol.

[00113] Los ejemplos específicos de ceras adecuadas para su uso como emolientes incluyen lanolina y derivados de esta que incluyen aceite de lanolina, cera de lanolina, alcoholes de lanolina, ácidos grasos de lanolina, isopropil lanolato, lanolina etoxilada, alcoholes de lanolina etoxilada, colesterol etoxilado, alcoholes de lanolina propoxilada, lanolina acetilada, alcoholes de lanolina acetilada, alcoholes de lanolina linoleato, alcoholes de lanolina recinoleato, acetato de alcoholes de lanolina recinoleato, acetato de ésteres de alcoholes etoxilados, hidrogenolizatos de lanolina, lanolina hidrogenada, lanolina hidrogenada etoxilada, lanolina de sorbitol etoxilado y lanolina líquida y semisólida. También se pueden usar como ceras las ceras de hidrocarburos, ceras de éster y

ceras de amidas. Las ceras útiles incluyen ésteres de cera tal como cera de abejas, espermaceti, miristato de miristilo y estearato de estearilo; derivados de cera de abejas, por ejemplo, cera de abejas de polioxietilensorbitol; y ceras vegetales que incluyen las ceras de carnauba y candelilla.

[00114] Los alcoholes polihídricos y derivados de poliéter pueden usarse como solventes y/o tensioactivos en las composiciones. Los alcoholes polihídricos y poliéteres adecuados incluyen propilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicoles 2000 y 4000, poli(oxietilen-co-oxipropilen)glicoles, glicerol, sorbitol, sorbitol etoxilado, hidroxipropilsorbitol, polietilenglicoles 200-6000, metoxipolietilenglicoles 350, 550, 750, 2000 y 5000, homopolímeros de óxido de poli[etileno] (100,000-5,000,000), polialquilenglicoles y derivados, hexilenglicol, 2-metil-2,4-pentandiol, 1,3-butilenglicol, 1,2,6-hexantriol, 2-etil-1,3-hexandiol, glicoles vecinales que tienen 15 a 18 átomos de carbono y derivados de polioxipropileno de trimetilolpropano.

[00115] Los ésteres de alcohol polihídrico se pueden usar como emulgentes o emolientes. Los ésteres de alcohol polihídrico adecuados incluyen ésteres de monoácidos y diácidos grasos de etilenglicol, ésteres de monoácidos y diácidos grasos de dietilenglicol, ésteres de monoácidos y diácidos grasos de polietilenglicol (200-6000), ésteres de monoácidos y diácidos grasos de propilenglicol, monooleato de polipropilenglicol 2000, monoestearato de polipropilenglicol 2000, monoestearato de polipropilenglicol etoxilado, ésteres de monoácidos y diácidos grasos de glicerilo, ésteres de poliácidos grasos de poliglicerol, monoestearato de glicerilo etoxilado, monoestearato de 1,3-butilenglicol, diestearato de 1,3-butilenglicol, éster de ácido graso de polioxietilenglicol, ésteres de ácido graso de sorbitán y ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán.

[00116] Los emulgentes adecuados para su uso en composiciones incluyen tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos y zwitteriónicos. Los emulgentes iónicos preferidos incluyen fosfolípidos, tal como lecitina y derivados.

[00117] Los esteroides que incluyen, por ejemplo, colesterol y ésteres de ácidos grasos de colesterol; amidas tales como amidas de ácidos grasos, amidas de ácidos grasos etoxilados y alcanolamidas de ácidos grasos también pueden usarse como emolientes y/o potenciadores de la penetración.

[00118] Un conservante aceptable desde el punto de vista farmacéutico se puede usar para aumentar la vida útil de la composición. Otros conservantes y/o antioxidantes adecuados para su uso en composiciones incluyen cloruro de benzalconio, alcohol bencílico, fenol, urea, parabenos, hidroxitolueno butilado (BHT),

hidroxianisol butilado (BHA), tocoferol, timerosal, clorobutanol o similares, y mezclas de estos. Si se utiliza un conservante, tal como un antioxidante, la concentración es generalmente de alrededor de 0,02 % a alrededor de 2 % en función del peso total de la composición, aunque pueden ser deseables cantidades mayores o menores según el agente seleccionado. Los agentes reductores, como se describen en la presente, se pueden usar ventajosamente para mantener una buena vida útil de la composición. Generalmente se observa que las composiciones anhidras de las formas de realización muestran una estabilidad satisfactoria, de manera que se puede omitir un conservante de la composición.

[00119] Los agentes quelantes adecuados para su uso en composiciones incluyen ácido tetraacético de etilendiamina, sales de metal alcalino de estos, sales de metal alcalinotérreo de estos, sales de amonio de estos y sales de tetraalquilamonio de estos. En algunas formas de realización, el agente quelante es el ácido etilendiaminotetraacético disódico (EDTA). En algunas formas de realización, el EDTA disódico se proporciona en al menos o alrededor de 0,001 %, 0,005 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,20 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 % o más de 4 % en peso (% en peso). En algunas formas de realización, el EDTA disódico se proporciona en un rango de alrededor de 0,25 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 0,1 % a alrededor de 2,5 %, de alrededor de 0,5 % a alrededor de 8 %, de alrededor de 0,75 % a alrededor de 6 % o de alrededor de 1 % a alrededor de 4 % en peso. En algunas formas de realización, el EDTA disódico se proporciona en un rango de alrededor de 0,001 % a alrededor de 6 %, de alrededor de 0,002 % a alrededor de 4 %, de alrededor de 0,01 % a alrededor de 3 % o de alrededor de 0,02 % a alrededor de 2 % en peso.

[00120] El portador preferentemente tiene un pH de entre alrededor de 4,0 y 10,0, con mayor preferencia entre alrededor de 4,8 y alrededor de 7,8, con mayor preferencia entre alrededor de 5,0 y alrededor de 6,5. El pH puede controlarse con el uso de soluciones amortiguadoras u otros agentes modificadores del pH. Los agentes modificadores del pH adecuados incluyen sales de ácido fosfórico y/o fosfato, sales de ácido cítrico y/o citrato, sales de hidróxido (es decir, hidróxido de calcio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio) y aminas, tal como trietanolamina. Las soluciones amortiguadoras adecuadas incluyen un amortiguador que comprende una solución de fosfato de monopotasio y fosfato de dipotasio, que mantiene un pH de entre 5,8 y 8; y un amortiguador que comprende una solución de fosfato de monosodio y fosfato de disodio, que mantiene un pH de entre 6 y 7,5. Otros amortiguadores incluyen ácido

cítrico/citrato de sodio y fosfato de sodio dibásico/ácido cítrico. Las composiciones de péptidos de las formas de realización son preferentemente isotónicas con respecto a la sangre u otros fluidos corporales del receptor. La isotonicidad de las composiciones se puede lograr con el uso de tartrato de sodio, propilenglicol u otros solutos orgánicos e inorgánicos. Se prefiere particularmente cloruro de sodio. Se pueden usar agentes amortiguadores, tal como ácido acético y sales, ácido cítrico y sales, ácido bórico y sales, y ácido fosfórico y sales. Puede ser deseable incluir un agente reductor en la composición, tal como vitamina C, vitamina E u otros agentes reductores conocidos en la técnica farmacéutica.

[00121] Los tensioactivos también se pueden usar como excipientes, por ejemplo, detergentes aniónicos tales como lauril sulfato de sodio, dioctil sulfosuccinato de sodio y dioctil sulfonato de sodio, detergentes catiónicos tales como cloruro de benzalcono o cloruro de bencetonio, o detergentes no iónicos tales como aceite de ricino de polioxietileno hidrogenado, monoestearato de glicerol, polisorbatos, éster de ácido graso de sacarosa, metilcelulosa o carboximetilcelulosa.

[00122] En ciertas formas de realización, puede ser ventajoso incluir agentes adicionales que tengan actividad farmacológica. Los agentes antiinfecciosos incluyen, entre otros, antihelmíntico (mebendazol), antibióticos que incluyen aminoglucósidos (gentamicina, neomicina, tobramicina), antibióticos antifúngicos (amfotericina b, fluconazol, griseofulvina, itraconazol, ketoconazol, nistatina, micatina, tolnaftato), cefalosporinas (cefaclor, cefazolina, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima, cefalexina), antibióticos beta-lactámicos (cefotetan, meropenem), cloramfenicol, macrólidos (azitromicina, claritromicina, eritromicina), penicilinas (sal de sodio de penicilina G, amoxicilina, ampicilina, dicloxacilina, nafcilina, piperacilina, ticarcilina), tetraciclinas (doxiciclina, minociclina, tetraciclina), bacitracina, clindamicina, colistimetato sódico, sulfato de polimixina b, vancomicina, antivirales que incluyen aciclovir, amantadina, didanosina, efavirenz, foscarnet, ganciclovir, indinavir, lamivudina, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, estavudina, valaciclovir, valganciclovir, zidovudina, quinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina), sulfonamidas (sulfadiazina, sulfisoxazol), sulfonas (dapsona), furazolidona, metronidazol, pentamidina, sulfanilamida cristalina, gatifloxacina y sulfametoxazol/trimetoprima. Los anestésicos pueden incluir, entre otros, etanol, bupivacaína, cloroprocaína, levobupivacaína, lidocaína, mepivacaína, procaína, ropivacaína, tetracaína, desflurano, isoflurano, ketamina, propofol, sevoflurano, codeína, fentanilo, hidromorfona, marcaína, meperidina, metadona, morfina, oxicodona, remifentanilo, sufentanilo, butorfanol,

nalbufina, tramadol, benzocaína, dibucaína, cloruro de etilo, xilocaína y fenazopiridina. Los agentes antiinflamatorios incluyen, entre otros, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) tales como aspirina, celecoxib, trisalicilato de magnesio y colina, diclofenaco potásico, diclofenaco sódico, diflunisal, etodolaco, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido melenámico, nabumetona, naproxeno, naproxeno sódico, oxaprozina, piroxicam, rofecoxib, salsalato, sulindaco y tolmetina; y corticosteroides tales como cortisona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona, prednisolona, betametasona, dipropionato de beclometasona, budesonida, fosfato sódico de dexametasona, flunisolida, propionato de fluticasona, acetónido de triamcinolona, betametasona, fluocinonida, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, desonida, desoximetasona, triamcinolona, propionato de clobetasol y dexametasona.

[00123] En ciertas formas de realización, la adición de emolientes, estabilizantes de emulsión, humectantes, excipientes y otros compuestos se puede modificar para mejorar las propiedades sensoriales de las composiciones tópicas, que incluyen, entre otras: sensación en la piel (sedosa, liviana, cremosa, etc.), absorbancia (tiempo requerido para que el producto pierda la sensación húmeda y ya no se perciba sobre la piel), consistencia, firmeza, capacidad para esparcirse (por ejemplo, viscosidad, inicio de flujo, tasas de cizallamiento), pegajosidad, integridad de forma, brillo, hidrofiliidad o hidrofobicidad, y otros. Preferentemente, las composiciones tendrán una alta capacidad para esparcirse y bajas propiedades de viscosidad. Se ha demostrado que las composiciones con tales propiedades tienen una puntuación de sensación en la piel "sedosa" o "liviana" mejorada (ver, por ejemplo, Bekker, M. Webber, G., Louw, N. Relating rheological measurements to primary and secondary skin feeling when mineral-based and Fischer-Tropsch wax-based cosmetic emulsions and jellies are applied to the skin, International Journal of Cosmetic Science 2013, 35(4), pp. 354-61).

[00124] En algunas formas de realización, las composiciones comprenden fenoxietanol, etilhexilglicerina, o combinaciones de estos. En algunas formas de realización, el fenoxietanol se proporciona en al menos o alrededor de 0,05 %, 0,10 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 %, 4,5 %, 5,0 %, 5,5 %, 6,0 %, 6,5 %, 7,0 %, 8 %, 9 %, 10 % o más de 10 % en peso (% en peso). En algunas formas de realización, el fenoxietanol se proporciona en un rango de alrededor de 0,25 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 0,5 % a alrededor de 8 %, de alrededor de 0,75 % a alrededor de 6 % o de alrededor de 1 % a alrededor de 4 %

en peso. En algunas formas de realización, la etilhexilglicerina se proporciona en al menos o alrededor de 0,05 %, 0,10 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 %, 4,5 %, 5,0 %, 5,5 %, 6,0 %, 6,5 %, 7,0 %, 8 %, 9 %, 10 % o más de 10 % en peso (% en peso). En algunas formas de realización, la etilhexilglicerina se proporciona en un rango de alrededor de 0,25 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 0,5 % a alrededor de 8 %, de alrededor de 0,75 % a alrededor de 6 % o de alrededor de 1 % a alrededor de 4 % en peso. En algunas formas de realización, el fenoxietanol y la etilhexilglicerina se proporcionan en al menos o alrededor de 0,05 %, 0,10 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 %, 4,5 %, 5,0 %, 5,5 %, 6,0 %, 6,5 %, 7,0 %, 8 %, 9 %, 10 % o más de 10 % en peso (% en peso). En algunas formas de realización, el fenoxietanol y la etilhexilglicerina se proporcionan en un rango de alrededor de 0,25 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 0,1 % a alrededor de 4 %, de alrededor de 0,5 % a alrededor de 8 %, de alrededor de 0,75 % a alrededor de 6 % o de alrededor de 1 % a alrededor de 4 % en peso.

[00125] En algunas formas de realización, las composiciones comprenden poliacrilato-13, poliisobutano, polisorbato 20, o combinaciones de estos. En algunas formas de realización, el poliacrilato-13 se proporciona en al menos o alrededor de 0,05 %, 0,10 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 %, 4,5 %, 5,0 %, 5,5 %, 6,0 %, 6,5 %, 7,0 %, 8 %, 9 %, 10 % o más de 10 % en peso (% en peso). En algunas formas de realización, el poliacrilato-13 se proporciona en un rango de alrededor de 0,25 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 0,5 % a alrededor de 8 %, de alrededor de 0,75 % a alrededor de 6 % o de alrededor de 1 % a alrededor de 4 % en peso. En algunas formas de realización, el poliisobuteno se proporciona en al menos o alrededor de 0,05 %, 0,10 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 %, 4,5 %, 5,0 %, 5,5 %, 6,0 %, 6,5 %, 7,0 %, 8 %, 9 %, 10 % o más de 10 % en peso (% en peso). En algunas formas de realización, el poliisobuteno se proporciona en un rango de alrededor de 0,25 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 0,5 % a alrededor de 8 %, de alrededor de 0,75 % a alrededor de 6 % o de alrededor de 1 % a alrededor de 4 % en peso. En algunas formas de realización, el poliacrilato-13 se proporciona en un rango de alrededor de 0,25 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 0,5 % a alrededor de 8 %, de alrededor de 0,75 % a alrededor de 6 % o de alrededor de 1 % a alrededor de 4 % en peso. En algunas formas de realización, el polisorbato 20 se proporciona en al menos o alrededor de 0,05 %, 0,10 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 %, 4,5 %,

5,0 %, 5,5 %, 6,0 %, 6,5 %, 7,0 %, 8 %, 9 %, 10 % o más de 10 % en peso (% en peso). En algunas formas de realización, el polisorbato 20 se proporciona en un rango de alrededor de 0,25 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 0,5 % a alrededor de 8 %, de alrededor de 0,75 % a alrededor de 6 % o de alrededor de 1 % a alrededor de 4 % en peso. En algunas formas de realización, el poliacrilato-13, poliisobuteno, y polisorbato 20 se proporcionan en al menos o alrededor de 0,05 %, 0,10 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 %, 4,5 %, 5,0 %, 5,5 %, 6,0 %, 6,5 %, 7,0 %, 8 %, 9 %, 10 % o más de 10 % en peso (% en peso). En algunas formas de realización, el poliacrilato-13, poliisobuteno, y polisorbato 20 se proporcionan en un rango de alrededor de 0,25 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 0,1 % a alrededor de 4 %, de alrededor de 0,5 % a alrededor de 8 %, de alrededor de 0,75 % a alrededor de 6 % o de alrededor de 1 % a alrededor de 4 % en peso (% en peso).

[00126] En algunas formas de realización, las composiciones descritas en la presente comprenden sorbato de potasio. En algunas formas de realización, el sorbato de potasio se proporciona al menos o alrededor de 0,001 %, 0,00175 %, 0,0025 %, 0,005 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,20 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 %, 4,5 %, 5,0 %, 5,5 %, 6,0 %, 6,5 %, 7,0 %, 8 %, 9 %, 10 % o más de 10 % en peso (% en peso). En algunas formas de realización, el sorbato de potasio se proporciona en un rango de alrededor de 0,001 % a alrededor de 6 %, de alrededor de 0,002 % a alrededor de 4 %, de alrededor de 0,01 % a alrededor de 3 % o de alrededor de 0,02 % a alrededor de 2 % en peso.

[00127] En algunas formas de realización, los liposomas comprenden propandiol, lecitina o una combinación de estos. En algunas formas de realización, el propandiol se proporciona en al menos o alrededor de 0,001 %, 0,005 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,20 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 %, 4,5 %, 5,0 %, 5,5 %, 6,0 %, 6,5 %, 7,0 %, 8 %, 9 %, 10 % o más de 10 % en peso (en peso %). En algunas formas de realización, el propandiol se proporciona en un rango de alrededor de 0,001 % a alrededor de 6 %, de alrededor de 0,002 % a alrededor de 4 %, de alrededor de 0,01 % a alrededor de 3 % o de alrededor de 0,02 % a alrededor de 2 % en peso. En algunas formas de realización, la lecitina se proporciona en al menos o alrededor de 0,001 %, 0,005 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,20 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 %, 4,5 %, 5,0 %, 5,5 %, 6,0 %, 6,5 %, 7,0 %, 8 %, 9 %, 10 % o más de 10 % en peso (% en peso). En algunas formas de realización, la lecitina se proporciona

en un rango de alrededor de 0,001 % a alrededor de 6 %, de alrededor de 0,002 % a alrededor de 4 %, de alrededor de 0,01 % a alrededor de 3 % o de alrededor de 0,02 % a alrededor de 2 % en peso. En algunas formas de realización, los liposomas comprenden propandiol y lecitina. En algunas formas de realización, el propandiol y la lecitina se proporcionan en al menos o alrededor de 0,001 %, 0,005 %, 0,01 %, 0,02 %, 0,05 %, 0,10 %, 0,20 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 %, 4,5 %, 5,0 %, 5,5 %, 6,0 %, 6,5 %, 7,0 %, 8 %, 9 %, 10 % o más de 10 % en peso (% en peso). En algunas formas de realización, el propandiol y la lecitina se proporcionan en un rango de alrededor de 0,001 % a alrededor de 6 %, de alrededor de 0,002 % a alrededor de 4 %, de alrededor de 0,01 % a alrededor de 3 % o de alrededor de 0,02 % a alrededor de 2 % en peso. En algunas formas de realización, el propandiol y la lecitina se proporcionan a alrededor de 0,90 % en peso.

[00128] La composición tópica puede contener micelas, o un agregado de moléculas de tensioactivo dispersas en una solución acuosa. Las micelas pueden prepararse al dispersar un solvente de aceite en una solución acuosa que comprende un tensioactivo, donde la concentración de tensioactivo excede la concentración de micelas crítica. La composición resultante contiene micelas, es decir, gotas esféricas de aceite.

[00129] *Potenciadores de penetración*

[00130] Los ácidos y alcoholes grasos se pueden usar para mejorar la penetración de los péptidos y proporcionar una sensación sedosa a las composiciones, por ejemplo, ácido metanoico, ácido etanoico, ácido propanoico, ácido butanoico, ácido isobutírico, ácido pentanoico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido octanoico, ácido nonanoico, ácido decanoico, ácido miristoleico, ácido isovalérico, ácido palmitoleico, ácido sapiénico, ácido oleico, ácido elaídico, ácido vaccénico, ácido linoleico, ácido linoelaídico, ácido α -linolenico, ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico, ácido erúcico, ácido docosahexaenoico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico, ácido lignocérico, ácido cerótico, ácidos grasos de cadena media, por ejemplo, C₆₋₁₂ ácidos grasos o similares. Cuando se utilizan en composiciones, las cantidades típicas son de 1 % en peso a 4 % en peso.

[00131] *Eficacia antimicrobiana*

[00132] En algunas formas de realización, se describen composiciones química y físicamente estables a pH fisiológico. En algunas formas de realización, las composiciones son estériles y seguras para su administración o aplicación en

humanos. En algunas formas de realización, las composiciones cumplen o superan las pruebas de eficacia antimicrobiana requeridas, como la Prueba de Eficacia Antimicrobiana. En algunas formas de realización, las composiciones dan lugar a la erradicación completa o sustancialmente completa de bacterias, levaduras, moho o combinaciones de estos.

Composiciones que comprenden ácido hialurónico

[00133] En la presente, en algunas formas de realización, se describen composiciones que comprenden ácido hialurónico que se utilizan junto con composiciones descritas en la presente para mejorar los hematomas. En algunas formas de realización, las composiciones que comprenden ácido hialurónico se administran o aplican antes, simultáneamente o después de la administración o aplicación con las composiciones descritas en la presente para mejorar los hematomas. En algunas formas de realización, las composiciones que comprenden ácido hialurónico se presentan en forma de relleno.

[00134] En algunas formas de realización, las composiciones descritas en la presente comprenden ácido hialurónico. En algunas formas de realización, el ácido hialurónico (HA) es un gel. En algunas formas de realización, el ácido hialurónico es un ácido hialurónico aviar, un ácido hialurónico bovino, un ácido hialurónico estabilizador no animal, o combinaciones de estos.

[00135] En algunas formas de realización, la composición es una composición de gel de polisacárido biocompatible reticulado (por ejemplo, ácido hialurónico). En algunas formas de realización, la composición se produce al formar una solución acuosa de un polisacárido soluble en agua y reticulable; al iniciar una reticulación de dicho polisacárido en presencia de un agente reticulante polifuncional; al impedir estéricamente que la reacción de reticulación termine antes de que se produzca la gelificación, obteniéndose así un polisacárido activado; y al reintroducir condiciones estéricamente no impedidas para dicho polisacárido activado a fin de continuar la reticulación de este hasta un gel viscoelástico.

[00136] En algunas formas de realización, la composición es una composición de gel de ácido hialurónico biocompatible reticulado que comprende varios grados de reticulación. En algunas formas de realización, el grado de reticulación es de al menos o alrededor de 0,05 %, 0,10 %, 0,20 %, 0,25 %, 0,50 %, 0,75 %, 1,0 %, 1,5 %, 2,0 %, 2,5 %, 3,0 %, 3,5 %, 4,0 %, 4,5 %, 5,0 %, 5,5 %, 6,0 %, 6,5 %, 7,0 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, o más del 15 %. En algunas formas de realización, el grado de reticulación está en un rango de alrededor de 1 % a alrededor de 20 %, de

alrededor de 1 % a alrededor de 15 %, de alrededor de 1 % a alrededor de 10 %, de alrededor de 5 % a alrededor de 20 %, de alrededor de 5 % a alrededor de 15 %, o de alrededor de 5 % a alrededor de 10 %.

[00137] En algunas formas de realización, la composición comprende un alto módulo elástico o G' . En algunas formas de realización, la composición comprende un G' de al menos o alrededor de 5, 10, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, o más de 800 pascales. En algunas formas de realización, la composición comprende un G' en un rango de alrededor de 5 a alrededor de 800, de alrededor de 5 a alrededor de 700, de alrededor de 5 a alrededor de 600, de alrededor de 5 a alrededor de 500, de alrededor de 5 a alrededor de 400, de alrededor de 5 a alrededor de 300, de alrededor de 5 a alrededor de 200, de alrededor de 5 a alrededor de 100, de alrededor de 5 a alrededor de 50, de alrededor de 25 a alrededor de 800, de alrededor de 25 a alrededor de 700, de alrededor de 25 a alrededor de 600, de alrededor de 25 a alrededor de 500, de alrededor de 25 a alrededor de 400, de alrededor de 25 a alrededor de 300, de alrededor de 25 a alrededor de 200, de alrededor de 25 a alrededor de 100, de alrededor de 25 a alrededor de 50, de alrededor de 50 a alrededor de 800, de alrededor de 50 a alrededor de 700, de alrededor de 50 a alrededor de 600, de alrededor de 50 a alrededor de 500, de alrededor de 50 a alrededor de 400, de alrededor de 50 a alrededor de 300, de alrededor de 50 a alrededor de 200, de alrededor de 50 a alrededor de 100, o de alrededor de 50 a alrededor de 75 pascales.

[00138] En algunas formas de realización, el ácido hialurónico es generado por una especie de bacteria *Streptococcus*. En algunas formas de realización, el ácido hialurónico es estabilizado, por ejemplo, estabilizado no animal. En algunas formas de realización, el ácido hialurónico se reticula químicamente con BDDE (éter diglicidílico de 1,4 butanodiol), está estabilizado, y se suspende en solución salina amortiguada con fosfato en un pH de 7 y una concentración de 20 mg/mL. En algunas formas de realización, el ácido hialurónico está libre de proteína animal. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el ácido hialurónico es un gel generado por una especie de bacteria *Streptococcus*, reticulado químicamente con BDDE, estabilizado, y suspendido en solución salina a un pH de 7 (por ejemplo, como en agente de relleno dérmico RESTYLANE®, agente de relleno dérmico RESTYLANE TOUCH™, agente de relleno dérmico RESTYLANE FINE LINES™, agente de relleno dérmico RESTYLANE VITAL™ y agente de relleno dérmico RESTYLANE LIPP™). En algunas

formas de realización, el ácido hialurónico se proporciona en una concentración de 20 mg/mL, se amortigua con fosfato a un pH de 7, y/o está libre de proteína animal. En algunas formas de realización, el ácido hialurónico es uno que es adecuado para la inyección en una ubicación dérmica donde actúa para estimular la síntesis de colágeno.

[00139] En algunas formas de realización, el ácido hialurónico está en forma de partículas de gel. En algunas formas de realización, el ácido hialurónico se presenta en forma de partículas de gel con tamaños en el rango de alrededor de 940 micras a alrededor de 1090 micras. En algunas formas de realización, la fracción mayor del tamaño de las partículas de gel está entre 940 micras y 1090 micras. En algunas formas de realización, las partículas de gel de ácido hialurónico tienen un tamaño de partícula inferior a 1200 micras. En algunas formas de realización, las partículas de gel de ácido hialurónico tienen un tamaño de partícula de alrededor de 400 micras. En algunas formas de realización, las partículas de gel de ácido hialurónico tienen un tamaño de partícula inferior a 400 micras. En algunas formas de realización, las partículas de gel de ácido hialurónico tienen un tamaño de partícula superior a 400 micras. En algunas formas de realización, las partículas de gel de ácido hialurónico tienen un tamaño de partícula en el rango de alrededor de 400 a alrededor de 1200 micras.

[00140] La concentración de partículas de gel de ácido hialurónico en el agente de relleno dérmico puede variar en un amplio rango, por ejemplo, entre alrededor de 500 y 200,000 partículas por mL, como entre alrededor de 500 y 5000 partículas por mL, entre alrededor de 5,000 y 50,000 partículas por mL, entre alrededor de 50,000 y 150,000 partículas por mL, o entre alrededor de 150,000 y 200,000 partículas por mL. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el agente de relleno dérmico comprende alrededor de 200,000 partículas de gel de ácido hialurónico por mL. En algunas formas de realización, el agente de relleno dérmico comprende alrededor de 100,000 partículas de gel de ácido hialurónico por mL. En algunas formas de realización, el agente de relleno dérmico comprende alrededor de 10,000 partículas de gel de ácido hialurónico por mL. En algunas formas de realización, el agente de relleno dérmico comprende alrededor de 1,000 partículas de gel de ácido hialurónico por mL.

[00141] Alternativamente, o en combinación, se utilizan agentes de relleno adicionales biológicos, biodegradables. Los agentes de relleno biológicos biodegradables incluyen materiales derivados de organismos, tejidos humanos y/o animales y/o productos. Entre los ejemplos de tales agentes de relleno se incluyen los

siguientes: ácido hialurónico, (como los siguientes: HA aviar, HA bovino y HA estabilizado no animal ("NASHA", por ejemplo, RESTYLANE® (agente de relleno inyectable)), colágeno (como colágeno I, colágeno II, colágeno III, colágeno reticulado y/o no reticulado, bovino, porcino, humano y autólogo). Otros ejemplos de agentes de relleno a base de colágeno son ZYPLAST® (colágeno derivado de tejido bovino), ZYDERM® I (colágeno derivado de tejido bovino), ZYDERM® II, (colágeno derivado de tejido bovino), EVOLENCE™ (colágeno derivado de porcino) y FIBREL™ (colágeno derivado de porcino). En algunas formas de realización, el agente de relleno inyectable es autorreplicante y puede incluir células vivas (como células productoras de colágeno o fibroblastos). En algunas formas de realización, el agente de relleno inyectable es un agente de relleno bioestimulador o un agente de relleno inductor de tejido. Los agentes de relleno bioestimuladores o inductores de tejido estimulan la producción celular de colágeno natural e incluyen, entre otros, RADIESSE™ (microesferas de al menos iones de calcio y fosfato), SCULPTRA® (ácido poli-L-láctico [PLLA]), BELLA-FILL® (microesferas de PMMA), SOFREGEN SILK VOICE® (al menos micropartículas de proteína de seda) y agentes de relleno similares.

[00142] Los ejemplos de agentes de relleno inyectables incluyen una sustancia seleccionada de las siguientes: colágeno, grasa, colágeno derivado de animales o humanos, colágeno bovino, colágeno de tipo I, colágeno de tipo II, colágeno de tipo III, 3,5 % de colágeno dérmico bovino reticulado por glutaraldehído para formar un entramado, colágeno humano natural, colágeno autólogo, microesferas de polimetilmetacrilato (opcionalmente suspendidas en colágeno bovino), suspensión de fibras de colágeno preparadas a partir del tejido del sujeto, matriz de colágeno de tejido humano derivado de dermis cadavérica, poliácidos, poliéteres (por ejemplo, celulosa de carboximetilo (CMC) y óxido de polietileno), dermis cadavérica de humano acelular que se ha liofilizado, dermis cadavérica de humano acelular micronizada que se ha liofilizado, fibroblastos autólogos cultivados, ácido hialurónico, derivado de ácido hialurónico estabilizado no animal, microesferas de apatita de hidroxilo de calcio suspendidas en un portador de gel acuoso, esferas de dextrano suspendidas en gel hilano de origen no animal (por ejemplo, 40 a 60 µm en diámetro), péptidos de elastina solubilizada con colágeno bovino, silicona, péptidos de elastina solubilizados con colágeno bovino, ácido poli-L-láctico, Gore-Tex (PTFE), colágeno glicosilado, PMMA, apatita de calcio formador de hueso, células humanas cultivadas, politetrafluoroetileno expandido (e-PTFE), SOFTFORM® de ePTFE, y alguna combinación de estos. Otros ejemplos de agentes de relleno inyectables incluyen los siguientes: AQUAMID® (que

comprende agua y polímeros reticulados), ARTEFIL® (microesferas de polimetilmetacrilato (PMMA) suspendidas en colágeno bovino), agente de relleno dérmico LARESSE® (polímeros sintéticos y biocompatibles, gel de no HA que comprende polímeros médicos absorbibles), ARTECOLL® (microesferas de polimetilmetacrilato (PMMA) suspendidas en colágeno bovino), BELOTERO®, BIO-ALCAMID™ (polímero reticulado sintético (poli-alquil-imida)), CAPTIQUE™ (ácido hialurónico no animal), COSMODERM™ (agente de relleno de piel de colágeno humano), COMOPLAST™, CYMETRA®, autologen, DERMALOGEN®, FASCIAN™ (fascia), fascia, grasa, Hylaform™ (ácido hialurónico aviar), JUVEDERM® (ácido hialurónico no animal biosintetizado), RADIESSE™ (microesferas de al menos iones de calcio y fosfato), SCULPTRA® (ácido poli-L-láctico (PLLA)), colágeno, ácido hialurónico, RESTYLANE®, PERLANE®, ZYDERM®, ZYPLAST® (colágeno derivado de tejido bovino), DERMALIVE®, (partículas de ácido hialurónico e hidrogel acrílico), DERMADEEP® (partículas de ácido hialurónico e hidrogel acrílico), HYDRAFILL®, ISOLAGEN® (fibroblastos humanos autólogos cultivados), LARESSE® (agente de relleno de carboximetilcelulosa (CMC) y óxido de polietileno (PEO)), PURAGEN™ (agente de relleno que comprende moléculas de hialuron reticuladas dobles), REVIDERM® INTRA (agente de relleno que comprende microesferas de dextrano flexibles suspendidas en ácido hialurónico estabilizado superhelicoidal), SCULPTRA™ (antes NEW-FILL™, agente de relleno de ácido poli-L-láctico), Teosyal, SURGIDERM® (agente de relleno de ácido hialurónico que involucra tecnología de matriz de ácido hialurónico 3D), OUTLINE®, ANIKA®, aumento de tejido cosmético (CTA, de Anika), y combinaciones de estos.

Métodos de uso

[00143] En la presente se describen composiciones y métodos para mejorar hematomas. Los hematomas se pueden causar por una variedad de fuentes. En algunas formas de realización, los hematomas son un resultado de un procedimiento cosmético. En algunas formas de realización, las composiciones y métodos descritos en la presente mejoran los hematomas antes o luego de un procedimiento cosmético. En algunas formas de realización, el procedimiento cosmético comprende la inyección de un agente de relleno. En algunas formas de realización, el procedimiento cosmético comprende la inyección de un agente de relleno de ácido hialurónico.

[00144] En la presente también se describen composiciones y métodos para estimular el aumento de colágeno, elastina, grasa o ácido hialurónico aumentado. En algunas formas de realización, la estimulación está adjunta a la inyección de un agente

de relleno de tejido blando.

[00145] En algunas formas de realización, el procedimiento cosmético comprende la inyección de un agente de relleno. En algunas formas de realización, el agente de relleno es un producto de relleno de tejidos blandos. Por ejemplo, el agente de relleno de tejidos blandos es un agente de relleno dérmico o subdérmico inyectable. En algunas formas de realización, el agente de relleno es un agente de relleno de reconstrucción o aumento mamario, un agente de relleno de labios o un agente de relleno adecuado para la restauración o el aumento de otros tejidos blandos. En algunas formas de realización, el agente de relleno es un agente de relleno dérmico. En algunos casos, el agente de relleno dérmico se administra o se aplica mediante inyección dentro o debajo de la piel de un sujeto.

[00146] En algunas formas de realización, el agente de relleno comprende ácido hialurónico. En algunas formas de realización, el ácido hialurónico (HA) es un gel. En algunas formas de realización, el ácido hialurónico es un ácido hialurónico aviar, un ácido hialurónico bovino, un ácido hialurónico estabilizador no animal, o combinaciones de estos.

[00147] En algunas formas de realización, el ácido hialurónico se genera mediante una especie de bacteria *Streptococcus*. En algunas formas de realización, el ácido hialurónico es estabilizado, por ejemplo, estabilizado no animal. En algunas formas de realización, el ácido hialurónico se reticula químicamente con BDDE (éter diglicidílico de 1,4 butanodiol), está estabilizado, y se suspende en solución salina amortiguada con fosfato en un pH de 7 y una concentración de 20 mg/mL. En algunas formas de realización, el ácido hialurónico está libre de proteína animal. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el ácido hialurónico es un gel generado por una especie de bacteria *Streptococcus*, reticulado químicamente con BDDE, estabilizado, y suspendido en solución salina a un pH de 7 (por ejemplo, como en agente de relleno dérmico RESTYLANE®, agente de relleno dérmico RESTYLANE TOUCH™, agente de relleno dérmico RESTYLANE FINE LINES™, agente de relleno dérmico RESTYLANE VITAL™ y agente de relleno dérmico RESTYLANE LIPP™). En algunas formas de realización, el ácido hialurónico se proporciona en una concentración de 20 mg/mL, se amortigua con fosfato a un pH de 7, y/o está libre de proteína animal. En algunas formas de realización, el ácido hialurónico es uno que es adecuado para la inyección en una ubicación dérmica donde actúa para estimular la síntesis de colágeno.

[00148] En algunas formas de realización, el agente de relleno (por ejemplo, que

comprende ácido hialurónico) se administra o aplica a diversas partes del cuerpo. En algunas formas de realización, el agente de relleno se administra o aplica en el rostro. En algunas formas de realización, el agente de relleno se administra o aplica para suavizar las arrugas y pliegues faciales. En algunas formas de realización, el agente de relleno se administra o aplica en los labios. En algunas formas de realización, el agente de relleno se administra o aplica en los labios inferiores, labios superiores, o ambos. En algunas formas de realización, el agente de relleno se administra o aplica en los labios para proporcionar mejoras de los labios. En algunas formas de realización, el agente de relleno se administra o aplica alrededor o cerca de la boca. En algunas formas de realización, el agente de relleno se administra o aplica alrededor o cerca de la boca para suavizar las líneas alrededor o cerca de la boca. En algunas formas de realización, el agente de relleno se administra o aplica en los pómulos. En algunas formas de realización, el agente de relleno se administra o aplica en el mentón. En algunas formas de realización, el agente de relleno se administra o aplica en las manos. En algunas formas de realización, el agente de relleno se administra en la sien. En algunas formas de realización, el agente de relleno se administra en la región periocular. En algunas formas de realización, el agente de relleno comprende ácido hialurónico.

[00149] En algunas formas de realización, el agente de relleno (por ejemplo, que comprende ácido hialurónico) se administra o aplica a un área diana del cuerpo. En algunas formas de realización, el área diana comprende una arruga, una comisura oral, una línea de marioneta, un hueco mandibular, un aumento de la papada, una boca fruncida, un labio inferior abultado, una línea de expresión lateral, un pliegue mental, un hoyuelo en el mentón, un hueco cigomático, un surco nasogeniano, un lagrimal o un lifting de cejas.

[00150] En algunas formas de realización, el agente de relleno (por ejemplo, que comprende ácido hialurónico) se administra o aplica a diversas profundidades de inyección. En algunas formas de realización, el agente de relleno se administra o aplica como una inyección superficial. En algunas formas de realización, el agente de relleno se administra o aplica como una inyección media. En algunas formas de realización, el agente de relleno se administra o aplica como una inyección profunda. En algunas formas de realización, el agente de relleno se administra o aplica como una inyección media a profunda. En algunas formas de realización, el agente de relleno se administra o aplica en la dermis media a profunda (subcutánea y/o supraparióstica). En algunas formas de realización, el agente de relleno se administra

o aplica en una profundidad para corregir las arrugas (por ejemplo, arrugas periorales) o pliegues (por ejemplo, pliegue nasogeniano) moderados o graves, o para el aumento de pómulos, para la corrección de deficiencias de contorno de mejilla relacionadas con la edad o combinaciones de estos. En algunas formas de realización, el agente de relleno comprende ácido hialurónico.

[00151] En algunas formas de realización, la cantidad de agente de relleno administrado o aplicado está en el rango de desde alrededor de 0,01 cc a alrededor de 1 cc, por ejemplo, 0,01-0,05, 0,05-0,1, 0,1-0,15, 0,15-0,2, 0,2-0,3, 0,3-0,4, 0,4-0,5, 0,5-0,6, 0,6-0,7, 0,7-0,8, 0,8-0,9, o 0,9-1 cc.

[00152] Los métodos y composiciones como se describen en la presente pueden mejorar los hematomas luego de un procedimiento cosmético. En algunas formas de realización, los métodos y composiciones mejoran los hematomas antes de un procedimiento cosmético. En algunos casos, los hematomas son causados por los glóbulos rojos. Generalmente, los glóbulos rojos unen eficazmente el oxígeno de la atmósfera, lo suministran a los tejidos, y ayudan a eliminar el dióxido de carbono. En algunos casos, los glóbulos rojos están involucrados en problemas patofisiológicos con hemorragias y extravasación de estos glóbulos en el tejido. Una vez fuera del sistema vascular, los glóbulos rojos pueden explotar rápidamente y liberar la hemoglobina libre (Hb). Esa Hb puede ser propensa a oxidación espontánea y se puede convertir a estados de oxidación más altos tales como ferrylHb, que tiene efectos proinflamatorios y prooxidantes. Ver Jeney V, Eaton JW, Balla G, Balla J. Natural history of the bruise: formation, elimination, and biological effects of oxidized hemoglobin. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2013;2013:703571. El hemo que se libera puede ser fagocitado por macrófagos. Luego de la internalización por el macrófago, el hemo se escinde en biliverdina, monóxido de carbono, y hierro. Este mecanismo puede proporcionar una eliminación eficaz de Hb, pero también garantiza el reciclado de hierro para una nueva eritropoiesis (nueva formación de glóbulos rojos) en circunstancias normales. Ver Jeney V, Eaton JW, Balla G, Balla J. Natural history of the bruise: formation, elimination, and biological effects of oxidized hemoglobin. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2013;2013:703571. En algunos casos, dejar los subproductos del sangrado por mucho tiempo corre el riesgo de efectos proinflamatorios. En algunos casos, estos efectos interfieren con la cicatrización, promocionan la pigmentación o son antiestéticos. En algunos casos, dan como resultado hematomas tardíos. Ver Sadeghpour M, Dover JS. Understanding Delayed Bruising After Hyaluronic Acid Injections: Why the Molecule and Not Just the Injection

Matters - letters and communications. *Dermatol Surg.* 2019;45(3):471-473. Las composiciones y métodos que se describen en la presente, en algunas formas de realización, mejoran los hematomas mediante la eliminación más eficaz de los subproductos de la extravasación de glóbulos rojos. En algunas formas de realización, las composiciones que se describen en la presente dan como resultado una mejora de la función de los macrófagos.

[00153] Las composiciones como se describen en la presente que comprenden lactoferrina, fosfatidilserina, tripéptido-1, hexapéptido-12, hexapéptido-11, extracto de Árnica montana, Ledum Palustre, o combinaciones de estos, en algunas formas de realización, mejoran los hematomas. La lactoferrina es un inhibidor de plasmina con una alta capacidad de unión de hierro y puede ayudar a eliminar los glóbulos rojos lisados y sus constituyentes. La lactoferrina puede bloquear la activación de plasminógeno en la superficie de la célula mediante unión directa al plasminógeno humano, lo que disminuye la conversión a plasmina. La lactoferrina también tiene actividad antimicrobiana. Ver Zwirzitz A, Reiter M, Skrabana R, *et al.* Lactoferrin is a natural inhibitor of plasminogen activation. *Journal of Biological Chemistry.* 2018;293(22):8600-8613.

[00154] En algunas formas de realización, las composiciones como se describen en la presente mejoran los hematomas al mejorar la curación o apariencia del hematoma. En algunas formas de realización, las composiciones mejoran los hematomas al acelerar la resolución del hematoma. Por ejemplo, las composiciones aceleran la transición de la coloración azul a la coloración roja del hematoma. En algunas formas de realización, la apariencia mejorada del hematoma comprende una reducción del tamaño del hematoma. En algunas formas de realización, la apariencia mejorada del hematoma comprende una reducción de la descoloración de la piel. En algunas formas de realización, la apariencia mejorada del hematoma comprende la reducción de la hinchazón. En algunas formas de realización, las composiciones como se describen en la presente mejoran los hematomas al menos o alrededor de 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o más de 95 %. En algunas formas de realización, las composiciones que se describen en la presente mejoran los hematomas al menos o alrededor de 0,5X, 1,0X, 1,5X, 2,0X, 2,5X, 3,0X, 3,5X, 4,0X, 5,0X, 6,0X, 7,0X, 8,0X, 9,0X, 10X, o más de 10X.

[00155] Las composiciones que se describen en la presente pueden mejorar los hematomas al mejorar la función macrófaga. En algunas formas de realización, la

función macrófaga comprende la fagocitosis. En algunas formas de realización, las composiciones como se describen en la presente mejoran la fagocitosis macrófaga al menos o alrededor de 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o más de 95 %. En algunas formas de realización, las composiciones como se describen en la presente mejoran la fagocitosis macrófaga al menos o alrededor de 0,5X, 1,0X, 1,5X, 2,0X, 2,5X, 3,0X, 3,5X, 4,0X, 5,0X, 6,0X, 7,0X, 8,0X, 9,0X, 10X, o más de 10X.

[00156] Las composiciones y métodos como se describen en la presente pueden dar como resultado una estimulación de la elastina y/o colágeno. La elastina es un ensamblaje de microfibrillas y tropoelastina (o elastina soluble). Las fibras de elastina se forman en primer lugar mediante la síntesis de microfibras de fibrilina que se entrelazan y luego se asocian con moléculas de la proteína tropoelastina (TE). Las moléculas de TE se unen y reticulan juntas con fibras de fibrilina mediante la enzima 1 tipo lisil oxidasa (LOXL1). El complejo generado es presentado al fibroblasto por la fibulina 5 (FBLN5), que conecta el complejo a integrinas que se conectan al fibroblasto. Ver Ashcroft, G. *et al.* Age-related Changes in the Temporal and Spatial Distributions of Fibrillin and Elastin mRNAs and Protein in Acute Cutaneous Wounds of Healthy Humans, *Journal of Pathology*. 1997;183:80-89; Cenizo V, André V, Reymermier C, Sommer P, Damour O, E. P. LOXL as a target to increase the elastin content in adult skin: a dill extract induces the LOXL gene expression. *Experimental dermatology*. 2006;15:574-581; Noblesse E, Cenizo V, Bouez C, *et al.* Lysyl oxidase-like and lysyl oxidase are present in the dermis and epidermis of a skin equivalent and in human skin and are associated to elastic fibers. *The Journal of investigative dermatology*. 2004;122(3):621-630.

[00157] En algunas formas de realización, la estimulación de elastina y/o colágeno es un resultado de las composiciones como se describen en la presente. En algunas formas de realización, palmitoil tripéptido-1 y palmitoil hexapéptido-12 eliminan la matriz extracelular del colágeno y la elastina fragmentada agregados y, luego, estimula una mayor producción de colágeno y elastina nueva. Ver Widgerow AD, Fabi SG, Palestine RF, *et al.* Extracellular Matrix Modulation: Optimizing Skin Care and Rejuvenation Procedures. *journal of drugs in dermatology*. 2016;15(4s):S63-S71; Widgerow A. TOPICAL SKIN RESTORATION TECHNOLOGY – ADVANCES IN AGE MANAGEMENT STRATEGIES. *MODERN AESTHETICS*. 2016(mayo/junio):1-8. En algunas formas de realización, el acetil tetrapéptido-2, aumenta los niveles de las proteínas FBLN5 y LOXL1, lo que da como resultado un aumento de la síntesis de

elastina. En algunos casos, el acetil tetrapéptido-2 regula de manera ascendente genes relacionados con la síntesis de colágeno 1. El acetil tetrapéptido-2 puede reducir los parámetros asociados con la flacidez de la piel y la desorganización dérmica *in vivo*. Ver Product monograph: Uplevity™. Lipotec. Junio de 2013.

[00158] En algunas formas de realización, *Anethum graveolens* (extracto de eneldo) mejora la estimulación de elastina y/o colágeno al producir una reinducción de síntesis de LOXL. Ver Cenizo V, André V, Reymermier C, Sommer P, Damour O, E. P. LOXL as a target to increase the elastin content in adult skin: a dill extract induces the LOXL gene expression. *Experimental dermatology*. 2006;15:574-581. Si bien las microfibrillas y la elastina soluble se siguen sintetizando durante la vida, LOXL disminuye drásticamente a partir de los 18 años. El aumento en los niveles de LOXL en la piel genera el ensamblaje de microfibrillas y tropoelastina, lo cual mejora las propiedades mecánicas de la piel. *Id.* La elastogénesis se produce principalmente hasta el final de la segunda década de vida, aunque el contenido general de la elastina cutánea puede aumentar después de eso. La naturaleza de esta proteína elastina es a menudo subóptima y disfuncional. Ver Ashcroft, G. *et al.* Age-related Changes in the Temporal and Spatial Distributions of Fibrillin and Elastin mRNAs and Protein in Acute Cutaneous Wounds of Healthy Humans, *Journal of Pathology*. 1997;183:80-89. Después de este período, el gen de la elastina y el gen de la fibrilina-1 aún están activos a lo largo de su vida, aunque la elastogénesis se vuelve lenta o ineficaz. Ver Cenizo V, André V, Reymermier C, Sommer P, Damour O, E. P. LOXL as a target to increase the elastin content in adult skin: a dill extract induces the LOXL gene expression. *Experimental dermatology*. 2006;15:574-581. Se ha demostrado que LOXL, que disminuye después de las primeras décadas de vida, estimula la elastogénesis y mantiene la homeóstasis de las fibras elásticas. *Id.*; Noblesse E, Cenizo V, Bouez C, *et al.* Lysyl oxidase-like and lysyl oxidase are present in the dermis and epidermis of a skin equivalent and in human skin and are associated to elastic fibers. *The Journal of investigative dermatology*. 2004;122(3):621-630; Liu X, Zhao Y, Gao J, *et al.* Elastic fiber homeostasis requires lysyl oxidase-like 1 protein. *Nat Genet*. 2004;36(2):178-182. En algunos casos, el extracto de eneldo aumenta la expresión de LOXL en fibroblastos y en modelos de diseño por ingeniería de la piel, y a la elastogénesis *de novo in vivo*. Ver Cenizo V, André V, Reymermier C, Sommer P, Damour O, E. P. LOXL as a target to increase the elastin content in adult skin: a dill extract induces the LOXL gene expression. *Experimental dermatology*. 2006;15:574-581.

[00159] En algunas formas de realización, las composiciones como se describen en la presente estimulan la producción de elastina al menos o alrededor de 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o más de 95 %. En algunas formas de realización, las composiciones como se describen en la presente estimulan la producción de elastina al menos o alrededor de 0,5X, 1,0X, 1,5X, 2,0X, 2,5X, 3,0X, 3,5X, 4,0X, 5,0X, 6,0X, 7,0X, 8,0X, 9,0X, 10X, o más de 10X. En algunas formas de realización, las composiciones como se describen en la presente estimulan la producción de colágeno al menos o alrededor de 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o más de 95 %. En algunas formas de realización, las composiciones como se describen en la presente estimulan la producción de colágeno al menos o alrededor de 0,5X, 1,0X, 1,5X, 2,0X, 2,5X, 3,0X, 3,5X, 4,0X, 5,0X, 6,0X, 7,0X, 8,0X, 9,0X, 10X, o más de 10X.

[00160] En algunas formas de realización, las composiciones y métodos como se describen en la presente, simulan la producción de ácido hialurónico (HA) intrínseco. Las composiciones y métodos como se describen en la presente pueden mejorar la penetración de HA de alto peso molecular de la piel a la dermis. En algunas formas de realización, las composiciones que comprenden hidroximetoxifenil decanona, extracto de Tremella fuciformis, lactoferrina, polímero cruzado de hialuronato de sodio, fosfatidilserina, o combinaciones de estos estimulan la producción de ácido hialurónico intrínseco.

[00161] En algunas formas de realización, la hidroximetoxifenil decanona estimula la producción de ácido hialurónico intrínseco. La hidroximetoxifenil decanona es un potenciador de ácido hialurónico, antioxidante y antiirritante potente, y se ha demostrado que estimula el nivel de ácido hialurónico dérmico y epidérmico en 259 % y 198 % en comparación con el placebo, respectivamente, en un modelo de piel humana *ex vivo*. Ver Product monograph: Symdecanox, Symrise, junio de 2015.

[00162] En algunas formas de realización, el extracto de Tremella fuciformis estimula la producción de ácido hialurónico intrínseco. En algunas formas de realización, Tremella fuciformis proporciona altos niveles de humedad y propiedades antioxidantes. Ver Li H, Lee HS, Kim SH, Moon B, Lee C. Antioxidant and anti-inflammatory activities of methanol extracts of Tremella fuciformis and its major phenolic acids. *J Food Sci.* 2014;79(4):C460-468; Liao WC, Hsueh CY, Chan CF. Antioxidative activity, moisture retention, film formation, and viscosity stability of Auricularia fuscusuccinea, white strain water extract. *Biosci Biotechnol Biochem.*

2014;78(6):1029-1036.

[00163] En algunas formas de realización, el polímero cruzado de hialuronato de sodio estimula la producción de ácido hialurónico intrínseco. El polímero cruzado de hialuronato de sodio es un ácido hialurónico químicamente reticulado derivado de una fuente no animal con una alta capacidad de unión de agua. El polímero cruzado de hialuronato de sodio puede funcionar como un barredor de radicales libres perjudiciales. El polímero cruzado de hialuronato de sodio comprende una estructura de gel con dominios de gel que retienen el agua ligada estrechamente, que puede formar una película en la piel y suministra agua con el tiempo. En algunas formas de realización, el copolímero cruzado de hialuronato de sodio comprende cincuenta (50) veces la capacidad de unión de agua del ácido hialurónico.

[00164] En algunas formas de realización, las composiciones como se describen en la presente estimulan la producción de ácido hialurónico intrínseco al menos o alrededor de 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o más de 95 %. En algunas formas de realización, las composiciones como se describen en la presente estimulan la producción de ácido hialurónico intrínseco al menos o alrededor de 0,5X, 1,0X, 1,5X, 2,0X, 2,5X, 3,0X, 3,5X, 4,0X, 5,0X, 6,0X, 7,0X, 8,0X, 9,0X, 10X, o más de 10X.

[00165] En la presente se describen composiciones y métodos para estimular la adipogénesis. En algunas formas de realización, los agentes de relleno estimulan la nueva formación adiposa mediante estimulación mecánica de células madre adiposas en la capa de tejido adiposo blanco dérmico. Ver Kruglikov IL, Wollina U. Soft tissue fillers as non-specific modulators of adipogenesis: change of the paradigm? *Experimental dermatology*. 2015;24(12):912-915. En algunas formas de realización, las composiciones que comprenden acetil hexapéptido-38 estimulan la adipogénesis. El hexapéptido-38 es un estimulador PGC1 α (coactivador del receptor gamma PPAR γ 1-alfa activado por el proliferador de peroxisomas). PGC1A desempeña una función central en la actividad adipogénica. Ver Liang H, Ward WF. PGC-1 α : a key regulator of energy metabolism. *Adv Physiol Educ*. 2006;30(4):145-151. Las composiciones y métodos como se describen en la presente pueden comprender un sistema de suministro de fosfolípidos para facilitar la penetración y absorción de los materiales a través de la capa córnea. PGC1 α induce fuertemente en la diferenciación de los preadipocitos en adipocitos blancos con la influencia de PPAR γ . Los adipocitos jóvenes formados en estas condiciones parecen ser pequeños y activos, y se ha visto que este tamaño y actividad es sinérgica y en línea con una buena formación de

elastina. Ver Ezure T, Amano S. Increment of subcutaneous adipose tissue is associated with decrease of elastic fibres in the dermal layer. *Exp Dermatol*. 2015;24(12):924-929. Por definición, los adipocitos grandes y maduros se han asociado con una elastina reducida (manifestada como piel flácida envejecida), mientras que los adipocitos más jóvenes, más pequeños y recientemente sintetizados están acompañados por mayores niveles de elastina.

[00166] En algunas formas de realización, las composiciones como se describen en la presente estimulan la adipogénesis al menos o alrededor de 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o más de 95 %. En algunas formas de realización, las composiciones como se describen en la presente estimulan la adipogénesis al menos o alrededor de 0,5X, 1,0X, 1,5X, 2,0X, 2,5X, 3,0X, 3,5X, 4,0X, 5,0X, 6,0X, 7,0X, 8,0X, 9,0X, 10X, o más de 10X.

[00167] En la presente se describen las composiciones y métodos que dan como resultado una reducción de la inflamación. En algunas formas de realización, las composiciones y métodos, que comprenden fitoeno, fitoflueno, xilitol, o combinaciones de estos, comprenden efectos antiinflamatorios.

[00168] En algunas formas de realización, las composiciones como se describen en la presente reducen la inflamación al menos o alrededor de 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o más de 95 %. En algunas formas de realización, las composiciones como se describen en la presente reducen la inflamación al menos o alrededor de 0,5X, 1,0X, 1,5X, 2,0X, 2,5X, 3,0X, 3,5X, 4,0X, 5,0X, 6,0X, 7,0X, 8,0X, 9,0X, 10X, o más de 10X.

[00169] Las mejoras en los hematomas, estimulación de elastina y/o colágeno, estimulación de ácido hialurónico, estimulación de adipocitos, efectos antiinflamatorios, o una combinación de estos, se pueden determinar mediante comparación con un control. En algunas formas de realización, el control es ningún tratamiento. En algunas formas de realización, el control es un tratamiento de vehículo. En algunas formas de realización, las mejoras se miden en un sujeto que recibió el tratamiento con una composición descrita en la presente en una primera parte del cuerpo y vehículo o ningún tratamiento en una segunda parte del cuerpo. Por ejemplo, las mejoras se comparan entre un brazo derecho que se trata con una composición como se describe en la presente y un brazo izquierdo que recibió un tratamiento de vehículo.

[00170] *Regímenes de tratamiento*

[00171] Las composiciones como se describen en la presente se pueden usar

con diversos regímenes de tratamiento. En algunos casos, las composiciones tópicas que se describen en la presente se administran o aplican una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o más. En algunos casos, las composiciones tópicas que se describen en la presente se administran o aplican dos veces al día. Las composiciones tópicas que se describen en la presente, en algunas formas de realización, se administran o aplican a diario, cada día, día por medio, cinco días a la semana, una vez por semana, semana por medio, dos semanas al mes, tres semanas al mes, una vez al mes, dos veces al mes, tres veces al mes o más. En algunas formas de realización, las composiciones tópicas que se describen en la presente se administran o aplican dos veces al día, por ejemplo, a la mañana y a la tarde. En algunas formas de realización, las composiciones tópicas que se describen en la presente se administran o aplican durante al menos 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 18 meses, 2 años, 3 años, 4 años, 5 años, 10 años, o más. En algunas formas de realización, las composiciones tópicas que se describen en la presente se administran o aplican dos veces al día durante al menos o alrededor de 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, o más. En algunas formas de realización, las composiciones tópicas que se describen en la presente se administran o aplican una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día o más de cuatro veces al día durante, al menos o alrededor de 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses o más.

[00172] En algunas formas de realización, las composiciones descritas en la presente se usan junto con un procedimiento cosmético. En algunas formas de realización, el procedimiento cosmético comprende la inyección de un agente de relleno (por ejemplo, un agente de relleno de ácido hialurónico).

[00173] Las composiciones como se describen en la presente, cuando se administran o se aplican antes, durante, o después de la inyección de un agente de relleno (por ejemplo, agente de relleno de ácido hialurónico) pueden mejorar los hematomas, la estimulación de elastina y/o colágeno, la estimulación de ácido hialurónico, la estimulación de adipocitos, los efectos antiinflamatorios, o una combinación de estos. En algunos casos, las composiciones como se describen en la presente mejoran los hematomas, la estimulación de elastina y/o colágeno, la estimulación de ácido hialurónico, la estimulación de adipocitos, los efectos antiinflamatorios, o una combinación de estos en un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35

%, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o más de 95 %, en comparación con un control. En algunas formas de realización, las composiciones como se describen en la presente mejoran los hematomas, la estimulación de elastina y/o colágeno, la estimulación de ácido hialurónico, la estimulación de adipocitos, los efectos antiinflamatorios, o una combinación de estos al menos o alrededor de 0,5X, 1,0X, 1,5X, 2,0X, 2,5X, 3,0X, 3,5X, 4,0X, 5,0X, 6,0X, 7,0X, 8,0X, 9,0X, 10X, o más de 10X. En algunas formas de realización, las composiciones como se describen en la presente mejoran los hematomas, la estimulación de elastina y/o colágeno, la estimulación de ácido hialurónico, la estimulación de adipocitos, los efectos antiinflamatorios, o una combinación de estos después de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 2 meses, o más de 2 meses después del uso de las composiciones.

[00174] Las composiciones como se describen en la presente, utilizadas en conjunto con la inyección de un agente de relleno (por ejemplo, agente de relleno de ácido hialurónico), en algunas formas de realización, mejoran los hematomas, la estimulación de elastina y/o colágeno, la estimulación de ácido hialurónico, la estimulación de adipocitos, los efectos antiinflamatorios, o una combinación de estos, después de la inyección del agente de relleno. En algunas formas de realización, las composiciones como se describen en la presente mejoran los hematomas, la estimulación de elastina y/o colágeno, la estimulación de ácido hialurónico, la estimulación de adipocitos, los efectos antiinflamatorios, o una combinación de estos al menos o alrededor de 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o más de 95 %. En algunas formas de realización, las composiciones como se describen en la presente mejoran los hematomas, la estimulación de elastina y/o colágeno, la estimulación de ácido hialurónico, la estimulación de adipocitos, los efectos antiinflamatorios, o una combinación de estos al menos o alrededor de 0,5X, 1,0X, 1,5X, 2,0X, 2,5X, 3,0X, 3,5X, 4,0X, 5,0X, 6,0X, 7,0X, 8,0X, 9,0X, 10X, o más de 10X.

[00175] En algunos casos, las composiciones descritas en la presente se administran o aplican hasta 1 día, hasta 2 días, hasta 3 días, hasta 5 días, hasta 6 días, hasta 1 semana, hasta 2 semanas, hasta 3 semanas, o más de 3 semanas antes de la inyección de un agente de relleno. En algunos casos, las composiciones que se describen en la presente se administran o aplican inmediatamente antes de la inyección de un agente de relleno (por ejemplo, un agente de relleno de ácido hialurónico), hasta 1 hora, hasta 2 horas, hasta 3 horas, hasta 5 horas, hasta 6 horas,

hasta 7 horas, hasta 8 horas, hasta 12 horas, hasta 16 horas, hasta 20 horas o hasta 24 horas antes de la inyección de un agente de relleno. A veces, las composiciones descritas en la presente se administran o aplican una sola vez, o durante un transcurso de tiempo, tal como una vez al día, múltiples veces a la semana, una vez a la semana, dos veces a la semana, una vez al mes o con menor frecuencia antes de la inyección de un agente de relleno. En algunos casos, las composiciones descritas en la presente se administran o aplican una sola vez, o durante un transcurso de tiempo, tal como una vez al día, múltiples veces a la semana, una vez a la semana, dos veces a la semana, una vez al mes o con mayor frecuencia antes de la inyección de un agente de relleno. En algunas formas de realización, las composiciones son composiciones tópicas. En algunos casos, las composiciones tópicas se administran o aplican dos veces al día durante al menos o alrededor de 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, o más, antes de la inyección de un agente de relleno. En algunas formas de realización, las composiciones tópicas que se describen en la presente se administran o aplican una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día o más de cuatro veces al día durante, al menos o alrededor de 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses o más antes de la inyección de un agente de relleno.

[00176] En algunos casos, las composiciones descritas en la presente se administran o aplican hasta 1 día, hasta 2 días, hasta 3 días, hasta 5 días, hasta 6 días, hasta 1 semana, hasta 2 semanas, hasta 3 semanas, o más de 3 semanas después de la inyección de un agente de relleno (por ejemplo, un agente de relleno de ácido hialurónico). En algunos casos, las composiciones que se describen en la presente se administran o aplican inmediatamente después de la inyección de un agente de relleno, hasta 1 hora, hasta 2 horas, hasta 3 horas, hasta 5 horas, hasta 6 horas, hasta 7 horas, hasta 8 horas, hasta 12 horas, hasta 16 horas, hasta 20 horas o hasta 24 horas después de la inyección de un agente de relleno. A veces, las composiciones descritas en la presente se administran o aplican una sola vez, o durante un transcurso de tiempo, tal como una vez al día, múltiples veces a la semana, una vez a la semana, dos veces a la semana, una vez al mes o con menor frecuencia después de la inyección de un agente de relleno. En algunos casos, las composiciones descritas en la presente se administran o aplican una sola vez, o durante un transcurso de tiempo, tal como una vez al día, múltiples veces a la semana, una vez a la semana, dos veces a la semana, una vez al mes o con mayor frecuencia después

de la inyección de un agente de relleno. En algunas formas de realización, las composiciones son composiciones tópicas. En algunos casos, las composiciones tópicas se administran o aplican dos veces al día durante al menos o alrededor de 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, o más, después de la inyección de un agente de relleno. En algunas formas de realización, las composiciones tópicas que se describen en la presente se administran o aplican una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día o más de cuatro veces al día durante, al menos o alrededor de 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses o más después de la inyección de un agente de relleno.

Prueba de estabilidad

[00177] La prueba de estabilidad de las composiciones se puede llevar a cabo de la siguiente manera.

[00178] Las pruebas a alta temperatura se usan comúnmente como predicción de la estabilidad a largo plazo. Se puede realizar una prueba a alta temperatura a 37 °C (98°F) y 45 °C (113°F). Si un producto se almacena a 45 °C durante tres meses (y muestra una estabilidad aceptable), entonces debería permanecer estable a temperatura ambiente durante dos años. Una buena temperatura de control es 4 °C (39°F) donde la mayoría de los productos exhiben una excelente estabilidad. A veces, el producto también se somete a -10 °C (14°F) durante tres meses.

[00179] En algunos casos, la estabilidad del producto se prueba al pasarlo por tres ciclos de pruebas de temperatura de -10 °C (14°F) a 25 °C (77°F). En tales casos, el producto se coloca a -10 °C durante 24 horas y luego se coloca a temperatura ambiente (25 °C) durante 24 horas. Esto completa un ciclo. Una prueba incluso más rigurosa es una prueba de cinco ciclos de -10 °C a 45 °C. Esto hace que las emulsiones se sometan a un enorme estrés.

[00180] La fase dispersada (de una emulsión de aceite en agua) tiene una tendencia a separar y subir hacia la parte superior de la emulsión, donde forma una capa de gotas de aceite. Este fenómeno se llama descremado. El descremado es uno de los primeros signos de inestabilidad de emulsión inminente. Un método de prueba para prever el descremado es la centrifugación. Calentar la emulsión a 50 °C (122°F) y centrifugarla durante treinta minutos a 3000 rpm. Luego, inspeccionar el producto resultante en busca de signos de descremado.

[00181] Ambas fórmulas y envases pueden ser sensibles a la radiación UV. El producto se coloca en vidrio y el envase real en una caja liviana que tiene una salida

de amplio espectro. Otro recipiente de vidrio completamente cubierto con papel de aluminio sirve como control. Se puede observar la descoloración del producto.

[00182] Para todas las pruebas mencionadas anteriormente, se puede observar bajo el microscopio el color, olor/fragancia, viscosidad, valor de pH y, si está disponible, la uniformidad de tamaño de partícula y/o aglomeración de partículas.

Kits para su uso no invasivo y su uso con procedimientos invasivos

[00183] Algunas formas de realización de los métodos y las composiciones proporcionados en la presente incluyen kits que comprenden los péptidos proporcionados en la presente. En algunas formas de realización, los kits se pueden proporcionar a un médico, otro profesional de la salud, un paciente o un cuidador que los administre. En algunas formas de realización, un kit comprende un recipiente que contiene las composiciones de péptidos en una composición tópica adecuada e instrucciones para administrar la composición de péptidos a un sujeto. Opcionalmente, el kit puede contener también uno o más agentes terapéuticos u otros adicionales. Por ejemplo, un kit que contiene una composición de péptidos en forma tópica se puede proporcionar junto con otros agentes de cuidado de la piel, tales como productos de limpieza, humectantes oclusivos, humectantes penetrantes, protectores solares, bloqueadores solares y similares. El kit puede contener la composición de péptidos a granel o puede contener dosis separadas de la composición de péptidos para administración o aplicación en serie o secuencial. Opcionalmente, el kit puede contener una o más herramientas de diagnóstico, herramientas para su administración y/o instrucciones para su uso. El kit puede contener dispositivos de administración adecuados, tales como jeringas, dispensadores de bomba, paquetes de dosis única y similares, junto con instrucciones para administrar las composiciones de péptidos y cualquier otro agente terapéutico o beneficioso. El kit puede contener opcionalmente instrucciones para el almacenamiento, reconstitución (si aplica) y administración o aplicación de cualquiera o todos los agentes terapéuticos o beneficiosos incluidos. Los kits pueden incluir una pluralidad de recipientes que reflejan la cantidad de administraciones o aplicaciones que se le administrarán a un sujeto, o los diferentes productos que se le administrarán o aplicarán al sujeto.

[00184] En algunas formas de realización, la composición se configura para asistir la piel antes, durante y después de procedimientos cosméticos, y también funciona con el propio proceso de regeneración natural de la piel y ayuda a mejorar la apariencia de la piel y la tersidad de la piel. La composición tópica se puede aplicar inmediatamente después del procedimiento para una recuperación más rápida, o

generalmente para una piel más sana. La composición puede aumentar los niveles naturales de elastina en la piel, mejora la calidad de la elastina existente, estimula el aumento de la producción de colágeno y exhibe una alta actividad antioxidante para reducir la inflamación, el enrojecimiento y la irritación. La composición tópica es adecuada para todos los tipos de piel y para la piel después del procedimiento. Las composiciones tópicas se pueden proporcionar al paciente a granel para permitir que el paciente se pueda autoadministrar una cantidad adecuada de los péptidos. Por ejemplo, el paciente puede aplicar una cantidad suficiente de la composición para colocar una cobertura pareja sobre el área afectada o de la forma que lo haya indicado el médico. En ciertas formas de realización, puede ser conveniente incorporar agentes terapéuticos o activos adicionales en la composición tópica. Alternativamente, se pueden administrar o aplicar por separado los tratamientos o agentes complementarios. Por ejemplo, se puede proporcionar un producto de limpieza, un bloqueador solar, un protector solar, un humectante penetrante y/o un humectante oclusivo para la administración o aplicación antes o después de la composición tópica de las formas de realización.

[00185] En una forma de realización, se proporciona un kit para su uso en conexión con un procedimiento cutáneo cosmético, como se describe en la presente. El kit puede incluir una composición de péptidos tópica, un humectante oclusivo, un producto de limpieza suave, un humectante penetrante y un protector solar de amplio espectro con FPS 30+.

[00186] Los diversos ejemplos de cremas, ungüentos, lociones, soluciones, geles, pulverizadores y parches pueden incorporar las composiciones de péptidos que se describen en la presente como el ingrediente activo, en combinación con agentes potenciadores de la penetración y otros agentes activos que actúan en sinergia sobre la piel para promover la cicatrización de heridas o el tratamiento de una herida cutánea crónica.

EJEMPLOS

[00187] Los siguientes ejemplos se proporcionan con el fin de ilustrar diversas formas de realización de la divulgación y no pretenden limitar la presente divulgación de manera alguna. Los presentes ejemplos, junto con los métodos que se describen en la presente, son aquí representativos de formas de realización preferidas, son a modo de ejemplo, y no pretenden limitar el alcance de la divulgación. A las personas del oficio de nivel medio se les ocurrirán cambios y otros usos abarcados por el espíritu de la divulgación, tal como está definida por el alcance de las reivindicaciones.

[00188] **Ejemplo 1: Composiciones de ejemplo**

[00189] Se puede observar una composición de ejemplo en la **Tabla 1** y **Tabla 2**.

Tabla 1.

Ingrediente	% en peso
Butilenglicol, agua, acetil hexapéptido-38	0,05-1,25
Xilitilglucósido, anhidroxilitol, xilitol	0,2-5
Agua, butilenglicol, extracto de flor Arnica Montana	0,1-2,5
Glicerina, palmitoil tripéptido-1	0,5-15
Glicerina, palmitoil hexapéptido-12	0,5-15
Hexapéptido-11	0,001-0,025
Polímero cruzado de hialuronato de sodio	0,1-2,5
Escualeno, extracto de Dunaliella salina	0,1-2,5
Extracto de Ledum Palustre (té de labrador), filtrado de fermento de raíz de rábano	0,1-2,5
Lactoferrina	0,01-0,25
Fosfatidilserina, fosfolípidos, tocoferol, palmitato de ascorbilo	0,02-0,5
Agua, butilenglicol, extracto de peucedano graveolens (eneldo), goma xantana	0,1-2,5
Agua, extracto de Tremella Fuciformis Sporocarp (hongo de oreja de plata), betaína, glicerina	0,1-2,5
Propanodiol, lecitina	0,4-10
Triglicérido caprílico/cáprico, Hidroximetoxifenil decanona	0,1-2,5
Agua, acetil tetrapéptido-2, caprililglicol	0,2-5
Triglicérido caprílico/cáprico	0,4-10
Caprilil meticono	0,1-2,5
Agua/Agua/Eau	40-90
Fenoxietanol, etilhexilglicerina	0,17-4,25
Poliacrilato-13, poliisobuteno, Polisorbato 20	0,5-12,5
Caprililglicol, ácido caprilhidroxámico, glicerina	0,1-2,5
EDTA disódico	0,02-0,5
Propanodiol	0,04-1

Tabla 2.

Ingrediente	% en peso
Agua/Agua/Eau	50-95
Glicerina	0,5-9
Triglicérido caprílico/cáprico	1-9
Propanodiol	0,01-5
Poliacrilato-13	0,5-6
Lactoferrina	0,01-1
Fosfatidilserina	0,01-1
Extracto de Ledum Palustre (té de labrador)	0,1-2,5
Extracto de flor Arnica montana	0,0001-1
Palmitoil hexapéptido-12	0,0001-1
Palmitoil tripéptido-1	0,0001-1
Hexapéptido-11	0,00500
Acetil hexapéptido-38	0,0001-1
Acetil tetrapéptido-2	0,0001-1

Polímero cruzado de hialuronato de sodio	0,0001-2,5
Extracto de Tremella Fuciformis Sporocarp (hongo de oreja de plata)	0,001-2,5
Extracto de peucedano graveolens (eneldo)	0,01 -2,5
Hidroximetoxifenil decanona	0,001-0,1
Extracto de Dunaliella salina	0,001-0,5
Betaína	0,01-0,5
Fosfolípidos	0,01-1
Xilitilglucósido	0,1-2
Escualeno	0,1-0,8
Caprililglicol	0,1-0,5
Anhidroxilitol	0,1-1,5
Polisorbato 20	0,01-0,5
Xilitol	0,1-0,5
Butilenglicol	0,1-2
Isoestearato de sorbitán	0,1-1
Etilhexilglicerina	0,01-1
Ácido caprilhidroxámico	0,05-0,5
Palmitato de ascorbilo	0,001-0,1
Goma xantana	0,01-0,8
Pentilenglicol	0,01-0,8
Glucosa	0,01-0,8
Aceite de semilla de Helianthus Annuus (girasol)	0,001-0,5
Tocoferol	0,001-0,8
Leuconostoc/Filtrado de fermento de raíz de rábano	0,01-0,8
Sorbato de potasio	0,001-0,5
Caprilil meticono	0,1-0,8
Poliisobuteno	0,1-,8
Lecitina	0,1-1
EDTA disódico	0,1-1
Fenoxietanol	0,1-2

[00190] Ejemplo 2. Evaluación clínica de la eficacia de un producto tópico para el tratamiento de hematomas utilizado en conjunto con la inyección de un agente de relleno que comprende ácido hialurónico

[00191] El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia de un producto tópico que comprende una fórmula como se describe en la **Tabla 1** o **Tabla 2** para mejorar la apariencia de un hematoma cuando se administra o aplica antes de la inyección de un agente de relleno que comprende ácido hialurónico, luego de la inyección del agente de relleno, durante la inyección del agente de relleno, o combinaciones de estos.

[00192] La duración del estudio es 3 meses. Se inscribirán alrededor de 50 sujetos. Los sujetos incluyen sujetos femeninos y masculinos sanos de 18 años o más. Los criterios de inclusión y exclusión se enumeran en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios inclusión	de	Sujetos femeninos y masculinos de 18-60 años que elijan recibir inyecciones cosméticas.
		Los sujetos tienen buena salud.
		Los sujetos están dispuestos a entender y proporcionar consentimiento informado.
Criterios exclusión	de	Embarazadas o lactantes.
		Sujetos que según la opinión de los investigadores no son adecuados para las inyecciones cosméticas.

[00193] El estudio consistirá en una visita de tratamiento del día 1 y visitas de seguimiento en los días 2, 4, 6, 8, 10 y 14. Los sujetos pueden dar consentimiento al estudio hasta 30 días después del día 1.

[00194] Los procedimientos del día 1 consistirán en lo siguiente: Finalización de ICF, datos demográficos, historial médico/dermatológico. El sujeto se someterá a la inyección de un agente de relleno que comprende ácido hialurónico. A un primer conjunto de sujetos se le habrá administrado o aplicado el producto tópico antes de la inyección de un agente de relleno que comprende ácido hialurónico. A un segundo conjunto de sujetos se le administrará el producto tópico durante la inyección de un agente de relleno que comprende ácido hialurónico. A un tercer conjunto de sujetos se le administrará el producto tópico después de la inyección de un agente de relleno que comprende ácido hialurónico. Se tomarán fotografías estándar luego de la formación de hematomas. Los sujetos se aleatorizarán para aplicar el producto de hematomas tópico en el lado derecho o izquierdo de la cara. Los sujetos utilizarán el producto tópico dos veces a la semana en los hematomas designados.

[00195] Días de seguimiento 2, 4, 6, 8, 10 y 14: El sujeto volverá a la clínica y se le preguntará por cualquier cambio en el estado de salud desde la visita previa. Las fotografías estandarizadas se completarán con los hematomas.

[00196] Las mediciones del estudio incluyen las mediciones de eficacia y seguridad. La eficacia se determinará mediante el uso de fotografías estandarizadas y el cuestionario de satisfacción del sujeto. Las fotografías estandarizadas se tomarán en cada visita y luego del procedimiento. Estas fotografías se utilizarán para la evaluación comparable de los hematomas. Mediante el uso del cuestionario de satisfacción del sujeto, el sujeto calificará la satisfacción con el producto y la administración. Las mediciones de seguridad incluyen registrar los eventos adversos (AE) por el cronograma de los eventos.

[00197] La eficacia del estudio se determina al utilizar criterios de valoración de

eficacia primarios y criterios de valoración de eficacia secundarios. Los criterios de valoración de eficacia primarios incluyen mejora general en los hematomas tratados en comparación con los no tratados. Los criterios de valoración de eficacia secundarios incluyen el cuestionario de satisfacción del sujeto al final del estudio. Los criterios de valoración de seguridad también se miden como incidencia (gravedad y causalidad) de cualquier evento adverso local y sistémico (AE).

[00198] Si bien en la presente se mostraron y se describieron formas de realización preferidas de la presente divulgación, será evidente para las personas del oficio de nivel medio que tales formas de realización se proporcionan solo a modo de ejemplo. A las personas del oficio de nivel medio se les ocurrirán numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin apartarse de la divulgación. Debe entenderse que se pueden emplear diversas alternativas a las formas de realización de la divulgación que se describe en la presente en la práctica de la divulgación. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la divulgación y que abarquen los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes.