

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 029 362**

51 Int. Cl.:

A61K 31/353	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/357	(2006.01) A61K 8/73	(2006.01)
A61K 36/28	(2006.01) A61K 8/49	(2006.01)
A61K 47/40	(2006.01) A61K 8/96	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01) A61Q 19/08	(2006.01)
A61K 9/06	(2006.01) A61Q 17/04	(2006.01)
A61P 17/06	(2006.01)	
A61P 17/02	(2006.01)	
A61P 17/18	(2006.01)	
A61P 1/16	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2016** **E 21175318 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2025** **EP 3939582**

54 Título: **Composiciones que contienen silimarina y sulfoalquileterciclodextrina y métodos de uso de las mismas**

30 Prioridad:

19.03.2015 US 201562135625 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.06.2025

73 Titular/es:

CYDEX PHARMACEUTICALS, INC. (50.00%)
5980 Horton Street Suite 405
Emeryville, CA 94608, US y
UNIVERSITY OF KANSAS (50.00%)

72 Inventor/es:

PIPKIN, JAMES, D.;
RAJEWSKI, ROGER y
MAINOUS, BEAU

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 3 029 362 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones que contienen silimarina y sulfoalquileterciclodextrina y métodos de uso de las mismas

5 ANTECEDENTES

Campo

10 Esta invención se refiere a los campos de la medicina, los suplementos dietéticos y los cosméticos. Algunas realizaciones incluyen una composición que contiene silimarina o componentes de silimarina y sulfoalquileterciclodextrina y métodos de uso de la misma.

Descripción de la técnica relacionada

15 Se sabe que los cambios que se producen en la piel debido al envejecimiento, tal como las arrugas y el hundimiento, se aceleran por el estrés físico y psicológico, la exposición a la luz del sol, etcétera. A medida que la piel envejece, las células epidérmicas y las células de fibroblastos que componen los tejidos cutáneos disminuirán y los vasos sanguíneos que suministran las sustancias necesarias para respaldar la actividad de estas células también disminuirán. Además, la matriz extracelular que retiene la estructura de la piel también cambiará.

20 Con el fin de prevenir los signos visibles del envejecimiento de la piel tal como se describieron anteriormente, se han desarrollado diversas formulaciones. Por ejemplo, extractos vegetales naturales que promueven la producción de colágeno y de elastina se han incluido en composiciones tópicas.

25 La silimarina, un flavonolignano derivado de *Silybum marianum*, conocido comúnmente como cardo mariano en la familia *Asteraceae*, presenta diversas actividades farmacológicas, incluyendo efectos hepatoprotectores, antioxidantes, antiinflamatorios, anticancerígenos y cardioprotectores. *Silybum marianum* se ha usado para el tratamiento de trastornos del hígado y de la vesícula biliar, incluyendo hepatitis, cirrosis, ictericia, y proporciona protección frente a la seta *Amanita phalloides* y otras intoxicaciones por toxinas. La silimarina, el componente activo de esta planta, es un extracto estandarizado que consiste en aproximadamente el 70-80 por ciento de flavonolignanos (silibina A y B, isosilibina A y B, silidianina y silicristina) y flavonoides (taxifolina y quercetina) de silimarina, y el 20-30 por ciento restante consiste en una fracción químicamente indefinida que se compone de compuestos poliméricos y polifenólicos oxidados.

35 Los efectos biológicos y farmacológicos notificados de la silimarina incluyen actividad antioxidante, estimulación de la síntesis de proteínas y regeneración celular. Sin embargo, la silimarina tiene una baja solubilidad (0,04 mg/ml) en agua. La silimarina presenta ninguna propiedad lipófila, aunque su solubilidad en agua sea escasa. Además, la biodisponibilidad de la silimarina también es baja.

40 SUMARIO

La invención se expone en el conjunto adjunto de reivindicaciones. Cualquier realización y/o ejemplo que no caiga dentro del alcance de dichas reivindicaciones no forma parte de la invención y son solo con fin de referencia.

50 Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento mediante métodos de terapia o de cirugía o de diagnóstico *in vivo* hace referencia a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para su uso en esos métodos.

55 Un aspecto de la tecnología dada a conocer se refiere a composiciones que contienen silimarina y sulfoalquileterciclodextrina. En algunas realizaciones, la composición incluye silimarina o uno o más componentes seleccionados de taxifolina, silicristina A, silidianina, silicristina B, silibina A, silibina B, 2,3-cis-silibina A, 2,3-cis-silibina B, isosilibina A, isosilibina B o isómero de 2,3-cis-isosilibina; y sulfoalquileterciclodextrina.

Otro aspecto de la tecnología dada a conocer se refiere a una composición cosmética para aplicación tópica, tal como cuando la composición está en forma de una crema, pomada, gel, loción, bálsamo, linimento, pasta, producto de lavado, champú, jabón, spray o una emulsión.

60 Otro aspecto de la tecnología dada a conocer se refiere a una composición de suplemento dietético, tal como cuando la composición está en forma de una píldora, cápsula, gragea, comprimido, pastilla para chupar o pastilla farmacéutica, gel blando, suspensión líquida, disolución, jarabe, gránulo o polvo.

Otro aspecto de la tecnología dada a conocer se refiere a un método de reducción de la aparición de rojez facial en piel propensa a la rosácea, incluyendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de la composición descrita en el presente documento.

5 Otro aspecto de la tecnología dada a conocer se refiere a un método de rejuvenecimiento de la piel, incluyendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de la composición descrita en el presente documento.

10 Otro aspecto de la tecnología dada a conocer se refiere a un método de prevención del envejecimiento de la piel, incluyendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de la composición descrita en el presente documento.

15 Otro aspecto de la tecnología dada a conocer se refiere a un método de inhibición del estrés oxidativo en células epidérmicas y dérmicas, incluyendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de la composición descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, el estrés oxidativo se induce por luz UV, radiación, inflamación, exposición al humo de cigarrillos, polución o cualquier combinación de las mismas. En algunas realizaciones, el estrés oxidativo se induce por luz UV.

20 Un aspecto adicional de la tecnología dada a conocer se refiere a un método de reducción o inhibición de la producción de procolágeno, incluyendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de la composición descrita en el presente documento.

25 Un aspecto adicional de la tecnología dada a conocer se refiere a un método de reducción o inhibición de la producción de fibronectina, incluyendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de la composición descrita en el presente documento.

30 Otro aspecto de la tecnología dada a conocer se refiere a un método de reducción o inhibición de la formación de cicatrices, incluyendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de la composición descrita en el presente documento.

Otro aspecto de la tecnología dada a conocer se refiere a un método de aceleración de la curación de heridas, incluyendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de la composición descrita en el presente documento.

35 Otro aspecto de la tecnología dada a conocer se refiere a un método de tratamiento o inhibición de la progresión de un estado inflamatorio de la piel, incluyendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de la composición descrita en el presente documento.

40 Otro aspecto de la tecnología dada a conocer se refiere a un método de protección de la piel frente a la oxidación, incluyendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de la composición descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, la administración puede reducir una concentración de especies de nitrógeno reactivas. En algunas realizaciones, la administración puede reducir una concentración de especies de oxígeno reactivas.

45 Un aspecto de la tecnología dada a conocer se refiere a un método de reducción de la probabilidad de que se produzca cáncer de piel en un sujeto, incluyendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de la composición descrita en el presente documento.

50 Otro aspecto de la tecnología dada a conocer se refiere a un método de tratamiento o reducción del daño hepático a partir de una toxina, incluyendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de la composición descrita en el presente documento.

55 Un aspecto más de la tecnología dada a conocer se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad hepática, incluyendo el método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de la composición descrita en el presente documento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

60 La FIGURA 1 muestra los porcentajes de diversos componentes de silimarina en patrón de metanol (es decir disueltos completamente hasta 0,1 mg/ml), y tras solubilidad saturada en agua, y disoluciones 0,05 M, 0,1 M, 0,2 M y 0,3 M de sulfobutileter- β -ciclodextrina.

La FIGURA 2 muestra la solubilidad mutua de diversos componentes de silimarina obtenidos tras saturar con silimarina en exceso en agua y disoluciones 0,05 M, 0,1 M, 0,2 M y 0,3 M de sulfobutileter- β -ciclodextrina.

65

La FIGURA 3 muestra la solubilidad saturada mutua de la cantidad total de todos los componentes de flavonolignano de silimarina en agua y disoluciones 0,05 M, 0,1 M, 0,2 M y 0,3 M de sulfobutileter- β -ciclodextrina.

5 La FIGURA 4 muestra porcentajes de diversos componentes de flavonolignano de silimarina disueltos en agua, muestras de sulfobutileter- β -ciclodextrina 0,15 M y de γ -ciclodextrina 0,20 M tras saturar con silimarina en exceso.

10 La FIGURA 5 muestra la solubilidad saturada de diversos componentes de flavonolignano de silimarina en agua, muestras de sulfobutileter- β -ciclodextrina 0,15 M y de γ -ciclodextrina 0,20 M.

La FIGURA 6 muestra la solubilidad saturada mutua de la cantidad total de todos los componentes de flavonolignano en agua, muestras de sulfobutileter- β -ciclodextrina 0,15 M y de γ -ciclodextrina 0,20 M.

15 La FIGURA 7 muestra el efecto de una composición de sulfobutileter- β -ciclodextrina/silimarina sobre el nivel de marcador de IL-8 tal como se somete a prueba en el ejemplo 3.

20 La FIGURA 8A muestra el efecto de una composición de sulfobutileter- β -ciclodextrina/silimarina sobre los niveles intracelulares de ROS/RNS tal como se somete a prueba en el ejemplo 4; la FIGURA 8B muestra los niveles intracelulares de ROS/RNS tras normalizarse para el contenido de proteína.

La FIGURA 9 muestra el efecto de una composición de sulfobutileter- β -ciclodextrina/silimarina sobre el nivel intracelular de IL-6 tal como se somete a prueba en el ejemplo 5.

25 La FIGURA 10 muestra el efecto de una composición de sulfobutileter- β -ciclodextrina/silimarina sobre el nivel intracelular de IP-10 tal como se somete a prueba en el ejemplo 5.

La FIGURA 11 muestra el efecto de una composición de sulfobutileter- β -ciclodextrina/silimarina sobre la concentración de fibronectina tal como se somete a prueba en el ejemplo 6.

30 La FIGURA 12 muestra el efecto de una composición de sulfobutileter- β -ciclodextrina/silimarina sobre la concentración de procolágeno tal como se somete a prueba en el ejemplo 6.

35 La Figura 13 muestra el efecto de una composición de sulfobutileter- β -ciclodextrina/silimarina sobre el nivel intracelular de IL-6 en un modelo tisular de psoriasis.

La Figura 14 muestra el efecto de una composición de sulfobutileter- β -ciclodextrina/silimarina sobre el nivel intracelular de ROS/RNS en un modelo de control de plenitud saludable.

40 La Figura 15 muestra el cromatograma de HPLC de los diversos constituyentes de silimarina.

La Figura 16 muestra la capacidad antioxidante de radicales oxígeno de los componentes de taxifolina y flavonolignano en las muestras de silimarina.

45 La Figura 17 muestra el cromatograma de HPLC de componentes de silimarina medido en el ejemplo 10.

50 La Figura 18A muestra la curva de solubilidad en fase mutua de taxifolina en el complejo silimarina-CAPTISOL[®]; la Figura 18B muestra la curva de solubilidad en fase mutua de silicristina en el complejo silimarina-CAPTISOL[®]; la Figura 18C muestra la curva de solubilidad en fase mutua de silidianina en el complejo silimarina-CAPTISOL[®]; la Figura 18D muestra la curva de solubilidad en fase mutua de silibina A en el complejo silimarina-CAPTISOL[®]; la Figura 18E muestra la curva de solubilidad en fase mutua de silibina B en el complejo silimarina-CAPTISOL[®]; la Figura 18F muestra la curva de solubilidad en fase mutua de isosilibina A en el complejo silimarina-CAPTISOL[®]; y la Figura 18G muestra la curva de solubilidad en fase mutua de isosilibina B en el complejo silimarina-CAPTISOL[®].

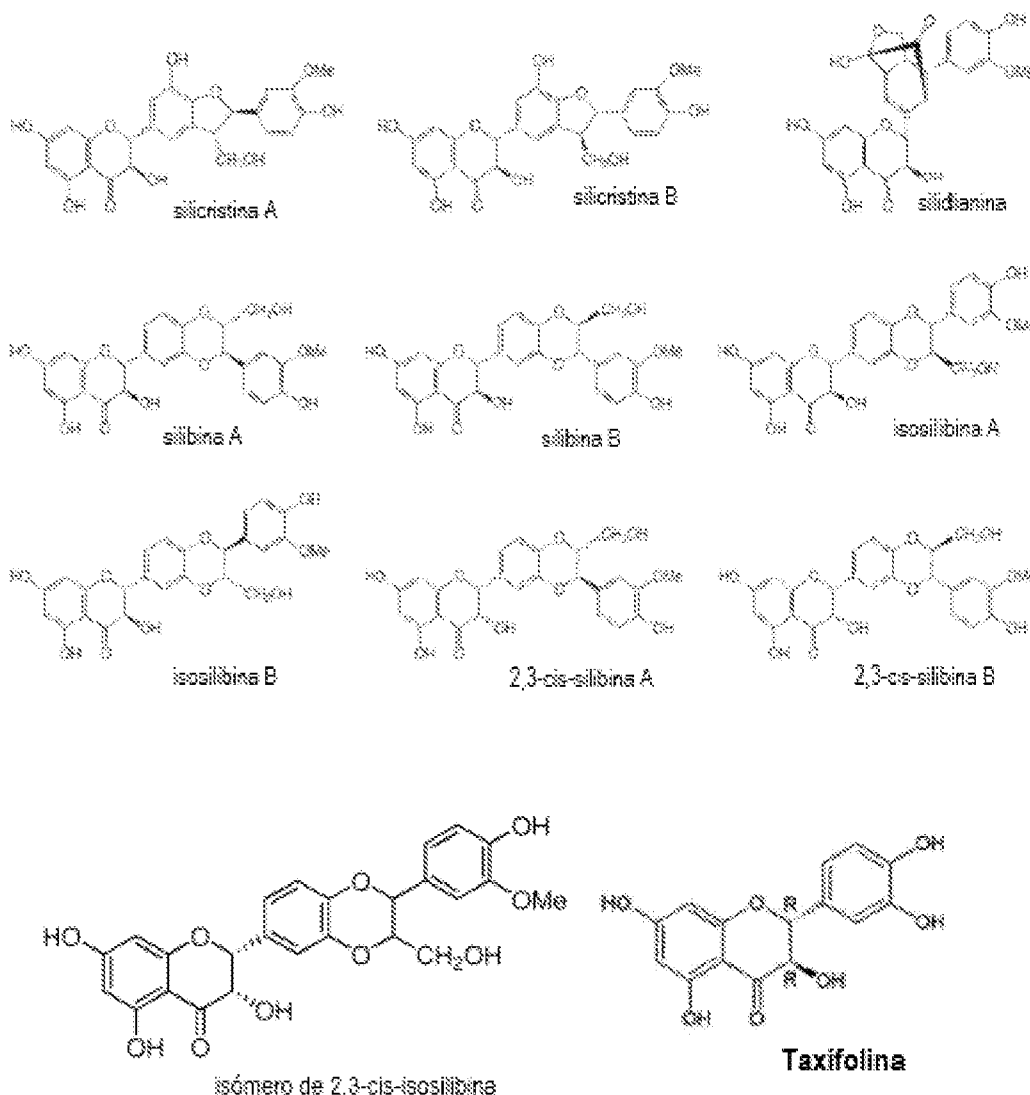
55 La Figura 19 muestra la cantidad de componentes de silimarina permeada a través del intestino porcino en la muestra control y en el complejo silimarina-CAPTISOL[®] medida en el ejemplo 12.

60 La Figura 20A muestra la curva de concentración en plasma-tiempo de silibina A; la Figura 20B muestra la curva de concentración en plasma-tiempo de silibina B; la Figura 20C muestra la curva de concentración en plasma-tiempo de isosilibina A; y la Figura 20D muestra la curva de concentración en plasma-tiempo de isosilibina B.

65 La Figura 21A muestra la comparación de AUC_(0-inf) del complejo silimarina-CAPTISOL[®] y la muestra control para silibina A, silibina A, isosilibina A e isosilibina B; y la Figura 21B muestra la comparación de C_{máx} del complejo silimarina-CAPTISOL[®] y la muestra control para silibina A, silibina A, isosilibina A e isosilibina B.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA REALIZACIÓN PREFERIDA

El término "silimarina" tal como se usa en el presente documento se refiere al extracto de la planta cardo mariano e incluye una mezcla de productos químicos aislados del cardo mariano. En algunas realizaciones, la silimarina incluye silibina, isosilibina, silidianina y silicristina. En algunas realizaciones, la silimarina incluye aproximadamente el 70-80 por ciento flavonolignanos de silimarina tales como silibina A, silibina B, isosilibina A, isosilibina B, silidianina, silicristina A, silicristina B, 2,3-cis-silibina A, 2,3-cis-silibina B, isómero de 2,3-cis-isosilibina; y flavonoides incluyendo taxifolina y quercetina, y consistiendo el 20-30 por ciento restante en una fracción químicamente indefinida compuesta por compuestos poliméricos y polifenólicos oxidados. La silibina es uno de los componentes activos de la silimarina. En algunas realizaciones, la silibina incluye silibina A, silibina B, 2,3-cis-silibina A y 2,3-cis-silibina B. En algunas realizaciones, la silibina incluye isosilibina A, isosilibina B e isómero de 2,3-cis-isosilibina.



El término "cosméticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, significa que las composiciones o componentes de las mismas descritos o a los que se ha referencia son adecuados para su uso en contacto con tejido cutáneo de mamífero sin toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica indebidas y similares.

Los términos "alisado" y "suavizado" tal como se usan en el presente documento significan alterar la superficie de la piel y/o de tejido queratinoso de modo que se mejore su sensación táctil. Los "signos de envejecimiento de la piel" incluyen, pero no se limitan a, todas las manifestaciones visibles desde fuera o perceptibles de manera táctil así como cualquier otro macro- o microefecto debido al envejecimiento de la piel. Tales signos pueden estar inducidos o provocados por factores intrínsecos o factores extrínsecos, por ejemplo, envejecimiento cronológico y/o daño ambiental. Estos signos pueden resultar de procesos que incluyen, pero

no se limitan a, el desarrollo de discontinuidades de textura tales como arrugas y arrugas profundas gruesas, líneas de la piel, grietas, bultos, poros grandes (por ejemplo, asociados a estructuras anexas tales como conductos de glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas o folículos pilosos), o irregularidad o rugosidad, pérdida de elasticidad de la piel (pérdida y/o inactivación de elastina cutánea funcional), hundimiento (incluyendo hinchazón en el área de los ojos y la papada), pérdida de firmeza de la piel, pérdida de tersura de la piel, pérdida de recuperación de la piel tras deformación, decoloración (incluyendo ojeras), manchas, palidez, regiones de la piel hiperpigmentadas tales como manchas de la edad y pecas, queratosis, diferenciación anómala, hiperqueratinización, elastosis, rotura del colágeno, y otros cambios histológicos en el estrato córneo, la dermis, la epidermis, el sistema vascular de la piel (por ejemplo, telangiectasia o arañas vasculares), y tejidos subyacentes, especialmente aquellos próximos a la piel.

“Sujeto” tal como se usa en el presente documento significa un mamífero humano o uno no humano, por ejemplo, un perro, un gato, un ratón, una rata, una vaca, una oveja, un cerdo, una cabra, un primate no humano o un ave, por ejemplo, un pollo, así como cualquier otro vertebrado o invertebrado.

El término “mamífero” se usa en su sentido biológico usual. Por tanto, incluye específicamente, pero no se limita a, primates, incluyendo simios (chimpancés, monos, macacos) y humanos, ganado bovino, caballos, ovejas, cabras, cerdos, conejos, perros, gatos, roedores, ratas, ratones, cobayas o similares.

Una “cantidad efectiva” o una “cantidad terapéuticamente efectiva” tal como se usa en el presente documento se refiere a una cantidad de un agente terapéutico que es efectiva para aliviar, en cierta medida, o para reducir la probabilidad de aparición de uno o más de los síntomas de una enfermedad o estado, e incluye curar una enfermedad o estado. “Curar” significa que los síntomas de una enfermedad o estado se eliminan; sin embargo, pueden existir ciertos efectos a largo plazo o permanentes incluso tras haber obtenido una cura (tal como daño tisular extenso).

“Tratar”, “tratamiento” o “de tratamiento” tal como se usan en el presente documento se refiere a administrar un compuesto o una composición farmacéutica a un sujeto con fines profilácticos y/o terapéuticos. El término “tratamiento profiláctico” se refiere a tratar un sujeto que no presenta aún síntomas de una enfermedad o estado, pero que es susceptible de, o corre de otro modo el riesgo de, una enfermedad o estado particular, con lo que el tratamiento reduce la probabilidad de que el paciente desarrolle la enfermedad o estado. El término “tratamiento terapéutico” se refiere a administrar tratamiento a un sujeto que ya padece una enfermedad o estado.

El término “rejuvenecer la piel” incluye aumentar la salud de la piel, mejorar el aspecto de la piel, disminuir los signos de envejecimiento de la piel, por ejemplo, disminuir la presencia o aparición de arrugas, líneas finas o manchas de la edad o aumentar la viabilidad de las células cutáneas. Normalmente el aumento o la disminución en los parámetros anteriores será de al menos: el 5%, el 10%, el 20%, el 50%, el 100% o el 150% en comparación con piel no tratada que no experimenta los presentes métodos y composiciones que rejuvenecen la piel.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de las realizaciones preferidas y que no son biológicamente o de otro modo no deseables. En muchos casos, los compuestos de las realizaciones preferidas son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos a partir de los que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas a partir de las que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares; se prefieren particularmente las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas a partir de las que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares, específicamente tal como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. Muchas de esas sales se conocen en la técnica, tal como se describe en la publicación de patente mundial 87/05297, Johnston *et al.*, publicada el 11 de septiembre de 1987.

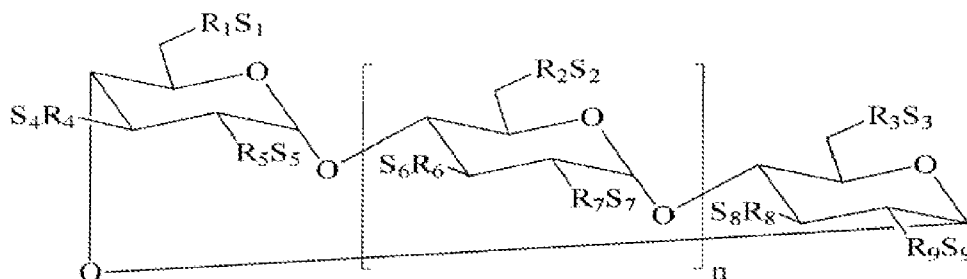
El término “catión farmacéuticamente aceptable” se refiere a cationes que conservan la efectividad biológica y las propiedades de un compuesto y que no son biológicamente o de otro modo no deseables para su uso en un producto farmacéutico. Los ejemplos de catión incluyen, pero no se limitan a, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares; se prefieren particularmente los cationes

amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Otros tipos de cationes pueden incluir, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares, específicamente tal como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. Muchos de tales cationes se conocen en la técnica, tal como se describe en el documento WO 87/05297, Johnston *et al.*, publicado el 11 de septiembre de 1987.

Sulfoalquileterciclodextrina

Los términos "sulfoalquileterciclodextrina" y "SAE-CD" tal como se usan en el presente documento se refieren a un derivado de ciclodextrina que contiene un sustituyente sulfoalquiléter, tal como un (alquileo C_{2-6})- SO_3^- . El derivado de sulfoalquilo de ciclodextrina puede ser un único derivado o una mezcla de derivados. Dado que los derivados de ciclodextrina contienen grupos sulfonilo, pueden ser especies cargadas. La sulfoalquileterciclodextrina o bien puede estar sustituida al menos en uno de los grupos hidroxilo primarios de la ciclodextrina o bien está sustituida tanto en los grupos hidroxilo primarios como en el grupo hidroxilo en la posición 3. La sustitución en la posición 2 también es posible. Los ejemplos de sulfoalquileterciclodextrina incluyen sulfobutileter- β -ciclodextrina.

En algunas realizaciones, la sulfoalquileterciclodextrina es un compuesto de fórmula 1:



Fórmula I

en la que n es 4, 5 o 6;

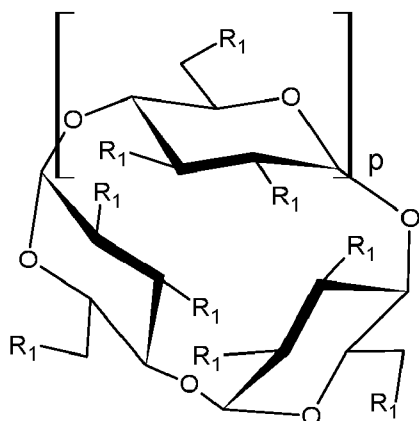
$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ y R_9 son cada uno, independientemente, -O- o un grupo -O-(alquileo C_2-C_6)- SO_3^- , siendo al menos uno de R_1 a R_9 independientemente un grupo -O-(alquileo C_2-C_6)- SO_3^- , un grupo -O-(CH_2) $_m$ SO_3^- en el que m es de 2 a 6, preferiblemente de 2 a 4, -OCH₂CH₂CH₂SO₃⁻ o -OCH₂CH₂CH₂CH₂SO₃⁻; y

$S_1, S_2, S_3, S_4, S_5, S_6, S_7, S_8$ y S_9 son cada uno, independientemente, un catión farmacéuticamente aceptable.

Los términos "alquileo" y "alquilo", tal como se usan en el presente documento (por ejemplo, como en el grupo -O-(alquileo C_2-C_6)- SO_3^-), incluyen grupos hidrocarbonados divalentes lineales, cíclicos o ramificados, y saturados o insaturados (es decir, que contienen uno o más dobles enlaces).

Algunas realizaciones proporcionan composiciones que contienen un único tipo de derivado de ciclodextrina que tiene la estructura expuesta en la fórmula (I), conteniendo la composición en global en promedio al menos 1 y hasta $3n + 6$ restos ácido alquilsulfónico por molécula de ciclodextrina. Las composiciones descritas en el presente documento incluyen también composiciones que contienen derivados de ciclodextrina que tienen un intervalo estrecho o amplio para el grado de sustitución y un alto o bajo grado de sustitución. Estas combinaciones pueden optimizarse según sea necesario para proporcionar ciclodextrinas que tengan propiedades particulares.

En algunas realizaciones, la sulfobutileterciclodextrina es un compuesto de fórmula II:



Fórmula (II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

5 p es 4, 5 o 6, y cada R_1 es independientemente $-O-(\text{alquileo } C_1-C_8)-SO_3T$ o $-OH$, y;

cada T es independientemente hidrógeno o un catión farmacéuticamente aceptable,

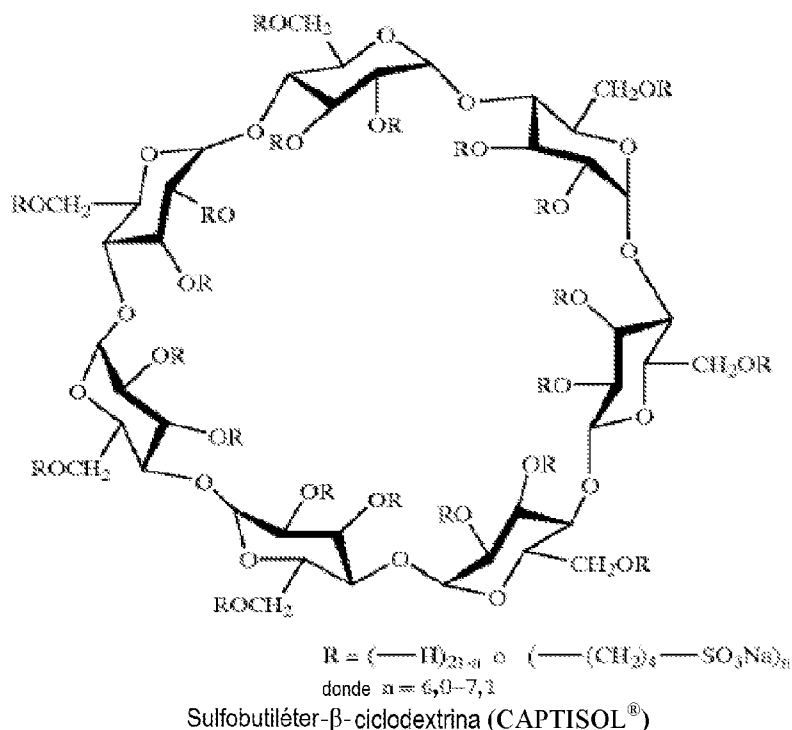
siempre que al menos un R_1 sea $-OH$.

10 En algunas realizaciones de la fórmula (II), cada R_1 es independientemente $-OH$ o $-O-(\text{alquileo } C_1-C_8)-SO_3T$, siempre que al menos un R_1 sea $-OH$ y al menos un R_1 sea $-O-(\text{alquileo } C_1-C_8)-SO_3T$, siendo T un hidrógeno o un catión farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, al menos un R_1 es independientemente $-OH$ o $-O-(\text{alquileo } C_4)-SO_3T$. En algunas realizaciones, al menos un R_1 es independientemente un grupo $-O-(CH_2)_gSO_3T$, en el que g es de 2 a 6, o de 2 a 4. En algunas realizaciones, al menos un R_1 es independientemente $-OCH_2CH_2CH_2SO_3T$ o $-OCH_2CH_2CH_2CH_2SO_3T$. En algunas realizaciones, T es H. En algunas realizaciones, T es Na^+ . En algunas realizaciones, cada T se selecciona independientemente de un metal alcalino, unos metales alcalinotérreos, iones amonio y cationes amina tales como los, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, cada T se selecciona independientemente de Li^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{+2} , Mg^{+2} , amina y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, cada T es independientemente un catión amina seleccionado de alquilaminas (C_1-C_6), piperidina, pirazina, alcanolamina (C_1-C_6), etilendiamina y cicloalcanolamina (C_4-C_8).

25 En algunas realizaciones, una sulfoalquileterciclodextrina puede tener un grado de sustitución promedio (ADS) de 2 a 9, de 4 a 8, de 4 a 7,5, de 4 a 7, de 4 a 6,5, de 4,5 a 8, de 4,5 a 7,5, de 4,5 a 7, de 5 a 8, de 5 a 7,5, de 5 a 7, de 5,5 a 8, de 5,5 a 7,5, de 5,5 a 7, de 5,5 a 6,5, de 6 a 8, de 6 a 7,5, de 6 a 7,1, de 6,5 a 7,1, de 6,2 a 6,9 o de 6,5 por ciclodextrina, y los sustituyentes restantes son $-H$.

30 Los derivados de SAE-CD a modo de ejemplo incluyen SBE4- β -CD, SBE7- β -CD, SBE11- β -CD, SBE7- γ -CD y SBES- γ -CD que corresponden a los derivados de SAE-CD de fórmula II en la que $p=5, 5, 5, 6$ y 6 , respectivamente; y hay en promedio 4, 7, 11, 7 y 5 sustituyentes sulfoalquiler presentes, respectivamente. Otros derivados de SAE-CD a modo de ejemplo incluyen aquellos de fórmula SAEx-R-CD, en la que SAE es sulfometiléter (SME), sulfoetiléter (SEE), sulfopropiléter (SPE), sulfobutiléter (SBE), sulfopentiléter (SPtE) o sulfohexiléter (SHE); x (grado de sustitución promedio o específico) es 1-18, 1-21, o 1-24; R (estructura de anillo de la ciclodextrina parental) es α , β o γ , respectivamente; y CD es ciclodextrina. El grupo funcional SAE incluye un contraión catiónico tal como se da a conocer en el presente documento o generalmente tal como se usa en la industria farmacéutica para el contraión de cualquier grupo ácido. Dado que SAE-CD es una ciclodextrina polianiónica, puede proporcionarse en diferentes formas de sal. Los contraiones adecuados para el/los grupo(s) funcional(es) SAE incluyen átomos o moléculas orgánicas catiónicas y átomos o moléculas inorgánicas catiónicas. La SAE-CD puede incluir un único tipo de contraión o una mezcla de diferentes contraiones. Las propiedades de la SAE-CD pueden modificarse cambiando la identidad del contraión presente. Por ejemplo, una primera forma de sal de SAE-CD puede tener una mayor carga electrostática que una segunda forma de sal de SAE-CD diferente. Se ha encontrado que la forma de sal de calcio es más electronegativa la forma de sal de sodio. Igualmente, una SAE-CD que tiene un primer grado de sustitución puede tener una mayor carga electrostática que una segunda SAE-CD que tiene un grado de sustitución diferente.

Un derivado de sulfobutiléter de beta-ciclodextrina (SBE-β-CD), en particular el derivado con un promedio de aproximadamente 7 sustituyentes por molécula de ciclodextrina (SBE7-β-CD), se ha comercializado por CyDex, Inc. como CAPTISOL®. CAPTISOL® tiene la siguiente estructura.



Los derivados de SAE-CD a modo de ejemplo incluyen SBE4-β-CD, SBE7-β-CD, SBE11-β-CD, SBE7-γ-CD y SBE5-γ-CD que corresponden a derivados de SAE-CD de fórmula I, en la que $n = 5, 5, 5, 6$ y 6 , respectivamente; m es 4 ; y hay en promedio $4, 7, 11, 7$ y 5 sustituyentes sulfoalquiléter presentes, respectivamente. Otros derivados de SAE-CD a modo de ejemplo incluyen aquellos de fórmula SAEx-R-CD (fórmula 2), en la que SAE es sulfometiléter (SME), sulfoetiléter (SEE), sulfopropiléter (SPE), sulfobutiléter (SBE), sulfopentiléter (SPtE) o sulfohexiléter (SHE); x (grado de sustitución promedio o específico) es $1-18, 1-21$ o $1-24$; R (estructura de anillo de la ciclodextrina parental) es α, β o γ , respectivamente; y CD es ciclodextrina. El grupo funcional SAE incluye un contraión catiónico tal como se da a conocer en el presente documento o generalmente tal como se usa en la industria farmacéutica para el contraión de cualquier grupo ácido. Dado que SAE-CD es una ciclodextrina polianiónica, puede proporcionarse en diferente formas de sal. Los contraiones adecuados para el/los grupo(s) funcional(es) SAE incluyen átomos o moléculas orgánicas catiónicas y átomos o moléculas inorgánicas catiónicas. La SAE-CD puede incluir un único tipo de contraión o una mezcla de diferentes contraiones. Las propiedades de la SAE-CD pueden modificarse cambiando la identidad del contraión presente. Por ejemplo, una primera forma de sal de SAE-CD puede tener una mayor carga electrostática que una segunda forma de sal de SAE-CD diferente. Se ha encontrado que la forma de sal de calcio es más electronegativa la forma de sal de sodio. Igualmente, una SAE-CD que tiene un primer grado de sustitución puede tener una mayor carga electrostática que una segunda SAE-CD que tiene un grado de sustitución diferente.

Los métodos de preparación de derivados de SAE-CD son variados, pero incluyen generalmente las etapas generales de sulfoalquilación seguido de aislamiento. El perfil de propiedades químicas de la SAE-CD se establece durante la etapa de sulfoalquilación. Por ejemplo, alterar las condiciones de reacción durante la sulfoalquilación puede variar el grado de sustitución promedio para y la distribución regioquímica promedio de los grupos sulfoalquilo en la SAE-CD. La longitud de cadena de alquilo del grupo funcional sulfoalquilo se determina según el agente de sulfoalquilación usado. Y el uso de un agente alcalinizante particular durante la alquilación daría como resultado la formación de una sal de SAE-CD particular, a menos que se realice una etapa de intercambio iónico tras la sulfoalquilación.

En general, los procesos conocidos para la etapa de sulfoalquilación incluyen, por ejemplo: 1) exposición de la ciclodextrina parental no derivatizada en condiciones alcalinas a un agente de alquilación, por ejemplo, alquilsulfona o un haloalquilsulfonato; 2) adición opcional de un agente alcalinizante adicional al medio de reacción para consumir el agente de alquilación en exceso; y 3) neutralización del medio de reacción con agente acidificante. La amplia mayoría de los procesos de la bibliografía realizan la etapa de sulfoalquilación en medios acuosos; sin embargo, algunas referencias dan a conocer el uso de piridina, dioxano o DMSO como

disolvente de reacción para la sulfoalquilación. La bibliografía da a conocer el uso de un agente alcalinizante con el fin de acelerar la reacción de sulfoalquilación.

Tras completar la etapa de sulfoalquilación, se realiza el aislamiento y la purificación de la SAE-CD.

Se describen varios procesos de aislamiento diferentes para SAE-CD tras la sulfoalquilación y la neutralización. En general, un líquido acuoso que contiene SAE-CD se seca para eliminar el agua para formar un sólido. La bibliografía sugiere diversos métodos para la eliminación de agua de una disolución acuosa que contiene SAE-CD. Tales métodos incluyen liofilización convencional, secado por pulverización, secado en horno, secado en

horno de vacío, roto-evaporación a presión reducida, secado a vacío o secado en tambor a vacío. Véase, por ejemplo, Ma (S.T.P. Pharma. Sciences (1999), 9(3), 261-266), CAPTISOL® (sulfobutyl ether beta-cyclodextrin sodium; Pharmaceutical Excipients 2004; Eds. R. C. Rowe, P. J. Sheskey, S. C. Owen; Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association, 2004) y otras referencias relativas a la preparación de derivados de SAE-CD.

Métodos adecuados para preparar un material de partida de SAE-CD para su uso en la preparación de la composición de SAE-CD para su uso tal como se describe en el presente documento se dan a conocer en las patentes estadounidenses n.º 5.376.645, n.º 5.874.418 y n.º 5.134.127 concedidas a Stella *et al.*; la patente estadounidense n.º 3.426.011 concedida a Parmerter *et al.*; Lammers *et al.* (Reel. Trav. CMm. Pays-Bas (1972), 91(6), 733-742); Staerke (1971), 23(5), 167-171); Qu *et al.* (J Inclusion Phenom. Macro. Chem, (2002), 43, 213-221); la patente estadounidense n.º 5.241.059 concedida a Yoshinaga; la patente estadounidense n.º 6.153.746 concedida a Shah; la publicación internacional PCT n.º WO 2005/042584 concedida a Stella *et al.*; Adam *et al.* (J. Med. Chem (2002), 45, 1806-1816); la publicación internacional PCT n.º WO 01/40316 concedida a Zhang *et al.*; Tarver *et al.* (Bioorganic & Medicinal Chemistry (2002), 10, 1819-1827); Ma (S.T.P. Pharma. Sciences (1999), 9(3), 261-266); Jung *et al.* (J Chromat. 1996, 755, 81- 88); y Luna *et al.* (Carbohydr. Res. 1997, 299, 103-110).

El material de partida de SAE-CD puede incluirse en la alimentación líquida usada en el proceso de secado por pulverización en lecho fluidizado tal como se describe en la patente estadounidense n.º 8.049.003. Otros métodos para la eliminación de agua de una disolución acuosa que contiene SAE-CD pueden incluir liofilización convencional, secado por pulverización, secado en horno, secado en horno de vacío, roto-evaporación a presión reducida, secado a vacío o secado en tambor a vacío. Véase, por ejemplo, Ma (S.T.P. Pharma. Sciences (1999), 9(3), 261-266), CAPTISOL® (sulfobutyl ether beta-cyclodextrin sodium; Pharmaceutical Excipients 2004; Eds. R. C. Rowe, P. J. Sheskey, S. C. Owen; Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association, 2004).

La composición de SAE-CD descrita en el presente documento puede incluir también una combinación de ciclodextrina derivatizada (SAE-CD) y ciclodextrina no derivatizada. Por ejemplo, puede hacerse que una composición de SAE-CD incluya ciclodextrina no derivatizada en la cantidad del 0 a menos del 50% en peso de la ciclodextrina total presente. Las realizaciones a modo de ejemplo de la composición de SAE-CD incluyen aquellas que comprenden el 0-5% en peso, el 5-50% en peso, menos del 5%, menos del 10%, menos del 20%, menos del 30%, menos del 40% o menos del 50% de ciclodextrina no derivatizada.

Composiciones que contienen silimarina y sulfoalquileterciclodextrina

En algunas realizaciones, la sulfoalquileterciclodextrina se usa para aumentar la solubilidad y la biodisponibilidad de la silimarina formando complejos de inclusión con uno o más componentes de silimarina. Para mejorar la solubilidad y la biodisponibilidad de la silimarina y ciertos componentes de silimarina en una disolución acuosa, puede prepararse una composición para que incluya silimarina o uno o más componentes seleccionados de silicristina A, silidianina, silicristina B, silibina A, silibina B, 2,3-cis-silibina A, 2,3-cis-silibina B, isosilibina A, isosilibina B o isómero de 2,3-cis-isosilibina; y sulfoalquileterciclodextrina.

La composición puede incluir silimarina o uno o más componentes seleccionados de silimarina. En algunas realizaciones, la composición puede incluir uno o más componentes seleccionados de taxifolina, silicristina A, silidianina, silicristina B, silibina A, silibina B, 2,3-cis-silibina A, 2,3-cis-silibina B, isosilibina A, isosilibina B o isómero de 2,3-cis-isosilibina. En algunas realizaciones, la composición puede incluir isosilibina B. En algunas realizaciones, la composición incluye isosilibina A. En algunas realizaciones, la composición puede incluir silibina A. En algunas realizaciones, la composición puede incluir silibina B. En algunas realizaciones, la composición puede incluir taxifolina.

La cantidad de silimarina o componentes seleccionados de silimarina en la composición puede variar dependiendo del uso de la composición y la cantidad de otros ingredientes usados en la composición. En algunas realizaciones, la cantidad de silimarina o componentes seleccionados de silimarina en la composición puede estar en el intervalo de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 2% en peso, de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 5%, del 0,05% a aproximadamente el 10% o de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 15%, basado en el peso total de la composición. En algunas

realizaciones, la cantidad de silimarina o componentes seleccionados de silimarina en la composición puede estar en el intervalo de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 1,5% en peso, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 1%, del 0,1% a aproximadamente el 0,5% o de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 0,4%, basado en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, la cantidad de silimarina puede estar en el intervalo de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 1%, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 0,5%, de aproximadamente el 0,3% a aproximadamente el 0,5% en peso basado en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, la cantidad de silimarina puede ser de aproximadamente el 0,1%, el 0,2%, el 0,3%, el 0,4% o el 0,5% en peso del peso total de la composición. En algunas realizaciones, la cantidad de silimarina puede ser de aproximadamente el 0,4% en peso del peso total de la composición.

La cantidad de sulfoalquileterciclodextrina en la composición puede variar dependiendo de la cantidad de silimarina o componentes seleccionados de silimarina y el uso de otros ingredientes en la composición. En algunas realizaciones, la cantidad de sulfoalquileterciclodextrina en la composición puede estar en el intervalo del 1% a aproximadamente el 20% en peso, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 30%, del 1% a aproximadamente el 40% o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 50%, basado en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, la cantidad de sulfoalquileterciclodextrina en la composición puede estar en el intervalo de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 15% en peso, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 15%, del 10% a aproximadamente el 15% o de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 14%, basado en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, la cantidad de sulfoalquileterciclodextrina en la composición puede estar en el intervalo de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 18%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 16%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 15%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 14%, de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 13,5% en peso, basado en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, la cantidad de sulfoalquileterciclodextrina en la composición puede ser de aproximadamente el 10%, el 11%, el 12%, el 13%, el 14%, el 15%, el 16% o el 20% en peso, basado en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, la cantidad de sulfoalquileterciclodextrina en la composición puede ser de aproximadamente el 13% en peso, basado en el peso total de la composición.

La relación en masa de silimarina con respecto a sulfoalquileterciclodextrina puede variar basándose en otros componentes añadidos a la composición. En algunas realizaciones, la relación en masa de silimarina con respecto a sulfoalquileterciclodextrina puede estar en el intervalo de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 10:1, de aproximadamente 1:50 a aproximadamente 10:1, de aproximadamente 1:40 a aproximadamente 10:1 o de aproximadamente 1:30 a aproximadamente 10:1. En algunas realizaciones, la relación en masa de silimarina con respecto a sulfoalquileterciclodextrina puede ser de aproximadamente 2:100 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 2:90 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 2:80 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 2:75 a aproximadamente 5:1 o de aproximadamente 2:70 a aproximadamente 5:1. En algunas realizaciones, la relación en masa de silimarina con respecto a sulfoalquileterciclodextrina puede ser de aproximadamente 1:45 a aproximadamente 1:25, de aproximadamente 1:40 a aproximadamente 1:30 o de aproximadamente 1:40 a aproximadamente 1:35. En algunas realizaciones, la relación en masa de silimarina con respecto a sulfoalquileterciclodextrina puede ser de aproximadamente 1:40, 1:39, 1:38, 1:37, 1:36, 1:35 o 2:75. En algunas realizaciones, la relación en masa de silimarina con respecto a sulfoalquileterciclodextrina puede ser de aproximadamente 2:75.

La composición de sulfoalquileterciclodextrina-silimarina descrita en el presente documento puede estar en forma de un gel. En algunas realizaciones, la formulación de gel puede comprender además un disolvente. En algunas realizaciones, el disolvente puede seleccionarse de dimetilisorbida (por ejemplo, Arlasolve®), alcohol bencílico, agua desionizada, dimeticona, etanol, glicerol, alcohol isopropílico, palmitato de isopropilo. En algunas realizaciones, el gel puede comprender además un color, una fragancia, un agente de perlado, un antioxidante, un tensioactivo, un conservante, un solubilizante, un estabilizador de la emulsión, un ajustador de pH, un agente quelante, un modificador de la viscosidad, un emoliente, un agente opacificante, un agente de acondicionamiento de la piel, un sistema de tampón o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, la composición de gel puede comprender un agente conservante antimicrobiano. En algunas realizaciones, el agente conservante puede ser alcohol, cloruro de benzalconio, ácido benzoico, centrimida, clorocresol, clorobutanol, glicerina, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, propilenglicol, benzoato de sodio, ácido sórbico, timersol, fenoxietanol, metilparabeno, etilparabeno, butilparabeno, propilparabeno, sorbato de potasio, alcohol bencílico o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la composición de gel puede comprender un agente gelificante. En algunas realizaciones, el agente gelificante puede ser un carbómero o un copolímero de carbómero. En algunas realizaciones, el agente gelificante puede ser carbopol, hidropropilmetilcelulosa, policarbófilo, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el gel puede incluir un agente emulsionante, o emulsionante. El emulsionante puede proporcionarse para ajustar las propiedades del gel, tal como densidad, viscosidad, el punto de fusión y/o tamaño de gota; y en algunas realizaciones, el emulsionante puede aumentar la estabilidad del gel. Diversas emulsiones adecuadas para realizaciones descritas en el presente documento y métodos para preparar tales emulsiones se conocen ampliamente en la técnica y se describen en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., EE. UU., que se incorpora por la presente por referencia en su totalidad. En algunas realizaciones, el gel puede incluir un emulsionante en una cantidad de desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 30%, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 25%, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 20% o desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 12% de emulsionante. En algunas realizaciones, el gel puede incluir emulsionante en una cantidad de menos del 20%. En otras realizaciones, el gel puede incluir desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 10% de emulsionante. En todavía otras realizaciones, el gel puede incluir desde aproximadamente el 0,5% hasta menos de aproximadamente el 20% de emulsionante. Si se usa más de un emulsionante, el gel puede incluir desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 20% de cada emulsionante.

En una realización, la formulación de gel puede estar emulsionada. En alguna realización, el gel puede no estar emulsionado. Los geles de diversas realizaciones pueden incluir un emulsionante o una combinación de emulsionantes. En algunas realizaciones, el gel puede incluir uno o más emulsionantes seleccionados de alcoholes grasos tal como, sin limitación, alcohol estearílico; emulsionantes no iónicos tales como, sin limitación, monoestearato de glicerilo, o derivados de aceite de polioxietilenorricino; PEG-400, laurato de PEG-80-sorbitano, steareth, estearato de PEG-100, laureth-23, polisorbato 20 NF, polisorbato 20, isoceteth, ceteth, steareth-21, steareth-20, oleth-20, cetareth-20, sesquiestearato de PEG-20-metilglucosa, polisorbato 80, glicéridos de almendra de PEG-60, isosteareth-20, polisorbato 80, polisorbato 60, polisorbato 60 NF, cocamida MEA, laurato de PEG-8, ceteth-10, oleth-10/polioxilo 10-oleil éter, oleth-10, diestearato de poligliceril-3-metilglucosa, oleato de PEG-8, cetearilglucósido, olivato de PEG-7, polisorbato 85, estearato de glicerilo, estearato de PEG-100, estearamida MEA, aceite de ricino hidrogenado de PEG-25, laurato de glicerilo, ceteth-2, dipolihidroxiestearato de PEG-30, estearato de glicerilo SE, estearato de sorbitano, cocoato de sacarosa, dilaurato de PEG-4, sesquiestearato de metilglucosa, lecitina, dioleato de PEG-8, laurato de sorbitano, peroleato de PEG-40-sorbitano, laureth-4, cocoato de PEG-7-glicerilo, glicéridos de almendra de PEG-20 o cualquier combinación de los mismos. En realizaciones, el gel puede incluir uno o más emulsionantes, tales como, por ejemplo, polímero 407, sesquioleatos tales como sesquioleato de sorbitano o sesquioleato de poliglicerilo-2, ésteres etoxilados de derivados de aceites naturales tal como el éster polietoxilado de aceite de ricino hidrogenado, emulsionantes de silicona tales como polioles de silicona, emulsionantes aniónicos, jabones de ácidos grasos tal como estearato de potasio y sulfatos de ácidos grasos tal como sulfato de cetoestearilo sódico, alcoholes grasos etoxilados, ésteres de sorbitano, ésteres de sorbitano etoxilados, ésteres de ácidos grasos etoxilados tales como estearatos etoxilados, mono, di- y triglicéridos etoxilados, ceras autoemulsionantes no iónicas, ácidos grasos etoxilados, ésteres de metilglucosa tal como diestearato de poliglicerol-3-metilglucosa o una combinación de los mismos. En realizaciones particulares, el emulsionante puede ser poliaxmero 407, que puede comercializarse con el nombre comercial Lutrol® F127.

Los geles de diversas realizaciones pueden incluir cualquier número de componentes adicionales tales como, por ejemplo, siliconas, conservantes, estabilizadores de la emulsión, ajustadores de pH, agentes quelantes, modificadores de la viscosidad, antioxidantes, tensioactivos, emolientes, agentes opacificantes, acondicionadores de la piel, tampones y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, tales componentes adicionales pueden proporcionar un propósito doble. Por ejemplo, ciertos tensioactivos pueden actuar también como emulsionantes, ciertos emolientes pueden actuar también como agentes opacificantes, y ciertos agentes de tamponamiento pueden actuar también como agentes quelantes.

En algunas realizaciones, la composición descrita en el presente documento puede incluir fenoxietanol, etanol, PEG 400 e hidroxipropilcelulosa. En algunas realizaciones, la composición descrita en el presente documento puede incluir fenoxietanol, etanol, PEG 400, hidroxipropilcelulosa y agua desionizada.

La cantidad de fenoxietanol u otro agente conservante en la composición puede variar dependiendo de la cantidad de silimarina o componentes seleccionados de silimarina y el uso de otros ingredientes en la composición. En algunas realizaciones, la cantidad de fenoxietanol u otro agente conservante en la composición puede estar en el intervalo del 0,001% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 10%, del 0,1% a aproximadamente el 10% o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 5%, en peso, basado en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, la cantidad de fenoxietanol u otro agente conservante en la composición puede ser de aproximadamente el 0,1%, el 0,2%, el 0,5%, el 0,7%, el 1%, el 1,2%, el 1,5%, el 1,7%, el 2%, el 2,5% o el 5% en peso, basado en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, la cantidad de fenoxietanol u otro agente conservante en la composición puede ser de aproximadamente el 1% en peso, basado en el peso total de la composición.

La cantidad de etanol u otro disolvente orgánico en la composición puede variar dependiendo de la cantidad de silimarina o componentes seleccionados de silimarina y el uso de otros ingredientes en la composición. En

algunas realizaciones, la cantidad de etanol u otro disolvente orgánico en la composición puede estar en el intervalo del 1% a aproximadamente el 50%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 30%, del 1% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 15% o de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 15%, en peso, basado en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, la cantidad de etanol u otro disolvente orgánico en la composición puede ser de aproximadamente el 1%, el 2%, el 5%, el 7%, el 10%, el 12%, el 15%, el 17%, el 20%, el 25% o el 30% en peso, basado en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, la cantidad de etanol u otro disolvente orgánico en la composición puede ser de aproximadamente el 10% en peso, basado en el peso total de la composición.

La cantidad de PEG 400 u otro emulsionante en la composición puede variar dependiendo de la cantidad de silimarina o componentes seleccionados de silimarina y el uso de otros ingredientes en la composición. En algunas realizaciones, la cantidad de PEG 400 u otro emulsionante en la composición puede estar en el intervalo del 1% a aproximadamente el 60%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 50%, del 1% a aproximadamente el 40%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 30%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 30% o de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 25% en peso, basado en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, la cantidad de PEG 400 u otro emulsionante en la composición puede ser de aproximadamente el 5%, el 7%, el 10%, el 12%, el 15%, el 17%, el 20%, el 25%, el 28%, el 30%, el 35% o el 40% en peso, basado en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, la cantidad de PEG 400 u otro emulsionante en la composición puede ser de aproximadamente el 20% en peso, basado en el peso total de la composición.

La cantidad de agua en la composición puede variar dependiendo de la cantidad de silimarina o componentes seleccionados de silimarina y el uso de otros ingredientes en la composición. En algunas realizaciones, la cantidad de agua en la composición puede estar en el intervalo del 1% a aproximadamente el 95%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 90%, del 1% a aproximadamente el 85%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 80%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 80% o de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 75% en peso, basado en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, la cantidad de agua en la composición puede ser de aproximadamente el 10%, el 20%, el 25%, el 30%, el 35%, el 40%, el 45%, el 50%, el 51%, el 52%, el 53%, el 54%, el 55%, el 56%, el 57%, el 60%, el 64%, el 65%, el 66%, el 67%, el 68%, el 69%, el 70%, el 75%, el 80% o el 85% en peso, basado en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, la cantidad de agua en la composición puede ser de aproximadamente el 54% en peso, basado en el peso total de la composición.

La cantidad de agente gelificante (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa o hidroxietilcelulosa) en la composición puede variar dependiendo de la cantidad de silimarina o componentes seleccionados de silimarina y el uso de otros ingredientes en la composición. En algunas realizaciones, la cantidad de hidroxipropilcelulosa u otro agente gelificante en la composición puede estar en el intervalo del 0,001% a aproximadamente el 20%, de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 10%, del 0,1% a aproximadamente el 10% o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 5% en peso, basado en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, la cantidad de hidroxipropilcelulosa u otro agente gelificante en la composición puede ser de aproximadamente el 0,1%, el 0,2%, el 0,5%, el 0,7%, el 1%, el 1,2%, el 1,5%, el 1,7%, el 2%, el 2,5% o el 5% en peso, basado en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, la cantidad de hidroxipropilcelulosa u otro agente gelificante en la composición puede ser del 1% en peso, basado en el peso total de la composición.

La relación molar de la isosilibina B y la sulfoalquileterciclodextrina puede ajustarse basándose en el uso de la composición y la cantidad de otros componentes añadidos. En algunas realizaciones, la relación molar de la isosilibina B y la sulfoalquileterciclodextrina puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,00001:1 a aproximadamente 100:1, de aproximadamente 0,00005:1 a aproximadamente 50:1; de aproximadamente 0,0001:1 a aproximadamente 10:1; de aproximadamente 0,005:1 a aproximadamente 5:1; de aproximadamente 0,001:1 a aproximadamente 1:1. En algunas realizaciones, la relación molar de la isosilibina B y la sulfoalquileterciclodextrina puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,00001:1 a aproximadamente 100:1. En algunas realizaciones, la relación molar de la isosilibina B y la sulfoalquileterciclodextrina puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,00005:1 a aproximadamente 50:1. En algunas realizaciones, la relación molar de la isosilibina B y la sulfoalquileterciclodextrina puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,0001:1 a aproximadamente 10:1. En algunas realizaciones, la relación molar de la isosilibina B y la sulfoalquileterciclodextrina puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,005:1 a aproximadamente 5:1. En algunas realizaciones, la relación molar de la isosilibina B y la sulfoalquileterciclodextrina puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,001:1 a aproximadamente 1:1. En algunas realizaciones, la relación molar de la isosilibina B y la sulfoalquileterciclodextrina puede ser de no más de aproximadamente 100, no más de aproximadamente 10, no más de aproximadamente 5, no más de aproximadamente 2, no más de aproximadamente 1, no más de aproximadamente 0,5, no más de aproximadamente 0,25, no más de aproximadamente 0,1, no más de aproximadamente 0,05, no más de aproximadamente 0,01, no más de aproximadamente 0,005 o no más de aproximadamente 0,001. En algunas realizaciones, la relación molar de la isosilibina B y la

La concentración de silimarina en la composición puede variar dependiendo de la cantidad de sulfoalquileterciclodextrina, el proceso usado para preparar el extracto de silimarina, la temperatura de preparación y otros componentes usados en la composición. En algunas realizaciones, la concentración de silimarina en la composición puede estar en el intervalo de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 120 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 80 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 60 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 40 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 15 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 2,5 mg/ml o de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de silimarina en la composición puede estar en el intervalo de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 90 mg/ml, de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 80 mg/ml, de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 70 mg/ml, de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 60 mg/ml, de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 40 mg/ml, de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml o de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de silimarina en la composición puede estar en el intervalo de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 150 mg/ml, de 20 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 90 mg/ml, de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 80 mg/ml, de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 70 mg/ml, de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 60 mg/ml, de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 40 mg/ml, de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml o de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de silimarina en la composición puede ser de más de 1 mg/ml, 5 mg/ml, 8 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, 50 mg/ml, 60 mg/ml o 70 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de silimarina en la composición puede ser de menos de 200 mg/ml, 150 mg/ml, 100 mg/ml, 80 mg/ml, 70 mg/ml, o 50 mg/ml. En algunas realizaciones, la concentración de silimarina en la composición puede ser de aproximadamente 24 mg/ml, aproximadamente 37 mg/ml, aproximadamente 65 mg/ml o aproximadamente 72 mg/ml.

La concentración de sulfoalquileterciclodextrina en la composición puede variar dependiendo de la cantidad de silimarina o la cantidad de uno o más componentes de silimarina usados en la composición. En algunas realizaciones, la concentración de sulfoalquileterciclodextrina en la composición puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,001 mol/l a aproximadamente 50 mol/l, de aproximadamente 0,001 mol/l a aproximadamente 25 mol/l, de aproximadamente 0,001 mol/l a aproximadamente 10 mol/l, de aproximadamente 0,001 mol/l a aproximadamente 5 mol/l, de aproximadamente 0,001 mol/l a aproximadamente 1 mol/l, de aproximadamente 0,001 mol/l a aproximadamente 0,8 mol/l, de aproximadamente 0,001 mol/l a aproximadamente 0,5 mol/l, de aproximadamente 0,001 mol/l a aproximadamente 0,4 mol/l, de aproximadamente 0,001 mol/l a aproximadamente 0,3 mol/l, de aproximadamente 0,001 mol/l a aproximadamente 0,2 mol/l o de aproximadamente 0,001 mol/l a aproximadamente 0,1 mol/l. En algunas realizaciones, la concentración de sulfoalquileterciclodextrina en la composición puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,001 mol/l a aproximadamente 2 mol/l, de aproximadamente 0,002 mol/l a aproximadamente 2 mol/l, de aproximadamente 0,004 mol/l a aproximadamente 2 mol/l, de aproximadamente 0,005 mol/l a aproximadamente 2 mol/l, de aproximadamente 0,006 mol/l a aproximadamente 2 mol/l, de aproximadamente 0,008 mol/l a aproximadamente 2 mol/l, de aproximadamente 0,009 mol/l a aproximadamente 2 mol/l, de aproximadamente 0,01 mol/l a aproximadamente 2 mol/l, de aproximadamente 0,015 mol/l a aproximadamente 2 mol/l, de aproximadamente 0,02 mol/l a aproximadamente 2 mol/l, de aproximadamente 0,025 mol/l a aproximadamente 2 mol/l, de aproximadamente 0,03 mol/l a aproximadamente 2 mol/l, de aproximadamente 0,035 mol/l a aproximadamente 2 mol/l, de aproximadamente 0,04 mol/l a aproximadamente 2 mol/l, de aproximadamente 0,045 mol/l a aproximadamente 2 mol/l, de aproximadamente 0,05 mol/l a aproximadamente 2 mol/l, de aproximadamente 0,1 mol/l a aproximadamente 2 mol/l, de aproximadamente 0,15 mol/l a aproximadamente 2 mol/l, de aproximadamente 0,2 mol/l a aproximadamente 2 mol/l, de aproximadamente 0,25 mol/l a aproximadamente 2 mol/l, de aproximadamente 0,3 mol/l a aproximadamente 2 mol/l, de aproximadamente 0,35 mol/l a aproximadamente 2 mol/l, de aproximadamente 0,4 mol/l a aproximadamente 2 mol/l, de aproximadamente 0,45 mol/l a aproximadamente 2 mol/l, de aproximadamente 0,5 mol/l a aproximadamente 2 mol/l, de aproximadamente 0,6 mol/l a aproximadamente 2 mol/l, de aproximadamente 0,7 mol/l a aproximadamente 2 mol/l, de aproximadamente 0,9 mol/l a aproximadamente 2 mol/l o de aproximadamente 1,0 mol/l a aproximadamente 2 mol/l. En algunas realizaciones, la concentración de sulfoalquileterciclodextrina en la composición puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,002 mol/l a aproximadamente 1 mol/l, de aproximadamente 0,004 mol/l a aproximadamente 1 mol/l, de aproximadamente 0,005 mol/l a aproximadamente 1 mol/l, de aproximadamente 0,006 mol/l a aproximadamente 1 mol/l, de aproximadamente 0,008 mol/l a aproximadamente 1 mol/l, de aproximadamente 0,009 mol/l a aproximadamente 1 mol/l, de aproximadamente 0,01 mol/l a aproximadamente 1 mol/l, de aproximadamente 0,015 mol/l a aproximadamente 1 mol/l, de aproximadamente 0,02 mol/l a

aproximadamente 1 mol/l, de aproximadamente 0,025 mol/l a aproximadamente 1 mol/l, de aproximadamente 0,03 mol/l a aproximadamente 1 mol/l, de aproximadamente 0,035 mol/l a aproximadamente 1 mol/l, de aproximadamente 0,04 mol/l a aproximadamente 1 mol/l, de aproximadamente 0,045 mol/l a aproximadamente 1 mol/l, de aproximadamente 0,05 mol/l a aproximadamente 1 mol/l, de aproximadamente 0,1 mol/l a aproximadamente 1 mol/l, de aproximadamente 0,15 mol/l a aproximadamente 1 mol/l, de aproximadamente 0,2 mol/l a aproximadamente 1 mol/l, de aproximadamente 0,25 mol/l a aproximadamente 1 mol/l, de aproximadamente 0,3 mol/l a aproximadamente 1 mol/l, de aproximadamente 0,35 mol/l a aproximadamente 1 mol/l, de aproximadamente 0,4 mol/l a aproximadamente 1 mol/l, de aproximadamente 0,45 mol/l a aproximadamente 1 mol/l, de aproximadamente 0,5 mol/l a aproximadamente 1 mol/l, de aproximadamente 0,6 mol/l a aproximadamente 1 mol/l, de aproximadamente 0,07 mol/l a aproximadamente 1 mol/l o de aproximadamente 0,9 mol/l a aproximadamente 1 mol/l. En algunas realizaciones, la concentración de sulfoalquileterciclodextrina en la composición puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,01 mol/l a aproximadamente 0,5 mol/l, de aproximadamente 0,01 mol/l a aproximadamente 0,4 mol/l, de aproximadamente 0,01 mol/l a aproximadamente 0,3 mol/l o de aproximadamente 0,01 mol/l a aproximadamente 0,2 mol/l.

La presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede ayudar a enriquecer selectivamente un componente de silimarina y aumentar el porcentaje en peso del componente en la mezcla de silimarina. Por ejemplo, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede ayudar a aumentar selectivamente el porcentaje de silibina. Más particularmente, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede ayudar a aumentar selectivamente los porcentajes de taxifolina, silibina A, silibina B, isosilibina A, isosilibina B u otros isómeros de silibina en la mezcla de silimarina.

En algunas realizaciones, la cantidad de taxifolina puede estar en el intervalo de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 8%, de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 6%, de aproximadamente el 2,5% a aproximadamente 5%, de aproximadamente el 2,5% a aproximadamente el 4%, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 4% del peso total de todos los componentes de silimarina o el peso combinado de taxifolina y los diez componentes de flavonolignano (silibina A, silibina B, isosilibina A, isosilibina B, silidianina, silicristina A, silicristina B, 2,3-cis-silibina A, 2,3-cis-silibina B, isómero de 2,3-cis-isosilibina) descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, la cantidad de taxifolina puede ser de aproximadamente el 1%, el 2%, el 3%, el 3,5%, el 4%, el 5% o el 6% del peso total de todos los componentes de silimarina o el peso combinado de taxifolina y los diez componentes de flavonolignano descritos en el presente documento.

En algunas realizaciones, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede aumentar selectivamente el porcentaje de silibina A en la silimarina en aproximadamente más del 1%, del 2%, del 3%, del 4%, del 5%, del 6%, del 7%, del 8%, del 9%, del 10%, del 11%, del 12%, del 13%, del 14% o del 15%, basado en el peso total de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede aumentar selectivamente el porcentaje en peso de silibina A en la silimarina en aproximadamente menos del 1%, del 2%, del 3%, del 4%, del 5%, del 6%, del 7%, del 8%, del 9%, del 10%, del 11%, del 12%, del 13%, del 14%, del 15%, del 20%, del 25%, del 30% o del 50% en peso basado en el peso total de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede aumentar selectivamente el porcentaje en peso de silibina A en la silimarina en aproximadamente del 0,1% al 20%, del 1% al 20%, del 1% al 10%, del 1% al 5%, del 2% al 20%, del 2% al 10%, del 2% al 5%, del 3% al 20%, del 3% al 10%, del 3% al 5%, del 4% al 20%, del 4% al 10% o del 4% al 5%, en peso basado en el peso total de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede aumentar selectivamente el porcentaje en peso de silibina A en la silimarina en aproximadamente del 2% al 9%, del 2% al 8%, del 2% al 7%, del 2% al 6%, del 3% al 9%, del 3% al 8%, del 3% al 7%, del 3% al 6%, del 3% al 5%, del 4% al 9%, del 4% al 8%, del 4% al 7%, del 4% al 6%, del 5% al 9%, del 5% al 8%, del 5% al 7%, del 5% al 6%, del 6% al 9%, del 6% al 8% o del 6% al 7%, en peso basado en el peso total de todos los componentes de flavonolignano.

En algunas realizaciones, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede aumentar selectivamente el porcentaje molar de silibina A en la silimarina en aproximadamente más del 1%, del 2%, del 3%, del 4%, del 5%, del 6%, del 7%, del 8%, del 9%, del 10%, del 11%, del 12%, del 13%, del 14% o del 15%, basado en los moles de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede aumentar selectivamente el porcentaje molar de silibina A en la silimarina en aproximadamente menos del 1%, del 2%, del 3%, del 4%, del 5%, del 6%, del 7%, del 8%, del 9%, del 10%, del 11%, del 12%, del 13%, del 14%, del 15%, del 20%, del 25%, del 30% o del 50% basado en los moles totales de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede aumentar selectivamente el porcentaje molar de silibina A en la silimarina en aproximadamente del 0,1% al 20%, del 1% al 20%, del 1% al 10%, del 1% al 5%, del 2% al 20%, del 2% al 10%, del 2% al 5%, del 3% al 20%, del 3% al 10%, del 3% al 5%, del 4% al 20%, del 4% al 10% o del 4% al 5%, basado en los moles totales de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede aumentar selectivamente el porcentaje molar de silibina A en la silimarina en aproximadamente del 2% al 9%, del 2% al 8%, del 2% al 7%, del 2% al 6%, del 3% al 9%, del 3%

al 8%, del 3% al 7%, del 3% al 6%, del 3% al 5%, del 4% al 9%, del 4% al 8%, del 4% al 7%, del 4% al 6%, del 5% al 9%, del 5% al 8%, del 5% al 7%, del 5% al 6%, del 6% al 9%, del 6% al 8% o del 6% al 7%, en peso basado en los moles totales de todos los componentes de flavonolignano.

- En algunas realizaciones, el porcentaje en peso de silibina A puede ser mayor de aproximadamente el 1%, el 2%, el 3%, el 4%, el 5%, el 6%, el 7%, el 8%, el 9%, el 10%, el 11%, el 12%, el 13%, el 14% o el 15%, basado en el peso total de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, el porcentaje en peso de silibina A en la silimarina puede ser de menos de aproximadamente el 5%, el 6%, el 7%, el 8%, el 9%, el 10%, el 11%, el 12%, el 13%, el 14%, el 15%, el 20%, el 25%, el 30% o el 50% en peso basado en el peso total de todos los componentes de flavonolignano.
- En algunas realizaciones, el porcentaje molar de silibina A puede ser mayor de aproximadamente el 1%, el 2%, el 3%, el 4%, el 5%, el 6%, el 7%, el 8%, el 9%, el 10%, el 11%, el 12%, el 13%, el 14% o el 15%, basado en los moles totales de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, el porcentaje molar de silibina A en la silimarina puede ser de menos de aproximadamente el 5%, el 6%, el 7%, el 8%, el 9%, el 10%, el 11%, el 12%, el 13%, el 14%, el 15%, el 20%, el 25%, el 30% o el 50% en peso basado en los moles totales de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, el porcentaje molar de silibina A puede estar en el intervalo de aproximadamente el 0,1% al 20%, del 1% al 15%, del 1% al 10%, del 2% al 15%, del 2% al 12%, del 3% al 15%, del 3% al 12%, del 4% al 15%, del 4% al 12%, del 6% al 15%, del 8% al 12% o del 9% al 11%, en peso basado en el peso total de todos los componentes de flavonolignano.
- En algunas realizaciones, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede aumentar selectivamente el porcentaje en peso de silibina B en la silimarina en aproximadamente más del 5%, del 6%, del 7%, del 8%, del 9%, del 10%, del 11%, del 12%, del 13%, del 14%, del 15%, del 16%, del 17%, del 18%, del 19%, del 20%, del 25% o del 30% en peso basado en el peso total de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede aumentar selectivamente el porcentaje en peso de silibina B en la silimarina en aproximadamente menos del 5%, del 6%, del 7%, del 8%, del 9%, del 10%, del 11%, del 12%, del 13%, del 14%, del 15%, del 16%, del 17%, del 18%, del 19%, del 20%, del 25%, del 30% o del 50% en peso basado en el peso total de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede aumentar selectivamente el porcentaje en peso de silibina B en la silimarina en aproximadamente del 0,1% al 20%, del 1% al 20%, del 1% al 10%, del 1% al 5%, del 2% al 20%, del 2% al 10%, del 2% al 5%, del 3% al 20%, del 3% al 10%, del 3% al 5%, del 4% al 20%, del 4% al 10% o del 4% al 5%, en peso basado en el peso total de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede aumentar selectivamente el porcentaje en peso de silibina A en la silimarina en aproximadamente del 10% al 20%, del 10% al 18%, del 10% al 16%, del 10% al 15%, del 10% al 12%, del 11% al 20%, del 11% al 18%, del 11% al 16%, del 11% al 15%, del 11% al 12%, del 12% al 20%, del 12% al 18%, del 12% al 16%, del 12% al 15%, del 12% al 14%, del 12% al 13%, del 13% al 20%, del 13% al 18%, del 13% al 17%, del 13% al 16%, del 13% al 15% o del 13% al 14% en peso basado en el peso total de todos los componentes de flavonolignano.
- En algunas realizaciones, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede aumentar selectivamente el porcentaje molar de silibina B en la silimarina en aproximadamente más del 5%, del 6%, del 7%, del 8%, del 9%, del 10%, del 11%, del 12%, del 13%, del 14%, del 15%, del 16%, del 17%, del 18%, del 19%, del 20%, del 25% o del 30% basado en los moles totales de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede aumentar selectivamente el porcentaje molar de silibina B en la silimarina en aproximadamente menos del 5%, del 6%, del 7%, del 8%, del 9%, del 10%, del 11%, del 12%, del 13%, del 14%, del 15%, del 16%, del 17%, del 18%, del 19%, del 20%, del 25%, del 30% o del 50% basado en los moles totales de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede aumentar selectivamente el porcentaje molar de silibina B en la silimarina en aproximadamente del 0,1% al 20%, del 1% al 20%, del 1% al 10%, del 1% al 5%, del 2% al 20%, del 2% al 10%, del 2% al 5%, del 3% al 20%, del 3% al 10%, del 3% al 5%, del 4% al 20%, del 4% al 10% o del 4% al 5%, basado en los moles totales de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede aumentar selectivamente el porcentaje molar de silibina B en la silimarina en aproximadamente del 10% al 20%, del 10% al 18%, del 10% al 16%, del 10% al 15%, del 10% al 12%, del 11% al 20%, del 11% al 18%, del 11% al 16%, del 11% al 15%, del 11% al 12%, del 12% al 20%, del 12% al 18%, del 12% al 16%, del 12% al 15%, del 12% al 14%, del 12% al 13%, del 13% al 20%, del 13% al 18%, del 13% al 17%, del 13% al 16%, del 13% al 15% o del 13% al 14%, basado en los moles totales de todos los componentes de flavonolignano.
- En algunas realizaciones, el porcentaje en peso de silibina B puede ser mayor de aproximadamente el 1%, el 2%, el 3%, el 4%, el 5%, el 6%, el 7%, el 8%, el 9%, el 10%, el 11%, el 12%, el 13%, el 14% o el 15%, basado en el peso total de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, el porcentaje en peso de silibina B en la silimarina puede ser de menos de aproximadamente el 5%, el 6%, el 7%, el 8%, el 9%, el

10%, el 11%, el 12%, el 13%, el 14%, el 15%, el 20%, el 21%, el 22%, el 23%, el 24%, el 25%, el 26%, el 27%, el 28%, el 29%, el 30%, el 40% o el 50% basado en el peso total de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, el porcentaje en peso de silibina B puede estar en el intervalo de aproximadamente el 1% al 30%, del 1% al 27%, del 1% al 25%, del 1% al 20%, del 1% a aproximadamente el 15%, del 5% al 30%, del 5% al 27%, del 5% al 25%, del 5% al 20%, del 10% al 30%, del 10% al 27%, del 10% al 25%, del 10% al 20%, del 15% al 30%, del 15% al 27%, del 15% al 25%, del 15% al 20%, del 20% al 30%, del 20% al 27%, del 20% al 25% o del 20,90% al 24,01% basado en el peso total de todos los componentes de flavonolignano.

En algunas realizaciones, el porcentaje molar de silibina B puede ser mayor de aproximadamente el 1%, el 2%, el 3%, el 4%, el 5%, el 6%, el 7%, el 8%, el 9%, el 10%, el 11%, el 12%, el 13%, el 14% o el 15%, basado en los moles totales de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, el porcentaje molar de silibina B en la silimarina puede ser de menos de aproximadamente el 5%, el 6%, el 7%, el 8%, el 9%, el 10%, el 11%, el 12%, el 13%, el 14%, el 15%, el 20%, el 21%, el 22%, el 23%, el 24%, el 25%, el 26%, el 27%, el 28%, el 29%, el 30%, el 40% o el 50% basado en los moles totales de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, el porcentaje molar de silibina B puede estar en el intervalo de aproximadamente el 1% a 30%, del 1% al 27%, del 1% al 25%, del 1% al 20%, del 1% a aproximadamente el 15%, del 5% al 30%, del 5% al 27%, del 5% al 25%, del 5% al 20%, del 10% al 30%, del 10% al 27%, del 10% al 25%, del 10% al 20%, del 15% al 30%, del 15% al 27%, del 15% al 25%, del 15% al 20%, del 20% al 30%, del 20% al 27%, del 20% al 25% o del 20,90% al 24,01% basado en los moles totales de todos los componentes de flavonolignano.

En algunas realizaciones, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede aumentar selectivamente el porcentaje en peso de isosilibina A en la silimarina en aproximadamente más del 5%, del 6%, del 7%, del 8%, del 9%, del 10%, del 11%, del 12%, del 13%, del 14%, del 15%, del 16%, del 17%, del 18%, del 19%, del 20%, del 25% o del 30% basado en el peso total de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede aumentar selectivamente el porcentaje en peso de isosilibina A en la silimarina en aproximadamente menos del 5%, del 6%, del 7%, del 8%, del 9%, del 10%, del 11%, del 12%, del 13%, del 14%, del 15%, del 16%, del 17%, del 18%, del 19%, del 20%, del 25%, del 30% o del 50% basado en el peso total de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede aumentar selectivamente el porcentaje en peso de isosilibina A en la silimarina en aproximadamente del 0,1% al 20%, del 1% al 20%, del 1% al 15%, del 1% al 10%, del 2% al 20%, del 2% al 15%, del 3% al 20%, del 3% al 15%, del 4% al 20%, del 4% al 15% o del 10% al 15%, basado en el peso total de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede aumentar selectivamente el porcentaje en peso de isosilibina A en la silimarina en aproximadamente del 5% a aproximadamente el 10%, del 6% al aproximadamente 10%, del 7% a aproximadamente el 10% o del 7% a aproximadamente el 9%, basado en el peso total de todos los componentes de flavonolignano.

En algunas realizaciones, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede aumentar selectivamente el porcentaje molar de isosilibina A en la silimarina en aproximadamente más del 5%, del 6%, del 7%, del 8%, del 9%, del 10%, del 11%, del 12%, del 13%, del 14%, del 15%, del 16%, del 17%, del 18%, del 19%, del 20%, del 25% o del 30% basado en los moles totales de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede aumentar selectivamente el porcentaje molar de isosilibina A en la silimarina en aproximadamente menos del 5%, del 6%, del 7%, del 8%, del 9%, del 10%, del 11%, del 12%, del 13%, del 14%, del 15%, del 16%, del 17%, del 18%, del 19%, del 20%, del 25%, del 30% o del 50% basado en los moles totales de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede aumentar selectivamente el porcentaje molar de isosilibina A en la silimarina en aproximadamente del 0,1% al 20%, del 1% al 20%, del 1% al 15%, del 1% al 10%, del 2% al 20%, del 2% al 15%, del 3% al 20%, del 3% al 15%, del 4% al 20%, del 4% al 15% o del 10% al 15%, basado en los moles totales de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede aumentar selectivamente el porcentaje molar de isosilibina A en la silimarina en aproximadamente del 5% a aproximadamente el 10%, del 6% al aproximadamente 10%, del 7% a aproximadamente el 10% o del 7% a aproximadamente el 9%, basado en los moles totales de todos los componentes de flavonolignano.

En algunas realizaciones, el porcentaje en peso de isosilibina A puede ser mayor de aproximadamente el 1%, el 2%, el 3%, el 4%, el 5%, el 6%, el 7%, el 8%, el 9%, el 10%, el 11%, el 12%, el 13%, el 14% o el 15%, basado en el peso total de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, el porcentaje en peso de isosilibina A en silimarina puede ser de menos de aproximadamente el 5%, el 6%, el 7%, el 8%, el 9%, el 10%, el 11%, el 12%, el 13%, el 14%, el 15%, el 20%, el 21%, el 22%, el 23%, el 24%, el 25%, el 26%, el 27%, el 28%, el 29%, el 30%, el 40% o el 50% basado en el peso total de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, el porcentaje en peso de isosilibina A en silimarina puede estar en el intervalo de aproximadamente el 5% al 20%, del 5% al 18%, del 5% al 16%, del 5% al 15%, del 10% al 20%, del 10% al 18%, del 10% al 16%, del 10% al 15%, del 11% al 20%, del 11% al 18%, del 11% al 16%, del 11% al 15%, del 11% al 14%, del 12% al 20%, del 12% al 18%, del 12% al 16%, del 12% al 15%, del 12% al 14%, del 13% al

20%, del 13% al 18%, del 13% al 17%, del 13% al 16%, del 13% al 15% o del 13% al 14%, basado en el peso total de todos los componentes de flavonolignano.

5 En algunas realizaciones, el porcentaje molar de isosilibina A puede ser mayor de aproximadamente el 1%, el 2%, el 3%, el 4%, el 5%, el 6%, el 7%, el 8%, el 9%, el 10%, el 11%, el 12%, el 13%, el 14% o el 15%, basado en los moles totales de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, el porcentaje molar de isosilibina A en la silimarina puede ser de menos de aproximadamente el 5%, el 6%, el 7%, el 8%, el 9%, el 10%, el 11%, el 12%, el 13%, el 14%, el 15%, el 20%, el 21%, el 22%, el 23%, el 24%, el 25%, el 26%, el 27%, el 28%, el 29%, el 30%, el 40% o el 50% basado en los moles totales de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, el porcentaje molar de isosilibina A en la silimarina puede estar en el intervalo de aproximadamente el 5% a 20%, del 5% al 18%, del 5% al 16%, del 5% al 15%, del 10% al 20%, del 10% al 18%, del 10% al 16%, del 10% al 15%, del 11% al 20%, del 11% al 18%, del 11% al 16%, del 11% al 15%, del 11% al 14%, del 12% al 20%, del 12% al 18%, del 12% al 16%, del 12% al 15%, del 12% al 14%, del 13% al 20%, del 13% al 18%, del 13% al 17%, del 13% al 16%, del 13% al 15% o del 13% al 14%, basado en los moles totales de todos los componentes de flavonolignano.

10 En algunas realizaciones, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede aumentar selectivamente el porcentaje en peso de isosilibina B en la silimarina en aproximadamente más del 0,1%, del 0,5%, del 1%, del 1,5%, del 2%, del 2,5%, del 3%, del 3,5%, del 4%, del 5%, del 6%, del 7%, del 8%, del 9%, del 10%, del 11%, del 12%, del 13%, del 14%, del 15%, del 16%, del 17%, del 18%, del 19%, del 20%, del 25% o del 30% basado en el peso total de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede aumentar selectivamente el porcentaje en peso de isosilibina B en la silimarina en aproximadamente menos del 0,1%, del 0,5%, del 1%, del 1,5%, del 2%, del 2,5%, del 3%, del 3,5%, del 4%, del 5%, del 6%, del 7%, del 8%, del 9%, del 10%, del 11%, del 12%, del 13%, del 14%, del 15%, del 16%, del 17%, del 18%, del 19%, del 20%, del 25%, del 30% del o 50% basado en el peso total de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede aumentar selectivamente el porcentaje en peso de isosilibina B en la silimarina en aproximadamente del 0,1% al 10%, del 1% al 8%, del 1% al 5%, del 1% al 3%, del 1,5% al 10%, del 1,5% al 5%, del 3% al 10%, del 2% al 5%, del 2% al 4%, del 2% al 3,5% o del 2% al 3%, basado en el peso total de todos los componentes de flavonolignano.

20 En algunas realizaciones, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede aumentar selectivamente el porcentaje molar de isosilibina B en la silimarina en aproximadamente más del 0,1%, del 0,5%, del 1%, del 1,5%, del 2%, del 2,5%, del 3%, del 3,5%, del 4%, del 5%, del 6%, del 7%, del 8%, del 9%, del 10%, del 11%, del 12%, del 13%, del 14%, del 15%, del 16%, del 17%, del 18%, del 19%, del 20%, del 25% o del 30% basado en los moles totales de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede aumentar selectivamente el porcentaje molar de isosilibina B en la silimarina en aproximadamente menos del 0,1%, del 0,5%, del 1%, del 1,5%, del 2%, del 2,5%, del 3%, del 3,5%, del 4%, del 5%, del 6%, del 7%, del 8%, del 9%, del 10%, del 11%, del 12%, del 13%, del 14%, del 15%, del 16%, del 17%, del 18%, del 19%, del 20%, del 25%, del 30% o del 50% basado en los moles totales de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede aumentar selectivamente el porcentaje molar de isosilibina B en la silimarina en aproximadamente del 0,1% al 10%, del 1% al 8%, del 1% al 5%, del 1% al 3%, del 1,5% al 10%, del 1,5% al 5%, del 3% al 10%, del 2% al 5%, del 2% al 4%, del 2% al 3,5% o del 2% al 3%, basado en los moles totales de todos los componentes de flavonolignano.

30 En algunas realizaciones, el porcentaje en peso de isosilibina B puede ser mayor de aproximadamente el 1%, el 2%, el 3%, el 4%, el 5%, el 6%, el 7%, el 8%, el 9%, el 10%, el 11%, el 12%, el 13%, el 14% o el 15%, basado en el peso total de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, el porcentaje en peso de isosilibina B en la silimarina puede ser de menos de aproximadamente el 0,5%, el 1%, el 1,5%, el 2%, el 2,5%, el 3%, el 3,5%, el 4%, el 5%, el 6%, el 7%, el 8%, el 9%, el 10%, el 11%, el 12%, el 13%, el 14%, el 15%, el 20%, el 21%, el 22%, el 23%, el 24%, el 25%, el 26%, el 27%, el 28%, el 29%, el 30%, el 40% o el 50% basado en el peso total de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, el porcentaje en peso de isosilibina B en la silimarina puede estar en el intervalo de aproximadamente el 1% al 10%, del 1% al 5%, del 2% al 8%, del 2% al 6%, del 3% al 6% o del 3% al 5%, basado en el peso total de todos los componentes de flavonolignano.

40 En algunas realizaciones, el porcentaje molar de isosilibina B puede ser mayor de aproximadamente el 1%, el 2%, el 3%, el 4%, el 5%, el 6%, el 7%, el 8%, el 9%, el 10%, el 11%, el 12%, el 13%, el 14% o el 15%, basado en los moles totales de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, el porcentaje molar de isosilibina B en la silimarina puede ser de menos de aproximadamente el 0,5%, el 1%, el 1,5%, el 2%, el 2,5%, el 3%, el 3,5%, el 4%, el 5%, el 6%, el 7%, el 8%, el 9%, el 10%, el 11%, el 12%, el 13%, el 14%, el 15%, el 20%, el 21%, el 22%, el 23%, el 24%, el 25%, el 26%, el 27%, el 28%, el 29%, el 30%, el 40% o el 50% basado en los moles totales de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, el porcentaje molar de isosilibina B en la silimarina puede estar en el intervalo de aproximadamente el 1% al 10%,

del 1% al 5%, del 2% al 8%, del 2% al 6%, del 3% al 6% o del 3% al 5%, basado en los moles totales de todos los componentes de flavonolignano.

La presencia de sulfoalquileterciclodextrina en la composición, la temperatura de preparación, el tipo de extracto de silimarina usado y el proceso usado para preparar el extracto de silimarina pueden cambiar también la relación entre dos o más componentes de silimarina. En algunas realizaciones, la relación molar de un primer componente con respecto a un segundo componente puede basarse en cualquiera de las cantidades molares relativas para el primer componente con respecto a cualquiera de las cantidades molares relativas para el segundo componente tal como se listan en la tabla A a continuación. Por ejemplo, la relación molar de silibina A con respecto a silibina B puede ser de 6:15, 9:12, 9:24, 10:20 o cualquier otra combinación en la tabla A. En algunas realizaciones, la relación molar de silibina A con respecto a silibina B con respecto a isosilibina A con respecto a isosilibina B está en el intervalo de aproximadamente (6-12):(15-25):(10-20):(2-6). En algunas realizaciones, la relación molar de silibina A con respecto a silibina B con respecto a isosilibina A con respecto a isosilibina B es de aproximadamente 10:22:14:4.

Tabla A. Componentes de silimarina y cantidad molar relativa para cada componente

Componente de silimarina	Cantidad molar relativa
Silibina A	6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15
Silibina B	15, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30
Isosilibina A	10, 11, 12, 13, 14, 15, 20
Isosilibina B	2, 3, 4, 5, 6
Silicristina A	20, 30, 35, 40, 45
Silidianina	1, 2, 3, 4, 5, 6
Silicristina B	1, 2, 3, 4, 5
Taxifolina	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10

La presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede ayudar a disminuir selectivamente el porcentaje en peso de silicristina A en la silimarina en aproximadamente más del 1%, del 2%, del 3%, del 4%, del 5%, del 6%, del 7%, del 8%, del 9%, del 10%, del 11%, del 12%, del 13%, del 14% o del 15%, en peso basado en el peso total de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede disminuir selectivamente el porcentaje en peso de silicristina A en la silimarina en aproximadamente menos del 1%, del 2%, del 3%, del 4%, del 5%, del 6%, del 7%, del 8%, del 9%, del 10%, del 11%, del 12%, del 13%, del 14%, del 15%, del 20%, del 25%, del 30% o del 50% en peso basado en el peso total de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede disminuir selectivamente el porcentaje en peso de silicristina A en la silimarina en aproximadamente del 0,1% al 20%, del 1% al 20%, del 1% al 10%, del 1% al 5%, del 2% al 20%, del 2% al 10%, del 2% al 5%, del 3% al 20%, del 3% al 10%, del 3% al 5%, del 4% al 20%, del 4% al 10% o del 4% al 5% en peso basado en el peso total de todos los componentes de flavonolignano. En algunas realizaciones, la presencia de sulfoalquileterciclodextrina puede disminuir selectivamente el porcentaje en peso de silicristina A en la silimarina en aproximadamente del 2% al 9%, del 2% al 8%, del 2% al 7%, del 2% al 6%, del 3% al 9%, del 3% al 8%, del 3% al 7%, del 3% al 6%, del 3% al 5%, del 4% al 9%, del 4% al 8%, del 4% al 7%, del 4% al 6%, del 5% al 9%, del 5% al 8%, del 5% al 7%, del 5% al 6%, del 6% al 9%, del 6% al 8% o del 6% al 7% en peso basado en el peso total de todos los componentes de flavonolignano.

Algunas realizaciones se refieren a una composición que comprende sulfoalquileterciclodextrina y una o más de taxifolina, silicristina, silidianina, silibina A, silibina B, isosilibina A e isosilibina B. En algunas realizaciones, la relación molar de taxifolina con respecto a sulfoalquileterciclodextrina en la composición está en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 0,5, de aproximadamente 0,02 a 0,4, de aproximadamente 0,02 a 0,25 o de aproximadamente 0,03 a 0,22. En algunas realizaciones, la relación molar de silicristina con respecto a sulfoalquileterciclodextrina está en el intervalo de aproximadamente 0,02 a 0,5, de aproximadamente 0,02 a 0,4, de aproximadamente 0,06 a 0,3, de aproximadamente 0,06 a 0,25 o de aproximadamente 0,09 a 0,20. En algunas realizaciones, la relación molar de silidianina con respecto a sulfoalquileterciclodextrina está en el intervalo de aproximadamente 0,04 a 0,5, de aproximadamente 0,05 a 0,5, de aproximadamente 0,05 a 0,30, de aproximadamente 0,08 a 0,25 o de aproximadamente 0,1 a 0,21. En algunas realizaciones, la relación molar de silibina A con respecto a sulfoalquileterciclodextrina está en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 0,1, de aproximadamente 0,01 a 0,07, de aproximadamente 0,02 a 0,07, de aproximadamente 0,02 a 0,06 o de

aproximadamente 0,03 a 0,05. En algunas realizaciones, la relación molar de silibina B con respecto a sulfoalquileterciclodextrina está en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 0,5, de aproximadamente 0,01 a 0,25, de aproximadamente 0,02 a 0,25, de aproximadamente 0,02 a 0,2, de aproximadamente 0,04 a 0,15, de aproximadamente 0,05 a 0,12 o de aproximadamente 0,07 a 0,11. En algunas realizaciones, la relación molar de isosilibina A con respecto a sulfoalquileterciclodextrina está en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 0,15, de aproximadamente 0,01 a 0,1, de aproximadamente 0,02 a 0,09, de aproximadamente 0,03 a 0,09 o de aproximadamente 0,05 a 0,08. En algunas realizaciones, la relación molar de isosilibina B con respecto a sulfoalquileterciclodextrina está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a 0,05, de aproximadamente 0,002 a 0,04, de aproximadamente 0,002 a 0,03, de aproximadamente 0,005 a 0,03, de aproximadamente 0,01 a 0,03 o de aproximadamente 0,01 a 0,025.

Algunas realizaciones se refieren a una composición que comprende sulfoalquileterciclodextrina y una o más de taxifolina, silicristina, silidianina, silibina A, silibina B, isosilibina A e isosilibina B, estando la relación molar de taxifolina con respecto a sulfoalquileterciclodextrina en el intervalo de aproximadamente 0,02 a 0,25, estando la relación molar de silicristina con respecto a sulfoalquileterciclodextrina en el intervalo de aproximadamente 0,06 a 0,25, estando la relación molar de silidianina con respecto a sulfoalquileterciclodextrina en el intervalo de aproximadamente 0,08 a 0,25, estando la relación molar de silibina A con respecto a sulfoalquileterciclodextrina en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 0,07, estando la relación molar de silibina B con respecto a sulfoalquileterciclodextrina en el intervalo de aproximadamente 0,04 a 0,15, estando la relación molar de isosilibina A con respecto a sulfoalquileterciclodextrina en el intervalo de aproximadamente 0,02 a 0,09 y estando la relación molar de isosilibina B con respecto a sulfoalquileterciclodextrina en el intervalo de aproximadamente 0,002 a 0,03.

En algunas realizaciones, la relación molar de un primer componente con respecto a un segundo componente o un primer componente con respecto a un segundo componente con respecto a SAE-CD en la composición descrita en el presente documento puede basarse en cualquier de la relación molar del primer componente, del segundo componente y de SAE-CD tal como se listan en la tabla B a continuación. Por ejemplo, la relación molar de taxifolina con respecto a sulfoalquileterciclodextrina puede estar en el intervalo de 0,3:10 a 2:10 o cualquier otra combinación en la tabla B; la relación molar de taxifolina con respecto a silicristina con respecto a SAE-CD puede estar en el intervalo de (0,3-2):(1-2):10 o cualquier otra combinación en la tabla B; y la relación molar de taxifolina con respecto a silicristina con respecto a silidianina con respecto a sulfoalquileterciclodextrina está en el intervalo de (0,3-2):(1-2):(1,4-2,5):10 o cualquier otra combinación en la tabla B.

Tabla B. Componentes de silimarina y relación molar relativa entre los componentes

Componente	Relación molar 1	Relación molar 2	Relación molar 3	Relación molar 4
Sulfoalquileterciclodextrina (SAE-CD)	10	10	10	10
taxifolina	0,3-2	0,5-1	0,15-5	0,1-10
silicristina	1-2,5	1-2	0,5-4	0,1-10
Silidianina	1,4-2,5	1,6-2,5	1,0-5	0,5-10
silibina A	0,1-0,6	0,4-0,6	0,1-1,0	0,05-5
silibina B	0,5-1,5	0,9-1,5	0,25-3,0	0,1-10
isosilibina A	0,4-0,9	0,5-0,9	0,2-2	0,1-5
isosilibina B	0,1-0,2	0,1-0,3	0,05-1	0,01-5

Biodisponibilidad de silimarina

Algunas realizaciones se refieren a un método de administración, que comprende administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite para conseguir una concentración en plasma de taxifolina *in vivo* $C_{m\acute{a}x}$ de desde aproximadamente 0,01 ng/ml hasta aproximadamente 5000 ng/ml, desde aproximadamente 0,1 ng/ml hasta aproximadamente 4000 ng/ml, desde aproximadamente 1 ng/ml hasta aproximadamente 4000 ng/ml, desde aproximadamente 5 mg/nl hasta aproximadamente 4000 ng/ml, desde aproximadamente 10 ng/ml hasta aproximadamente 4000 ng/ml, desde aproximadamente 10 ng/ml hasta aproximadamente 3000 ng/ml, desde aproximadamente 10 ng/ml hasta aproximadamente 2500 ng/ml, desde 10 ng/ml hasta aproximadamente 2000

ng/ml, desde aproximadamente 10 ng/ml hasta aproximadamente 1500 ng/ml, desde aproximadamente 10 ng/ml hasta aproximadamente 1000 ng/ml, desde aproximadamente 200 ng/ml hasta aproximadamente 3000 ng/ml, desde aproximadamente 500 ng/ml hasta aproximadamente 2500 ng/ml, desde 750 ng/ml hasta aproximadamente 2000 ng/ml, desde aproximadamente 1000 ng/ml hasta aproximadamente 4000 ng/ml, desde aproximadamente 1000 ng/ml hasta aproximadamente 3000 ng/ml, desde aproximadamente 1000 ng/ml hasta aproximadamente 2000 ng/ml, desde aproximadamente 5000 ng/ml hasta aproximadamente 10000 nm/ml o desde 6000 ng/ml hasta aproximadamente 9000 ng/ml. En algunas realizaciones, la concentración en plasma de taxifolina *in vivo* $C_{\max}$ es mayor de aproximadamente 0,1, 0,5, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 350, 370, 400, 420, 450, 470, 500, 520, 550, 570, 600, 620, 650, 670, 700, 720, 750, 770, 800, 820, 850, 870, 900, 920, 950, 970, 1000, 1200, 1500, 1700, 2000, 2200, 2400, 2500, 2700, 3000, 3200, 3400, 3500, 3700, 4000, 4200, 4500, 4700, 4900, 6000, 7000, 7500, 8000, 9000, 10000, 12000, 14000 o 16000 ng/ml. En algunas realizaciones, la concentración en plasma de taxifolina *in vivo* $C_{\max}$ es menor de aproximadamente 20000, 18000, 16000, 15000, 12000, 10000, 9000, 8000, 7000, 6000, 5000, 4900, 4700, 4500, 4200, 4000, 3700, 3500, 3400, 3200, 3000, 2800, 2500, 2400, 2200, 2000, 1700, 1500, 1200, 1000, 970, 950, 920, 900, 870, 850, 820, 800, 770, 750, 720, 700, 670, 650, 620, 600, 570, 550, 520, 500, 470, 450, 420, 400, 370, 350, 340, 320, 300, 280, 260, 240, 220, 200, 180, 160, 140, 120, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0,5 ng/ml.

En algunas realizaciones, administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede aumentar la concentración en plasma de taxifolina *in vivo* $C_{\max}$ en al menos el 4000%, el 3900%, el 3800%, el 3700%, el 3600%, el 3500%, el 3400%, el 3300%, el 3200%, el 3100%, el 3000%, el 2900%, el 2800%, el 2700%, el 2600%, el 2500%, el 2400%, el 2300%, el 2200%, el 2100%, el 2000%, el 1900%, el 1800%, el 1700%, el 1600%, el 1500%, el 1400%, el 1300%, el 1200%, el 1100%, el 1000%, el 900%, el 800%, el 700%, el 600%, el 500%, el 400%, el 300%, el 250%, el 200%, el 175%, el 150%, el 125%, el 120%, el 110%, el 100%, el 95%, el 90%, el 85%, el 80%, el 75%, el 70%, el 60%, el 50%, el 40%, el 30%, el 20%, el 10% o el 5% en comparación con administrar silimarina o taxifolina sin sulfoalquileterciclodextrina. En algunas realizaciones, administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede conseguir una concentración en plasma de taxifolina *in vivo* $C_{\max}$ que es aproximadamente la misma que la $C_{\max}$ de taxifolina *in vivo* de administrar silimarina o taxifolina sin sulfoalquileterciclodextrina. En algunas realizaciones, administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede conseguir una concentración en plasma de taxifolina *in vivo* $C_{\max}$ que es de al menos aproximadamente el 95%, el 90%, el 85%, el 80%, el 75%, el 70%, el 60% o el 50% de la $C_{\max}$ de taxifolina *in vivo* de administrar silimarina o taxifolina sin sulfoalquileterciclodextrina.

Algunas realizaciones se refieren a un método de administración, que comprende administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite para conseguir una concentración en plasma de silibina A *in vivo* $C_{\max}$ de desde aproximadamente 0,1 ng/ml hasta aproximadamente 1000 ng/ml, desde aproximadamente 10 ng/ml hasta aproximadamente 500 ng/ml, desde aproximadamente 10 ng/ml hasta aproximadamente 300 ng/ml, desde aproximadamente 10 ng/ml hasta aproximadamente 250 ng/ml, desde 10 ng/ml hasta aproximadamente 200 ng/ml, desde aproximadamente 10 ng/ml hasta aproximadamente 150 ng/ml, desde aproximadamente 10 ng/ml hasta aproximadamente 100 ng/ml, desde aproximadamente 20 ng/ml hasta aproximadamente 300 ng/ml, desde aproximadamente 50 ng/ml hasta aproximadamente 250 ng/ml o desde 75 ng/ml hasta aproximadamente 200 ng/ml. En algunas realizaciones, la concentración en plasma de silibina A *in vivo* $C_{\max}$ es mayor de aproximadamente 0,1, 0,5, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 350, 370, 400, 420, 450, 470, 500, 520, 550, 570, 600, 620, 650, 670, 700, 720, 750, 770, 800, 820, 850, 870, 900, 920, 950, 970, 1000, 1200, 1500, 1700, 2000, 2200, 2400, 2500, 2700, 3000, 3200, 3400, 3500, 3700, 4000, 4200, 4500, 4700, 4900, 5000, 6000, 7000, 7500, 8000, 9000, 10000, 12000, 14000 o 16000 ng/ml. En algunas realizaciones, la concentración en plasma de silibina A *in vivo* $C_{\max}$ es menor de aproximadamente 20000, 18000, 16000, 15000, 12000, 10000, 9000, 8000, 7000, 6000, 5000, 4900, 4700, 4500, 4200, 4000, 3700, 3500, 3400, 3200, 3000, 2800, 2500, 2400, 2200, 2000, 1700, 1500, 1200, 1000, 970, 950, 920, 900, 870, 850, 820, 800, 770, 750, 720, 700, 670, 650, 620, 600, 570, 550, 520, 500, 470, 450, 420, 400, 370, 350, 340, 320, 300, 280, 260, 240, 220, 200, 180, 160, 140, 120, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0,5 ng/ml.

En algunas realizaciones, administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede aumentar la concentración en plasma de silibina A *in vivo* $C_{\max}$ en al menos el 4000%, el 3900%, el 3800%, el 3700%, el 3600%, el 3500%, el 3400%, el 3300%, el 3200%, el 3100%, el 3000%, el 2900%, el 2800%, el 2700%, el 2600%, el 2500%, el 2400%, el 2300%, el 2200%, el 2100%, el 2000%, el 1900%, el 1800%, el 1700%, el 1600%, el 1500%, el 1400%, el 1300%, el 1200%, el 1100%, el 1000%, el 900%, el 800%, el 700%, el 600%, el 500%, el 400%, el 300%, el 250%, el 200%, el 175%, el 150%, el 125%, el 120%, el 110%, el 100%, el 95%, el 90%, el 85%, el 80%, el 75%, el 70%, el 60%, el 50%, el 40%, el 30%, el 20%, el 10% o el 5% en comparación con administrar

silimarina o silibina A sin sulfoalquileterciclodextrina. En algunas realizaciones, administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede conseguir una concentración en plasma de silibina A *in vivo* $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente la misma que la $C_{m\acute{a}x}$ de silibina A *in vivo* de administrar silimarina o silibina A sin sulfoalquileterciclodextrina. En algunas realizaciones, administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede conseguir una concentración en plasma de silibina A *in vivo* $C_{m\acute{a}x}$ que es al menos aproximadamente el 95%, el 90%, el 85%, el 80%, el 75%, el 70%, el 60% o el 50% de la $C_{m\acute{a}x}$ de silibina A *in vivo* de administrar silimarina o silibina A sin sulfoalquileterciclodextrina.

Algunas realizaciones se refieren a un método de administración, que comprende administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite para conseguir una concentración en plasma de silibina B *in vivo* $C_{m\acute{a}x}$ de desde aproximadamente 0,1 ng/ml hasta aproximadamente 1000 ng/ml, desde aproximadamente 10 ng/ml hasta aproximadamente 500 ng/ml, desde aproximadamente 10 ng/ml hasta aproximadamente 300 ng/ml, desde aproximadamente 10 ng/ml hasta aproximadamente 250 ng/ml, desde 10 ng/ml hasta aproximadamente 200 ng/ml, desde aproximadamente 10 ng/ml hasta aproximadamente 150 ng/ml, desde aproximadamente 10 ng/ml hasta aproximadamente 100 ng/ml, desde aproximadamente 20 ng/ml hasta aproximadamente 300 ng/ml, desde aproximadamente 50 ng/ml hasta aproximadamente 250 ng/ml o desde 75 ng/ml hasta aproximadamente 200 ng/ml. En algunas realizaciones, la concentración en plasma de silibina B *in vivo* $C_{m\acute{a}x}$ es mayor de aproximadamente 0,1, 0,5, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 350, 370, 400, 420, 450, 470, 500, 520, 550, 570, 600, 620, 650, 670, 700, 720, 750, 770, 800, 820, 850, 870, 900, 920, 950, 970, 1000, 1200, 1500, 1700, 2000, 2200, 2400, 2500, 2700, 3000, 3200, 3400, 3500, 3700, 4000, 4200, 4500, 4700, 4900, 5000, 6000, 7000, 7500, 8000, 9000, 10000, 12000, 14000 o 16000 ng/ml. En algunas realizaciones, la concentración en plasma de silibina B *in vivo* $C_{m\acute{a}x}$ es menor de aproximadamente 15000, 12000, 10000, 9000, 8000, 7000, 6000, 5000, 4900, 4700, 4500, 4200, 4000, 3700, 3500, 3400, 3200, 3000, 2800, 2500, 2400, 2200, 2000, 1700, 1500, 1200, 1000, 970, 950, 920, 900, 870, 850, 820, 800, 770, 750, 720, 700, 670, 650, 620, 600, 570, 550, 520, 500, 470, 450, 420, 400, 370, 350, 340, 320, 300, 280, 260, 240, 220, 200, 180, 160, 140, 120, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0,5 ng/ml.

En algunas realizaciones, administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede aumentar la concentración en plasma de silibina B *in vivo* $C_{m\acute{a}x}$ en al menos el 4000%, el 3900%, el 3800%, el 3700%, el 3600%, el 3500%, el 3400%, el 3300%, el 3200%, el 3100%, el 3000%, el 2900%, el 2800%, el 2700%, el 2600%, el 2500%, el 2400%, el 2300%, el 2200%, el 2100%, el 2000%, el 1900%, el 1800%, el 1700%, el 1600%, el 1500%, el 1400%, el 1300%, el 1200%, el 1100%, el 1000%, el 900%, el 800%, el 700%, el 600%, el 500%, el 400%, el 300%, el 250%, el 200%, el 175%, el 150%, el 125%, el 120%, el 110%, el 100%, el 95%, el 90%, el 85%, el 80%, el 75%, el 70%, el 60%, el 50%, el 40%, el 30%, el 20%, el 10% o el 5% en comparación con administrar silimarina o silibina B sin sulfoalquileterciclodextrina. En algunas realizaciones, administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede conseguir una concentración en plasma de silibina B *in vivo* $C_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente la misma que la $C_{m\acute{a}x}$ de silibina B *in vivo* de administrar silimarina o silibina B sin sulfoalquileterciclodextrina.

Algunas realizaciones se refieren a un método de administración, que comprende administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite para conseguir una concentración en plasma de isosilibina A *in vivo* $C_{m\acute{a}x}$ de desde aproximadamente 0,1 ng/ml hasta aproximadamente 1000 ng/ml, desde aproximadamente 10 ng/ml hasta aproximadamente 500 ng/ml, desde aproximadamente 10 ng/ml hasta aproximadamente 300 ng/ml, desde aproximadamente 10 ng/ml hasta aproximadamente 250 ng/ml, desde 10 ng/ml hasta aproximadamente 200 ng/ml, desde aproximadamente 10 ng/ml hasta aproximadamente 150 ng/ml, desde aproximadamente 10 ng/ml hasta aproximadamente 100 ng/ml, desde aproximadamente 20 ng/ml hasta aproximadamente 300 ng/ml, desde aproximadamente 50 ng/ml hasta aproximadamente 250 ng/ml o desde 75 ng/ml hasta aproximadamente 200 ng/ml. En algunas realizaciones, la concentración en plasma de isosilibina A *in vivo* $C_{m\acute{a}x}$ es mayor de aproximadamente 0,1, 0,5, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 350, 370, 400, 420, 450, 470, 500, 520, 550, 570, 600, 620, 650, 670, 700, 720, 750, 770, 800, 820, 850, 870, 900, 920, 950, 970, 1000, 1200, 1500, 1700, 2000, 2200, 2400, 2500, 2700, 3000, 3200, 3400, 3500, 3700, 4000, 4200, 4500, 4700, 4900, 5000, 6000, 7000, 7500, 8000, 9000, 10000, 12000, 14000 o 16000 ng/ml. En algunas realizaciones, la concentración en plasma de isosilibina A *in vivo* $C_{m\acute{a}x}$ es menor de aproximadamente 15000, 12000, 10000, 9000, 8000, 7000, 6000, 5000, 4900, 4700, 4500, 4200, 4000, 3700, 3500, 3400, 3200, 3000, 2800, 2500, 2400, 2200, 2000, 1700, 1500, 1200, 1000, 970, 950, 920, 900, 870, 850, 820, 800, 770, 750, 720, 700, 670, 650, 620, 600, 570, 550, 520, 500, 470, 450, 420, 400, 370, 350, 340, 320, 300, 280, 260, 240, 220, 200, 180, 160, 140, 120, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0,5 ng/ml.

En algunas realizaciones, administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede aumentar la concentración en plasma de isosilibina A *in vivo* $C_{m\acute{a}x}$ en al menos el 4000%, el 3900%, el 3800%, el 3700%, el 3600%, el 3500%, el 3400%, el 3300%, el 3200%, el 3100%, el 3000%, el 2900%, el 2800%, el 2700%, el 2600%, el 2500%, el 2400%, el 2300%, el 2200%, el 2100%, el 2000%, el 1900%, el 1800%, el 1700%, el 1600%, el 1500%, el 1400%, el 1300%, el 1200%, el 1100%, el 1000%, el 900%, el 800%, el 700%, el 600%, el 500%, el 400%, el 300%, el 250%, el 200%, el 175%, el 150%, el 125%, el 120%, el 110%, el 100%, el 95%, el 90%, el 85%, el 80%, el 75%, el 70%, el 60%, el 50%, el 40%, el 30%, el 20%, el 10% o el 5% en comparación con administrar silimarina o isosilibina A sin sulfoalquileterciclodextrina.

Algunas realizaciones se refieren a un método de administración, que comprende administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite para conseguir una concentración en plasma de isosilibina B *in vivo* $C_{m\acute{a}x}$ de desde aproximadamente 0,1 ng/ml hasta aproximadamente 1000 ng/ml, desde aproximadamente 10 ng/ml hasta aproximadamente 500 ng/ml, desde aproximadamente 10 ng/ml hasta aproximadamente 300 ng/ml, desde aproximadamente 10 ng/ml hasta aproximadamente 250 ng/ml, desde 10 ng/ml hasta aproximadamente 200 ng/ml, desde aproximadamente 10 ng/ml hasta aproximadamente 150 ng/ml, desde aproximadamente 10 ng/ml hasta aproximadamente 100 ng/ml, desde aproximadamente 20 ng/ml hasta aproximadamente 300 ng/ml, desde aproximadamente 50 ng/ml hasta aproximadamente 250 ng/ml o desde 75 ng/ml hasta aproximadamente 200 ng/ml. En algunas realizaciones, la concentración en plasma de isosilibina B *in vivo* $C_{m\acute{a}x}$ es mayor de aproximadamente 0,1, 0,5, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 350, 370, 400, 420, 450, 470, 500, 520, 550, 570, 600, 620, 650, 670, 700, 720, 750, 770, 800, 820, 850, 870, 900, 920, 950, 970, 100, 1200, 1500, 1700, 2000, 2200, 2400, 2500, 2700, 3000, 3200, 3400, 3500, 3700, 4000, 4200, 4500, 4700, o 4900 ng/ml. En algunas realizaciones, la concentración en plasma de isosilibina B *in vivo* $C_{m\acute{a}x}$ es menor de aproximadamente 15000, 12000, 10000, 9000, 8000, 7000, 6000, 5000, 4900, 4700, 4500, 4200, 4000, 3700, 3500, 3400, 3200, 3000, 2800, 2500, 2400, 2200, 2000, 1700, 1500, 1200, 1000, 970, 950, 920, 900, 870, 850, 820, 800, 770, 750, 720, 700, 670, 650, 620, 600, 570, 550, 520, 500, 470, 450, 420, 400, 370, 350, 340, 320, 300, 280, 260, 240, 220, 200, 180, 160, 140, 120, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0,5 ng/ml.

En algunas realizaciones, administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede aumentar la concentración en plasma de isosilibina B *in vivo* $C_{m\acute{a}x}$ en al menos el 4000%, el 3900%, el 3800%, el 3700%, el 3600%, el 3500%, el 3400%, el 3300%, el 3200%, el 3100%, el 3000%, el 2900%, el 2800%, el 2700%, el 2600%, el 2500%, el 2400%, el 2300%, el 2200%, el 2100%, el 2000%, el 1900%, el 1800%, el 1700%, el 1600%, el 1500%, el 1400%, el 1300%, el 1200%, el 1100%, el 1000%, el 900%, el 800%, el 700%, el 600%, el 500%, el 400%, el 300%, el 250%, el 200%, el 175%, el 150%, el 125%, el 120%, el 110%, el 100%, el 95%, el 90%, el 85%, el 80%, el 75%, el 70%, el 60%, el 50%, el 40%, el 30%, el 20%, el 10% o el 5% en comparación con administrar silimarina o isosilibina B sin sulfoalquileterciclodextrina.

Algunas realizaciones se refieren a un método de administración, que comprende administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite para conseguir un $AUC_{(0-inf)}$ o $AUC_{(0-2h)}$ de taxifolina *in vivo* de desde aproximadamente 1 ng*h/ml hasta aproximadamente 20000 ng*h/ml, desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 15000 ng*h/ml, desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 10000 ng*h/ml, desde aproximadamente 500 ng*h/ml hasta aproximadamente 10000 ng*h/ml, desde aproximadamente 1000 ng*h/ml hasta aproximadamente 10000 ng*h/ml, desde aproximadamente 1000 ng*h/ml hasta aproximadamente 8000 ng*h/ml, desde aproximadamente 1000 ng*h/ml hasta aproximadamente 7000 ng*h/ml, desde aproximadamente 1000 ng*h/ml hasta aproximadamente 6000 ng*h/ml, desde aproximadamente 1000 ng*h/ml hasta aproximadamente 5000 ng*h/ml, desde aproximadamente 1000 ng*h/ml hasta aproximadamente 2500 ng*h/ml, desde aproximadamente 500 ng*h/ml hasta aproximadamente 2500 ng*h/ml, desde 750 ng*h/ml hasta aproximadamente 2000 ng*h/ml, desde aproximadamente 200 ng*h/ml hasta aproximadamente 3000 ng*h/ml, desde 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 2000 ng*h/ml, desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 1500 ng*h/ml o desde aproximadamente 10 ng*h/ml hasta aproximadamente 500 ng*h/ml. En algunas realizaciones, el $AUC_{(0-inf)}$ o $AUC_{(0-2h)}$ de taxifolina *in vivo* es mayor de aproximadamente 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 350, 370, 400, 420, 450, 470, 500, 520, 550, 570, 600, 620, 650, 670, 700, 720, 750, 770, 800, 820, 850, 870, 900, 920, 950, 970, 1000, 1200, 1500, 1700, 2000, 2200, 2400, 2500, 2700, 3000, 3200, 3400, 3500, 3700, 4000, 4200, 4500, 4700, 4900, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 8500, 9000, 10000, 11000, 12000 o 12500 ng*h/ml. En algunas realizaciones, el $AUC_{(0-inf)}$ o $AUC_{(0-2h)}$ de taxifolina *in vivo* es menor de aproximadamente 12000, 11000, 10000, 9000, 8000, 7000, 6000, 5000, 4900, 4700, 4500, 4200, 4000, 3700, 3500, 3400, 3200, 3000, 2800, 2500, 2400, 2200, 2000, 1700, 1500, 1200, 1000, 970, 950, 920, 900, 870, 850, 820, 800, 770, 750, 720, 700, 670, 650, 620, 600, 570, 550, 520, 500, 470, 450, 420, 400, 370,

350, 340, 320, 300, 280, 260, 240, 220, 200, 180, 160, 140, 120, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0,5 ng*h/ml.

En algunas realizaciones, administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede aumentar el $AUC_{(0-inf)}$ o $AUC_{(0-2h)}$ en plasma de taxifolina *in vivo* en al menos el 4000%, el 3900%, el 3800%, el 3700%, el 3600%, el 3500%, el 3400%, el 3300%, el 3200%, el 3100%, el 3000%, el 2900%, el 2800%, el 2700%, el 2600%, el 2500%, el 2400%, el 2300%, el 2200%, el 2100%, el 2000%, el 1900%, el 1800%, el 1700%, el 1600%, el 1500%, el 1400%, el 1300%, el 1200%, el 1100%, el 1000%, el 900%, el 800%, el 700%, el 600%, el 500%, el 400%, el 300%, el 250%, el 200%, el 175%, el 150%, el 125%, el 120%, el 110%, el 100%, el 95%, el 90%, el 85%, el 80%, el 75%, el 70%, el 60%, el 50%, el 40%, el 30%, el 20%, el 10% o el 5% en comparación con administrar silimarina o taxifolina sin sulfoalquileterciclodextrina. En algunas realizaciones, administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede conseguir un $AUC_{(0-inf)}$ o $AUC_{(0-2h)}$ de taxifolina *in vivo* que es aproximadamente la misma que el $AUC_{(0-inf)}$ o $AUC_{(0-2h)}$ de taxifolina *in vivo* de administrar silimarina o taxifolina sin sulfoalquileterciclodextrina.

Algunas realizaciones se refieren a un método de administración, que comprende administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite para conseguir un $AUC_{(0-inf)}$ o $AUC_{(0-2h)}$ de silibina A *in vivo* de desde aproximadamente 1 ng*h/ml hasta aproximadamente 2000 ng*h/ml, desde aproximadamente 10 ng*h/ml hasta aproximadamente 1500 ng*h/ml, desde aproximadamente 10 ng*h/ml hasta aproximadamente 1000 ng*h/ml, desde aproximadamente 50 ng*h/ml hasta aproximadamente 1000 ng*h/ml, desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 1000 ng*h/ml, desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 800 ng*h/ml, desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 700 ng*h/ml, desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 600 ng*h/ml, desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 500 ng*h/ml, desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 250 ng*h/ml, desde aproximadamente 20 ng*h/ml hasta aproximadamente 200 ng*h/ml, desde 50 ng*h/ml hasta aproximadamente 200 ng*h/ml, desde aproximadamente 20 ng*h/ml hasta aproximadamente 300 ng*h/ml, desde 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 500 ng*h/ml, desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 300 ng*h/ml o desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 250 ng*h/ml. En algunas realizaciones, el $AUC_{(0-inf)}$ o $AUC_{(0-2h)}$ de silibina A *in vivo* es mayor de aproximadamente 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 350, 370, 400, 420, 450, 470, 500, 520, 550, 570, 600, 620, 650, 670, 700, 720, 750, 770, 800, 820, 850, 870, 900, 920, 950, 970, 1000, 1200, 1500, 1700, 2000, 2200, 2400, 2500, 2700, 3000, 3200, 3400, 3500, 3700 o 4000 ng*h/ml. En algunas realizaciones, el $AUC_{(0-inf)}$ o $AUC_{(0-2h)}$ de silibina A *in vivo* es menor de aproximadamente 4000, 3700, 3500, 3400, 3200, 3000, 2800, 2500, 2400, 2200, 2000, 1700, 1500, 1200, 1000, 970, 950, 920, 900, 870, 850, 820, 800, 770, 750, 720, 700, 670, 650, 620, 600, 570, 550, 520, 500, 470, 450, 420, 400, 370, 350, 340, 320, 300, 280, 260, 240, 220, 200, 180, 160, 140, 120, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0,5 ng*h/ml.

En algunas realizaciones, administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede aumentar el $AUC_{(0-inf)}$ o $AUC_{(0-2h)}$ en plasma de silibina A *in vivo* en al menos el 4000%, el 3900%, el 3800%, el 3700%, el 3600%, el 3500%, el 3400%, el 3300%, el 3200%, el 3100%, el 3000%, el 2900%, el 2800%, el 2700%, el 2600%, el 2500%, el 2400%, el 2300%, el 2200%, el 2100%, el 2000%, el 1900%, el 1800%, el 1700%, el 1600%, el 1500%, el 1400%, el 1300%, el 1200%, el 1100%, el 1000%, el 900%, el 800%, el 700%, el 600%, el 500%, el 400%, el 300%, el 250%, el 200%, el 175%, el 150%, el 125%, el 120%, el 110%, el 100%, el 95%, el 90%, el 85%, el 80%, el 75%, el 70%, el 60%, el 50%, el 40%, el 30%, el 20%, el 10% o el 5% en comparación con administrar silimarina o silibina A sin sulfoalquileterciclodextrina.

Algunas realizaciones se refieren a un método de administración, que comprende administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite para conseguir un $AUC_{(0-inf)}$ o $AUC_{(0-2h)}$ de silibina B *in vivo* de desde aproximadamente 1 ng*h/ml hasta aproximadamente 3000 ng*h/ml, desde aproximadamente 10 ng*h/ml hasta aproximadamente 2500 ng*h/ml, desde aproximadamente 10 ng*h/ml hasta aproximadamente 2000 ng*h/ml, desde aproximadamente 10 ng*h/ml hasta aproximadamente 1500 ng*h/ml, desde aproximadamente 10 ng*h/ml hasta aproximadamente 1000 ng*h/ml, desde aproximadamente 50 ng*h/ml hasta aproximadamente 2000 ng*h/ml, desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 2000 ng*h/ml, desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 1000 ng*h/ml, desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 700 ng*h/ml, desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 600 ng*h/ml, desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 500 ng*h/ml, desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 250 ng*h/ml, desde aproximadamente 20 ng*h/ml hasta aproximadamente 200 ng*h/ml, desde 50 ng*h/ml hasta aproximadamente 200 ng*h/ml, desde aproximadamente 20 ng*h/ml hasta aproximadamente 300 ng*h/ml, desde 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 500 ng*h/ml, desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 300 ng*h/ml o desde aproximadamente 100 ng*h/ml

hasta aproximadamente 250 ng*h/ml. En algunas realizaciones, el $AUC_{(0-inf)}$ o $AUC_{(0-2h)}$ de silibina B *in vivo* es mayor de aproximadamente 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 350, 370, 400, 420, 450, 470, 500, 520, 550, 570, 600, 620, 650, 670, 700, 720, 750, 770, 800, 820, 850, 870, 900, 920, 950, 970, 1000, 1200, 1500, 1700, 2000, 2200, 2400, 2500, 2700, 3000, 3200, 3400, 3500, 3700 o 4000 ng*h/ml. En algunas realizaciones, el $AUC_{(0-inf)}$ o $AUC_{(0-2h)}$ de silibina B *in vivo* es menor de aproximadamente 4000, 3700, 3500, 3400, 3200, 3000, 2800, 2500, 2400, 2200, 2000, 1700, 1500, 1200, 1000, 970, 950, 920, 900, 870, 850, 820, 800, 770, 750, 720, 700, 670, 650, 620, 600, 570, 550, 520, 500, 470, 450, 420, 400, 370, 350, 340, 320, 300, 280, 260, 240, 220, 200, 180, 160, 140, 120, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0,5 ng*h/ml.

En algunas realizaciones, administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede aumentar el $AUC_{(0-inf)}$ o $AUC_{(0-2h)}$ en plasma de silibina B *in vivo* en al menos el 4000%, el 3900%, el 3800%, el 3700%, el 3600%, el 3500%, el 3400%, el 3300%, el 3200%, el 3100%, el 3000%, el 2900%, el 2800%, el 2700%, el 2600%, el 2500%, el 2400%, el 2300%, el 2200%, el 2100%, el 2000%, el 1900%, el 1800%, el 1700%, el 1600%, el 1500%, el 1400%, el 1300%, el 1200%, el 1100%, el 1000%, el 900%, el 800%, el 700%, el 600%, el 500%, el 400%, el 300%, el 250%, el 200%, el 175%, el 150%, el 125%, el 120%, el 110%, el 100%, el 95%, el 90%, el 85%, el 80%, el 75%, el 70%, el 60%, el 50%, el 40%, el 30%, el 20%, el 10% o el 5% en comparación con administrar silimarina o silibina B sin sulfoalquileterciclodextrina.

Algunas realizaciones se refieren a un método de administración, que comprende administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite para conseguir un $AUC_{(0-inf)}$ o $AUC_{(0-2h)}$ de isosilibina A *in vivo* de desde aproximadamente 1 ng*h/ml hasta aproximadamente 2000 ng*h/ml, desde aproximadamente 10 ng*h/ml hasta aproximadamente 1500 ng*h/ml, desde aproximadamente 10 ng*h/ml hasta aproximadamente 1000 ng*h/ml, desde aproximadamente 50 ng*h/ml hasta aproximadamente 1000 ng*h/ml, desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 1000 ng*h/ml, desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 800 ng*h/ml, desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 700 ng*h/ml, desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 600 ng*h/ml, desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 500 ng*h/ml, desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 250 ng*h/ml, desde aproximadamente 20 ng*h/ml hasta aproximadamente 200 ng*h/ml, desde 50 ng*h/ml hasta aproximadamente 200 ng*h/ml, desde aproximadamente 20 ng*h/ml hasta aproximadamente 300 ng*h/ml, desde 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 500 ng*h/ml, desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 300 ng*h/ml o desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 250 ng*h/ml. En algunas realizaciones, el $AUC_{(0-inf)}$ o $AUC_{(0-2h)}$ de isosilibina A *in vivo* es mayor de aproximadamente 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0, 9,0, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 350, 370, 400, 420, 450, 470, 500, 520, 550, 570, 600, 620, 650, 670, 700, 720, 750, 770, 800, 820, 850, 870, 900, 920, 950, 970, 1000, 1200, 1500, 1700, 2000, 2200, 2400, 2500, 2700, 3000, 3200, 3400, 3500, 3700 o 4000 ng*h/ml. En algunas realizaciones, el $AUC_{(0-inf)}$ o $AUC_{(0-2h)}$ de isosilibina A *in vivo* es menor de aproximadamente 4000, 3700, 3500, 3400, 3200, 3000, 2800, 2500, 2400, 2200, 2000, 1700, 1500, 1200, 1000, 970, 950, 920, 900, 870, 850, 820, 800, 770, 750, 720, 700, 670, 650, 620, 600, 570, 550, 520, 500, 470, 450, 420, 400, 370, 350, 340, 320, 300, 280, 260, 240, 220, 200, 180, 160, 140, 120, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0,5 ng*h/ml.

En algunas realizaciones, administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede aumentar el $AUC_{(0-inf)}$ o $AUC_{(0-2h)}$ en plasma de isosilibina A *in vivo* en al menos el 4000%, el 3900%, el 3800%, el 3700%, el 3600%, el 3500%, el 3400%, el 3300%, el 3200%, el 3100%, el 3000%, el 2900%, el 2800%, el 2700%, el 2600%, el 2500%, el 2400%, el 2300%, el 2200%, el 2100%, el 2000%, el 1900%, el 1800%, el 1700%, el 1600%, el 1500%, el 1400%, el 1300%, el 1200%, el 1100%, el 1000%, el 900%, el 800%, el 700%, el 600%, el 500%, el 400%, el 300%, el 250%, el 200%, el 175%, el 150%, el 125%, el 120%, el 110%, el 100%, el 95%, el 90%, el 85%, el 80%, el 75%, el 70%, el 60%, el 50%, el 40%, el 30%, el 20%, el 10% o el 5% en comparación con administrar silimarina o isosilibina A sin sulfoalquileterciclodextrina.

Algunas realizaciones se refieren a un método de administración, que comprende administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite para conseguir un $AUC_{(0-inf)}$ o $AUC_{(0-2h)}$ de isosilibina B *in vivo* de desde aproximadamente 1 ng*h/ml hasta aproximadamente 3000 ng*h/ml, desde aproximadamente 10 ng*h/ml hasta aproximadamente 2500 ng*h/ml, desde aproximadamente 10 ng*h/ml hasta aproximadamente 2000 ng*h/ml, desde aproximadamente 10 ng*h/ml hasta aproximadamente 1500 ng*h/ml, desde aproximadamente 10 ng*h/ml hasta aproximadamente 1000 ng*h/ml, desde aproximadamente 50 ng*h/ml hasta aproximadamente 2000 ng*h/ml, desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 2000 ng*h/ml, desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 1000 ng*h/ml, desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 700 ng*h/ml, desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 600 ng*h/ml, desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 500 ng*h/ml, desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 250 ng*h/ml, desde aproximadamente 20 ng*h/ml hasta aproximadamente

- 200 ng*h/ml, desde 50 ng*h/ml hasta aproximadamente 200 ng*h/ml, desde aproximadamente 20 ng*h/ml hasta aproximadamente 300 ng*h/ml, desde 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 500 ng*h/ml, desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 300 ng*h/ml o desde aproximadamente 100 ng*h/ml hasta aproximadamente 250 ng*h/ml. En algunas realizaciones, el $AUC_{(0-inf)}$ o $AUC_{(0-2h)}$ de isosilibina B *in vivo* es mayor de aproximadamente 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 350, 370, 400, 420, 450, 470, 500, 520, 550, 570, 600, 620, 650, 670, 700, 720, 750, 770, 800, 820, 850, 870, 900, 920, 950, 970, 1000, 1200, 1500, 1700, 2000, 2200, 2400, 2500, 2700, 3000, 3200, 3400, 3500, 3700 o 4000 ng*h/ml. En algunas realizaciones, el $AUC_{(0-inf)}$ o $AUC_{(0-2h)}$ de isosilibina B *in vivo* es menor de aproximadamente 4000, 3700, 3500, 3400, 3200, 3000, 2800, 2500, 2400, 2200, 2000, 1700, 1500, 1200, 1000, 970, 950, 920, 900, 870, 850, 820, 800, 770, 750, 720, 700, 670, 650, 620, 600, 570, 550, 520, 500, 470, 450, 420, 400, 370, 350, 340, 320, 300, 280, 260, 240, 220, 200, 180, 160, 140, 120, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0,5 ng*h/ml.
- En algunas realizaciones, administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede aumentar el $AUC_{(0-inf)}$ o $AUC_{(0-2h)}$ en plasma de isosilibina B *in vivo* en al menos el 4000%, el 3900%, el 3800%, el 3700%, el 3600%, el 3500%, el 3400%, el 3300%, el 3200%, el 3100%, el 3000%, el 2900%, el 2800%, el 2700%, el 2600%, el 2500%, el 2400%, el 2300%, el 2200%, el 2100%, el 2000%, el 1900%, el 1800%, el 1700%, el 1600%, el 1500%, el 1400%, el 1300%, el 1200%, el 1100%, el 1000%, el 900%, el 800%, el 700%, el 600%, el 500%, el 400%, el 300%, el 250%, el 200%, el 175%, el 150%, el 125%, el 120%, el 110%, el 100%, el 95%, el 90%, el 85%, el 80%, el 75%, el 70%, el 60%, el 50%, el 40%, el 30%, el 20%, el 10% o el 5% en comparación con administrar silimarina o isosilibina B sin sulfoalquileterciclodextrina.
- En algunas realizaciones, administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede aumentar la cantidad de taxifolina permeada a través de la membrana celular lipídica del tracto GI en al menos 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 18, 16, 15, 13, 12, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 veces en comparación con administrar silimarina o taxifolina sin sulfoalquileterciclodextrina.
- En algunas realizaciones, administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede aumentar la cantidad de silicristina permeada a través de la membrana celular lipídica del tracto GI en al menos 300, 250, 200, 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 veces en comparación con administrar silimarina o silicristina sin sulfoalquileterciclodextrina.
- En algunas realizaciones, administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede aumentar la cantidad de silidianina permeada a través de la membrana celular lipídica del tracto GI en al menos 300, 250, 200, 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 veces en comparación con administrar silimarina o silidianina sin sulfoalquileterciclodextrina.
- En algunas realizaciones, administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede aumentar la cantidad de silibina A permeada a través de la membrana celular lipídica del tracto GI en al menos 600, 500, 480, 450, 425, 400, 380, 360, 350, 340, 320, 300, 280, 260, 250, 240, 220, 200, 175, 150, 125, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 veces en comparación con administrar silimarina o silibina A sin sulfoalquileterciclodextrina.
- En algunas realizaciones, administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede aumentar la cantidad de silibina B permeada a través de la membrana celular lipídica del tracto GI en al menos 600, 500, 480, 450, 425, 400, 380, 360, 350, 340, 320, 300, 280, 260, 250, 240, 220, 200, 175, 150, 125, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 veces en comparación con administrar silimarina o silibina B sin sulfoalquileterciclodextrina.
- En algunas realizaciones, administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede aumentar la cantidad de isosilibina A permeada a través de la membrana celular lipídica del tracto GI en al menos 500, 400, 300, 280, 260, 250, 240, 220, 200, 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 veces en comparación con administrar silimarina o isosilibina A sin sulfoalquileterciclodextrina.
- En algunas realizaciones, administrar por vía oral o por vía parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa) la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede aumentar la cantidad de isosilibina B permeada a través de la membrana celular lipídica del tracto GI en al menos 500, 400, 300, 280, 260, 250, 240, 220, 200, 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 veces en comparación con administrar silimarina o isosilibina B sin sulfoalquileterciclodextrina.

En algunas realizaciones, administrar por vía oral la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede conseguir un $\%F_{abs}$ para la administración de silibina A de más del 0,5%, del 1,0%, del 2,0%, del 3%, del 4%, del 5%, del 6%, del 7%, del 8%, del 9%, del 10%, del 15%, del 20%, del 25%, del 30%, del 40%, del 50%, del 60%, del 70%, del 80% o del 90%. En algunas realizaciones, administrar por vía oral la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede conseguir un $\%F_{abs}$ para la administración de silibina A en el intervalo de aproximadamente el 0,5% - 40%, el 1,0%-30%, , el 2,0%-40%, el 5%-10% o de 6% al 8%. En algunas realizaciones, administrar por vía oral por vía oral la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede conseguir un $\%F_{abs}$ para la administración de silibina A de menos del 10%, del 15%, del 20%, del 25%, del 30%, del 40%, del 50%, del 60%, del 70%, del 80% o del 90%.

En algunas realizaciones, administrar por vía oral la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede aumentar el F_{abs} para silibina A en al menos 500, 400, 300, 280, 260, 250, 240, 220, 200, 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 veces en comparación con administrar silimarina o silibina A sin sulfoalquileterciclodextrina.

En algunas realizaciones, administrar por vía oral la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede conseguir un $\%F_{abs}$ para la administración de silibina B de más del 0,5%, del 1,0%, del 2,0%, del 3%, del 4%, del 5%, del 6%, del 7%, del 8%, del 9%, del 10%, del 15%, del 20%, del 25%, del 30%, del 40%, del 50%, del 60%, del 70%, del 80% o del 90%. En algunas realizaciones, administrar por vía oral por vía oral la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede conseguir un $\%F_{abs}$ para la administración de silibina B en el intervalo de aproximadamente el 0,5% - 40%, el 1,0%-30%, el 2,0%-40%, el 5%-10% o del 6% al 8%. En algunas realizaciones, administrar por vía oral la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede conseguir un $\%F_{abs}$ para la administración de silibina B de menos del 10%, del 15%, del 20%, del 25%, del 30%, del 40%, del 50%, del 60%, del 70%, del 80% o del 90%.

En algunas realizaciones, administrar por vía oral la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede aumentar el F_{abs} para silibina A en al menos 500, 400, 300, 280, 260, 250, 240, 220, 200, 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 veces en comparación con administrar silimarina o silibina A sin sulfoalquileterciclodextrina.

En algunas realizaciones, administrar por vía oral la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede conseguir un $\%F_{abs}$ para la administración de isosilibina A de más del 0,5%, del 1,0%, del 2,0%, del 3%, del 4%, del 5%, del 6%, del 7%, del 8%, del 9%, del 10%, del 11%, del 12%, del 13%, del 14%, del 15%, del 20%, del 25%, del 30%, del 40%, del 50%, del 60%, del 70%, del 80% o del 90%. En algunas realizaciones, administrar por vía oral la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede conseguir un $\%F_{abs}$ para la administración de isosilibina A en el intervalo de aproximadamente el 0,5% - 40%, el 1,0%-30%, , el 2,0%-40%, el 5%-15%, del 6% al 15% o del 10% al 12%. En algunas realizaciones, administrar por vía oral la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede conseguir un $\%F_{abs}$ para la administración de isosilibina A de menos del 10%, del 15%, del 20%, del 25%, del 30%, del 40%, del 50%, del 60%, del 70%, del 80% o del 90%.

En algunas realizaciones, administrar por vía oral la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede aumentar el F_{abs} para isosilibina B en al menos 500, 400, 300, 280, 260, 250, 240, 220, 200, 190, 180, 170, 160 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 veces en comparación con administrar silimarina o isosilibina B sin sulfoalquileterciclodextrina.

En algunas realizaciones, administrar por vía oral la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede conseguir un $\%F_{abs}$ para la administración de isosilibina B de más del 0,5%, del 1,0%, del 2,0%, del 3%, del 4%, del 5%, del 6%, del 7%, del 8%, del 9%, del 10%, del 15%, del 20%, del 25%, del 30%, del 35%, del 40%, del 45%, del 46,7%, del 48%, del 50%, del 60%, del 70%, del 80% o del 90%. En algunas realizaciones, administrar por vía oral la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede conseguir un $\%F_{abs}$ para la administración de isosilibina B en el intervalo de aproximadamente el 5% - 90%, el 10%-80%, el 20%-70%, el 30%-60% o del 40% al 50%. En algunas realizaciones, administrar por vía oral la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede conseguir un $\%F_{abs}$ para la administración de isosilibina B de menos del 30%, del 40%, del 50%, del 55%, del 58%, del 60%, del 65%, del 70%, del 80% o del 90%.

En algunas realizaciones, administrar por vía oral la composición descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite puede aumentar el F_{abs} para isosilibina B en al menos 500, 400, 300, 280, 260, 250, 240, 220, 200, 190, 180, 170, 160 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 veces en comparación con administrar silimarina o isosilibina B sin sulfoalquileterciclodextrina.

Composiciones tópicas

Algunas realizaciones se refieren a una composición tópica que contiene silimarina o componentes de silimarina y sulfoalquileterciclodextrina. La composición tópica puede estar en cualquiera de las formas de dosificación que son adecuadas generalmente para administración tópica tales como una crema, pomada, gel, loción, linimento, pasta, producto de lavado, champú, jabón, spray o una emulsión.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir también una cantidad segura y efectiva de un antioxidante. El antioxidante es especialmente útil para proporcionar protección frente a la radiación ultravioleta que puede provocar una descamación aumentada o cambios de textura en el estrato córneo y frente a otros agentes ambientales que pueden provocar un daño en la piel. Pueden usarse antioxidantes tales como ácido ascórbico (vitamina C) y sus sales, ésteres ascórbicos de ácidos grasos, derivados de ácido ascórbico (por ejemplo, ascorbilfosfato de magnesio, ascorbilfosfato de sodio, sorbato de ascorbilo), tocoferol (vitamina E), sorbato de tocoferol, acetato de tocoferol, otros ésteres de tocoferol, ácidos hidroxibenzoicos butilados y sus sales, ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcromano-2-carboxílico (disponible comercialmente bajo el nombre comercial Trolox™), ácido gálico y sus ésteres alquílicos, especialmente galato de propilo, ácido úrico y sus sales y ésteres alquílicos, ácido sórbico y sus sales, ácido lipoico, aminas (por ejemplo, N,N-dietilhidroxilamina, amino-gianidina), compuestos de sulfhidrilo (por ejemplo, glutatión), ácido dihidroxifumárico y sus sales, pidolato de lisina, pilolato de arginina, ácido nordihidroguayaretico, bioflavonoides, curcumina, lisina, metionina, prolina, superóxido dismutasa, silimarina, extractos de té, extractos de piel/semilla de uva, melanina y extractos de romero. Otros antioxidantes/eliminadores de radicales se seleccionan de sorbato de tocoferol y otros ésteres de tocoferol. Por ejemplo, el uso de sorbato de tocoferol en composiciones tópicas y aplicable en el presente documento se describe en la patente estadounidense n.º 4.847.071. Otros ejemplos de los antioxidantes incluyen BHA (hidroxilanol butilado), BHT (hidroxitolueno butilado), retinoides, beta-caroteno, ubiquinona, galato de propilo, alfa-tocoferol, superóxido dismutasa y polifenoles. En algunas realizaciones, la composición incluye un antioxidante. En algunas realizaciones, la composición incluye dos o más antioxidantes. En algunas realizaciones, la composición puede incluir ácido ascórbico. En otras realizaciones, la composición puede incluir retinoides.

Una cantidad segura y efectiva de un antioxidante/eliminador de radicales puede añadirse a las composiciones descritas en el presente documento. La cantidad del antioxidante en la composición puede estar en el intervalo de desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 5%, de aproximadamente el 1% al 10% o de aproximadamente el 1% al 5% en peso, basado en el peso total de la composición.

La composición descrita en el presente documento puede contener uno o más disolventes. Los ejemplos adecuados de disolvente incluyen agua y un alcohol inferior tal como metanol, etanol e isopropanol, y lactona. En algunas realizaciones, la composición puede contener agua. En otras realizaciones, la composición puede contener etanol. En algunas realizaciones, la composición puede incluir uno o más disolventes seleccionados de agua, metanol, etanol, isopropanol, lactona o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la composición comprende fenoxietanol, etanol, PEG 400 y agua.

La composición descrita en el presente documento puede estar en forma de un gel. En algunas realizaciones, la composición comprende fenoxietanol, etanol, PEG 400, hidroxicelulosa y agua. En algunas realizaciones, la composición comprende fenoxietanol. En algunas realizaciones, la composición comprende etanol. En algunas realizaciones, la composición comprende PEG 400. En algunas realizaciones, la composición comprende hidroxicelulosa. En algunas realizaciones, la composición comprende agua.

La composición descrita en el presente documento puede contener, además de los componentes mencionados anteriormente, un componente de aceite (del 0,1 al 50% en peso), siempre que el componente de aceite no impida los efectos de la composición. Los ejemplos del componente de aceite incluyen glicéridos tales como aceite de ricino, aceite de cacao, aceite de visón, aceite de aguacate y aceite de oliva; ceras tales como cera de abejas, cera de ballena, lanolina y cera de carnauba; alcoholes superiores tales como alcohol cetílico, alcohol oleílico, alcohol hexadecílico, alcohol laurílico, alcohol estearílico, alcohol isoestearílico y 2-octildodecanol; ésteres tales como miristato de isopropilo, laurato de hexilo, lactato de cetilo, monoestearato de propilenglicol, oleato de oleílo, 2-etilhexanoato de hexadecilo y miristato de octildodecilo; aceites hidrocarbonados tales como parafina líquida, vaselina, escualano y poliisobuteno hidrogenado, derivados de silicona tales como dimetilpolisiloxano, metilfenilpolisiloxano, aceite de silicona modificado con poliéter, aceite de silicona modificado con epoxi, aceite de silicona modificado con amino y aceite de silicona modificado con alquilo; y polipropilenglicol.

La composición puede contener también un emulsionante para estabilizar un componente de aceite de este tipo a través de emulsificación. El emulsionante empleado puede ser un tensioactivo aniónico, anfotérico, catiónico o no iónico.

La composición descrita en el presente documento puede contener también un perfume o un colorante para mejorar su valor comercial, o un conservante para impedir un cambio en el tiempo en la calidad de la

composición. La composición puede incluir también al menos un excipiente, diluyente o portador cosmética o farmacéuticamente aceptable.

La composición descrita en el presente documento puede incluir portadores y/o agentes auxiliares aceptables necesarios para la administración de la composición de la manera deseada. Entre los portadores y/o agentes auxiliares se incluyen excipientes, espesantes, diluyentes, disolventes, dispersantes o adyuvantes conocidos por el experto en la técnica. Los espesantes incluyen, pero no se limitan a, polímeros solubles en agua tales como aquellos seleccionados del grupo que consiste en celulosas modificadas, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa, dextranos, gelatinas, colágeno, polietilenglicol o polivinilpirrolidona. Los diluyentes y disolventes incluyen, pero no se limitan a, aquellos seleccionados del grupo que consiste en etanol, polietilenglicol, glicofurol, V-metil-2-pirrolidona, glicerol, propanodiol, polipropilenglicol, alcohol bencílico o dimetilsulfóxido. Los dispersantes incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos seleccionados del grupo que consiste en monoésteres de ácidos grasos de polioxietileno-sorbitano (Tween®, Emalex, Nikkol®, Hodag, Dacol o Liposorb®), monoésteres de ácidos grasos de sorbitano (Span®), 15-hidroxiestearato de polietilenglicol (Solutol® HS15), ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol (Crodet, Cithrol, Kessco®, Nikkol®, Mapeg®, Myrj, Tagat®, Aldo®, Capmul®, Glycerox, Lactomul® o Emerest®), ésteres de glicol-polioxietileno (Emulphor®), aceites de ricino polietoxilados (Cremophor®, Emalex, Eumulgin®, Nikkol® o Simusol®), ésteres de ácidos grasos de poliglycerol (Nikkol Decaglyn, Polymuls, Caprol®), éteres de polietilenglicol (Volpo o Brij®), poloxámero (Lutrol® o Pluronic®), fenilo éteres de polioxietileno (Triton® o Igepal®) o mezclas de los mismos. Preferiblemente, la composición cosmética o farmacéutica descrita en el presente documento contiene también uno o más excipientes aceptables tales como humectantes, tampones de pH, conservantes, agentes bactericidas y fungicidas, retardadores de la absorción, aceleradores de la absorción o cualquier otro excipiente conocido por el experto en la técnica.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden contener también una cantidad segura y efectiva de un agente anticelulítico. Según la presente divulgación, los agentes anticelulíticos son sustancias que i) presentan beta-estimulación (beta-agonistas adrenérgicos) para potenciar adicionalmente la lipólisis en los adipocitos dérmicos; ii) actúan como estimuladores de la síntesis de colágeno; iii) mejoran las condiciones de escasa vascularidad asociadas a las áreas celulíticas mediante una actividad vasocinética; o iv) ejercen actividades de agonista de adenilato ciclasa y/o anti-fosfodiesterasa para acelerar la reducción de depósitos de grasa ubicados en el área afectada por celulitis. Los agentes anticelulíticos adecuados para su uso con las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir, pero no se limitan a, compuestos de xantina (por ejemplo, cafeína, teofilina, teobromina y aminofilina), ascorbatos, triterpenoides tales como ácido asiático, fosfato de inositol y ácido fítico, nicotinatos, salicilatos incluyendo salicilato de metilo, y extractos de productos naturales tales como alcaloides y extractos de plantas que contienen flavonas. Los agentes anticelulíticos se emplean preferiblemente en una proporción de al menos el 0,05%, generalmente en una proporción de desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 20%, preferiblemente desde aproximadamente el 0,10% hasta aproximadamente el 10% en peso de la composición con el fin de maximizar la eficacia a un coste óptimo.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden contener también una cantidad segura y efectiva de un anestésico tópico. Los ejemplos de fármacos anestésicos tópicos adecuados para su inclusión en las composiciones descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, benzocaína, lidocaína, bupivacaína, clorprocaína, dibucaína, etidocaína, mepivacaína, tetracaína, diclonina, hexilcaína, procaína, cocaína, ketamina, pramoxina, fenol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una realización de la presente divulgación, la cantidad de anestésicos tópicos en las composiciones oscila entre aproximadamente el 0,001% y aproximadamente el 10%, tal como entre aproximadamente el 0,01% y aproximadamente el 5%, tal como entre aproximadamente el 0,05% y aproximadamente el 2% en peso, basado en el peso total de la composición.

Uno o más compuestos bronceadores pueden incluirse en las composiciones descritas en el presente documento. Cuando están presentes, las composiciones pueden contener desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 20%, o desde aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 7%, o desde aproximadamente el 3% hasta aproximadamente el 6%, en peso de la composición, de dihidroxiacetona como compuesto bronceador artificial. Los compuestos bronceadores a modo de ejemplo adecuados para su uso con las presentes composiciones incluyen dihidroxiacetona (y derivados y análogos de la misma), que se conoce también como DHA o 1,3-dihidroxi-2-propanona, así como otros compuestos autobronceadores. Este material está representado mediante la fórmula química C₃H₆O₃, y puede existir como mezcla de monómeros y dímeros, predominando los dímeros en el estado cristalino sólido. Tras el calentamiento o la fusión, los dímeros se rompen para dar los monómeros. Esta conversión de la forma dimérica a la forma monomérica se produce también en disolución acuosa. Se sabe también que la dihidroxiacetona es más estable a valores de pH ácidos.

Uno o más agentes de aclaramiento de la piel pueden incluirse en las composiciones descritas en el presente documento. Cuando se usan, las composiciones pueden contener desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 10%, o desde aproximadamente el 0,2% hasta aproximadamente el 5%, o desde

aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 2%, en peso de la composición, de un agente de aclaramiento de la piel. Los agentes de aclaramiento de la piel adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido kójico, arbutina, ácido ascórbico y derivados del mismo (por ejemplo, ascorbifosfato de magnesio o ascorbifosfato de sodio), y extractos (por ejemplo, extracto de mora, extracto de placenta). Los agentes de

Uno o más compuestos calmantes de la piel y de curación de la piel pueden incluirse en las composiciones descritas en el presente documento. Los compuestos calmantes de la piel y de curación de la piel adecuados para su uso en el presente documento incluyen derivados de ácido pantenico (incluyendo pantenol, dexpantenol, etilpantenol), aloe vera, alantoína, bisabolol y glicirricinato de dipotasio. Una cantidad segura y efectiva de un compuesto calmante de la piel o de curación de la piel puede añadirse a la presente composición, por ejemplo, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 30%, o desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 20%, o desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 10%, en peso de la composición formada.

Uno o más compuestos antimicrobianos y/o antifúngicos pueden incluirse en las composiciones descritas en el presente documento. Tales compuestos son capaces de destruir microbios, prevenir el desarrollo de microbios o prevenir la acción patógena de microbios. Una cantidad segura y efectiva de un compuesto antimicrobiano o antifúngico puede añadirse a las presentes composiciones, por ejemplo, desde aproximadamente el 0,001% hasta aproximadamente el 10%, o desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 5%, o desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 2%, en peso de la composición formulada.

Los ejemplos de compuestos antimicrobianos y antifúngicos adecuados para su uso con las composiciones descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, fármacos de β -lactama, fármacos de quinolona, ciprofloxacina, norfloxacina, tetraciclina, eritromicina, amikacina, 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenil éter, 3,4,4'-triclorobanilida, fenoxietanol, fenoxipropanol, fenoxiisopropanol, doxiciclina, capreomicina, clorhexidina, clortetraciclina, oxitetraciclina, clindamicina, etambutol, isetionato de hexamidina, metronidazol, pentamidina, gentamicina, kanamicina, lineomicina, metaciclina, metenamina, minociclina, neomicina, netihnicina, paromomicina, estreptomycin, tobramicina, miconazol, hidrocloreuro de tetraciclina, eritromicina, cinc eritromicina, estolato de eritromicina, estearato de eritromicina, sulfato de amikacina, hidrocloreuro de doxiciclina, sulfato de capreomicina, gluconato de clorhexidina, hidrocloreuro de clorhexidina, hidrocloreuro de clortetraciclina, hidrocloreuro de oxitetraciclina, hidrocloreuro de clindamicina, hidrocloreuro de etambutol, hidrocloreuro de metronidazol, hidrocloreuro de pentamidina, sulfato de gentamicina, sulfato de kanamicina, hidrocloreuro de lineomicina, hidrocloreuro de metaciclina, hipurato de metenamina, mandelato de metenamina, hidrocloreuro de minociclina, sulfato de neomicina, sulfato de netilmicina, sulfato de paromomicina, sulfato de estreptomycin, sulfato de tobramicina, hidrocloreuro de miconazol, ketaconazol, hidrocloreuro de amantadina, sulfato de amantadina, octopirox, paraclorometaxilenol, nistatina, tolnaftato, cinc piritiona y clotrimazol.

Los ejemplos de particular compuestos útiles en el presente documento incluyen aquellos seleccionados de peróxido de benzoílo, ácido 3-hidroxibenzoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido 2-hidroxibutanoico, ácido 2-hidroxipentanoico, ácido 2-hidroxihexanoico, ácido cis-retinoico, ácido trans-retinoico, retinol, ácido fítico, N-acetil-L-cisteína, ácido lipoico, ácido azelaico, ácido araquidónico, benzoilperóxido, tetraciclina, ibuprofeno, naproxeno, hidrocortisona, acetaminofeno, resorcinol, fenoxietanol, fenoxipropanol, fenoxiisopropanol, 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenil éter, 3,4,4'-triclorocarbanilida, octopirox, hidrocloreuro de lidocaína, clotrimazol, miconazol, ketoconazol, sulfato de neocicina y mezclas de los mismos.

Uno o más compuestos protectores solares pueden incluirse en las composiciones descritas en el presente documento. Tal como se usa en el presente documento, "compuesto protector solar" incluye tanto agentes protectores solares como bloqueadores solares físicos. Los compuestos protectores solares adecuados pueden ser o bien orgánicos o bien inorgánicos, y preferiblemente son compuestos GRAS.

Los protectores solares inorgánicos útiles en el presente documento incluyen los siguientes óxidos metálicos; dióxido de titanio que tiene un tamaño de partícula primaria promedio de desde aproximadamente 15 nm hasta aproximadamente 100 nm, óxido de cinc que tiene un tamaño de partícula primaria promedio de desde aproximadamente 15 nm hasta aproximadamente 150 nm, óxido de circonio que tiene un tamaño de partícula primaria promedio de desde aproximadamente 15 nm hasta aproximadamente 150 nm, óxido de hierro que tiene un tamaño de partícula primaria promedio de desde aproximadamente 15 nm hasta aproximadamente 500 nm, y mezclas de los mismos. Cuando se usan en el presente documento, los protectores solares inorgánicos pueden estar presentes en la cantidad de desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 20%, o desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 10%, o desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 5%, en peso de la composición.

Una amplia variedad de compuestos protectores solares orgánicos convencionales son adecuados para su uso en el presente documento. En "The Handbook of Cosmetic Science and Technology, 3rd Edition" [Marc Paye,

H.I. Maibach, & A.O. Barel, eds.; 2009, que se incorpora en el presente documento mediante referencia en su totalidad], se dan a conocer numerosos compuestos adecuados para su uso como compuestos protectores solares en las composiciones de la presente divulgación, incluyendo, pero sin limitarse a, ácido p-aminobenzoico, sus sales y sus derivados (ésteres etílico, isobutílico, glicerílico; ácido p-dimetilaminobenzoico); antranilatos (es decir, o-amino-benzoatos; ésteres metílico, mentílico, fenílico, bencílico, feniletílico, linalílico, terpinílico y ciclohexenílico); ésteres de salicilato (ésteres amílico, fenílico, octílico, bencílico, mentílico, glicerílico y de di-propilenglicol); derivados de ácido cinámico (ésteres mentílico y bencílico, a-fenilcinamonitrilo; piruvato de butilcinamoilo); derivados de ácido dihidroxicinámico (umbeliferona, metilumbeliferona, metilacetoumbeliferona); derivados de ácido trihidroxicinámico (esculetina, metilesculetina, dafnetina y los glucósidos, esculina y dafnina); hidrocarburos (difenilbutadieno, estilbeno); dibenzalacetona y benzalacetofenona; naftolsulfonatos (sales de sodio de ácidos 2-naftol-3,6-disulfónico y de 2-naftol-6,8-disulfónico); ácido dihidroxinaftoico y sus sales; o- y p-hidroxibifenildisulfonatos; derivados de cumarina (7-hidroxi, 7-metil, 3-fenil); diazoles (2-acetil-3-bromoindazol, fenilbenzoxazol, metilnaftoxazol, diversos arilbenzotiazoles); sales de quinina (bisulfato, sulfato, cloruro, oleato y tanato); derivados de quinolina (sales de 8-hidroxiquinolina, 2-fenilquinolina); benzofenonas hidroxi- o metoxisustituidas; ácidos úrico y violúrico; ácido tánico y sus derivados (por ejemplo, hexaetil éter); (butilcarboto) (6-propilpiperonil) éter; hidroquinona; benzofenonas (oxibenceno, sulisobenzona, dioxibenzona, benzorresorcinol, 2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona, 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxibenzofenona, octabenzona; 4-isopropildibenzoilmetano; butilmetoxidibenzoilmetano; etocrileno; octocrileno; [3-(4'-metilbencilidenebornan-2-ona), ácido tereftalilidendicanforsulfónico y 4-isopropildi-benzoilmetano.

Los compuestos deseables adecuados para su uso en las composiciones de la presente divulgación incluyen, pero no se limitan a, 2-etilhexil-p-metoxicinamato (disponible comercialmente como PARSOL MCX), 4,4'-t-butilmetoxidibenzoil-metano (disponible comercialmente como PARSOL 1789), 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, ácido octildimetil-p-aminobenzoico, digaloltrioleato, 2,2-dihidroxi-4-metoxibenzofenona, etil-4-(bis(hidroxi-propil))aminobenzoato, 2-etilhexil-2-ciano-3,3-difenilacrilato, 2-etilhexil-salicilato, gliceril-p-aminobenzoato, 3,3,5-trimetilciclohexilsalicilato, metilantranilato, ácido p-dimetil-aminobenzoico o aminobenzoato, 2-etilhexil-p-dimetil-amino-benzoato, ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico, ácido 2-(p-dimetilaminofenil)-5-sulfónico-benzoxazoico, octocrileno y mezclas de estos compuestos.

En algunas realizaciones, los compuestos protectores solares orgánicos usados en las composiciones descritas en el presente documento son 2-etilhexil-p-metoxicinamato, butilmetoxidibenzoil-metano, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico, ácido octildimetil-p-aminobenzoico, octocrileno y mezclas de los mismos.

Compuestos protectores solares útiles se describen también por Gonzalez, *et al.* [G. Ital. Dermatol. Venereol., vol. 145(4), págs. 515-523 (2010)], así como otros compuestos protectores solares conocidos en la técnica. Los agentes protectores solares que son particularmente deseables según al menos un aspecto de la presente divulgación incluyen aquellos que tienen, en una única molécula, dos restos cromóforos distintos que presentan diferentes espectros de absorción de radiación ultravioleta. Uno de los restos cromóforos absorbe predominantemente en el rango de radiación UVB y el otro absorbe fuertemente en el rango de radiación UVA. Miembros deseables de esta clase de agentes protectores solares son éster del ácido 4-N,N-(2-etilhexil)-metilaminobenzoico de 2,4-dihidroxibenzofenona; éster del ácido N,N-di-(2-etilhexil)-4-aminobenzoico con 4-hidroxidibenzoilmetano; éster del ácido 4-N,N-(2-etilhexil)metilaminobenzoico con 4-hidroxidibenzoilmetano; éster del ácido 4-N,N-(2-etilhexil)metilaminobenzoico de 2-hidroxi-4-(2-hidroxietoxi)benzofenona; éster del ácido 4-N,N-(2-etilhexil)-metilaminobenzoico de 4-(2-hidroxietoxi)dibenzoilmetano; éster del ácido N,N-di-(2-etilhexil)-4-aminobenzoico de 2-hidroxi-4-(2-hidroxietoxi)benzofenona; y éster del ácido N,N-di-(2-etilhexil)-4-aminobenzoico de 4-(2-hidroxietoxi)dibenzoilmetano y mezclas de los mismos. Otros compuestos protectores solares deseables incluyen 4,4'-t-butilmetoxidibenzoil-metano, 2-etilhexil-p-metoxicinamato, ácido fenilbencimidazolsulfónico y octocrileno.

Puede usarse una cantidad segura y efectiva del compuesto protector solar orgánico, normalmente desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 20%, más normalmente desde aproximadamente el 2% hasta aproximadamente el 10% en peso de la composición. Las cantidades exactas variarán dependiendo del protector solar o los protectores solares elegidos y el factor de protección solar (SPF) deseado.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden contener un material particulado, por ejemplo, un óxido metálico, inorgánico. Estos materiales particulados pueden estar recubiertos o no recubiertos, cargados o no cargados. Materiales particulados cargados se dan a conocer, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 5.997.887, concedida a Ha, *et al.* Los materiales particulados adecuados para su uso con las composiciones descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, oxiclورو de bismuto, óxido de hierro, mica, mica tratada con sulfato de bario y TiO₂, sílice, nailon, polietileno, talco, estireno, polipropileno, copolímero de etileno/ácido acrílico, sericita, dióxido de titanio, oxiclورو de bismuto, óxido de hierro, óxido de aluminio, resina de silicona, sulfato de bario, carbonato de calcio, acetato de celulosa, poli(metacrilato de metilo) y mezclas de los mismos. Los materiales particulados inorgánicos adecuados para su uso en el presente documento incluyen también óxidos de metal en los que los metales son de la serie de

metales de transición de la tabla periódica de elementos, incluyendo, pero sin limitarse a, TiO_2 , ZnO o ZrO_2 , todos los cuales están disponibles comercialmente de un número de fuentes. Un ejemplo de un material particulado adecuado contiene el material disponible de U.S. Cosmetics (por ejemplo, la serie TRONOX® TiO_2 , tal como TRONOX® CR-837, un TiO_2 de rutilo). Los materiales particulados pueden estar presentes en las composiciones dadas a conocer en el presente documento en niveles que oscilan entre aproximadamente el 0,01% y aproximadamente el 2%, o entre aproximadamente el 0,05% y aproximadamente el 1,5%, o entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 1%, en peso de la composición.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden contener un agente acondicionador seleccionado de humectantes, hidratantes o acondicionadores de la piel. Pueden emplearse una variedad de estos materiales y cada uno puede estar presente a un nivel de desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 20%, más preferiblemente desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 10% y todavía más preferiblemente desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 7% en peso de la composición. Estos materiales incluyen, pero no se limitan a, guanidina; urea; ácido glicólico y sales de glicolato (por ejemplo, amonio y alquilamonio cuaternario); ácido láctico y sales de lactato (por ejemplo, amonio y alquilamonio cuaternario); aloe vera en cualquiera de su variedad de formas (por ejemplo, gel de aloe vera); polihidroalcoholes tales como sorbitol, manitol, xilitol, eritritol, glicerol, hexanotriol, butanotriol, propilenglicol, butilenglicol, hexilenglicol y similares; polietilenglicoles; azúcares (por ejemplo, melibiosa) y almidones; derivados de azúcar y de almidón (por ejemplo, glucosa alcoxilada, fucosa, glucosamina); ácido hialurónico; lactamida-monoetanolamina; acetamida-monoetanolamina; pantenol; alantoína; y mezclas de los mismos. También son útiles en el presente documento los glicerol propoxilados.

También son útiles como agentes acondicionadores diversos monoésteres y poliésteres $\text{C}_1\text{-C}_{30}$ de azúcares y materiales relacionados. Estos ésteres se derivan de un resto azúcar o poliol y uno o más restos ácido carboxílico.

Los agentes acondicionadores deseables para su uso con la presente composición se seleccionan de urea, guanidina, poliéster de sacarosa, pantenol, dexpanenol, alantoína y combinaciones de los mismos.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden contener uno o más agentes espesantes, en una cantidad que oscila entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 5%, o entre aproximadamente el 0,1% y aproximadamente el 4%, o entre aproximadamente el 0,25% y aproximadamente el 3%, en peso de la composición. Las clases no limitantes de agentes espesantes adecuados para su uso con las presentes composiciones incluyen, pero no se limitan a, aquellos seleccionados del grupo que consiste en polímeros de ácido carboxílico, polímeros de poliacrilato reticulados, polímeros de poliacrilamida, polisacáridos y gomas, así como combinaciones de los mismos.

a) Polímeros de ácido carboxílico

Estos polímeros son compuestos reticulados que contienen uno o más monómeros derivados de ácido acrílico, ácidos acrílicos sustituidos, y sales y ésteres de estos ácidos acrílicos y los ácidos acrílicos sustituidos, conteniendo el agente de reticulación dos o más dobles enlaces carbono-carbono y derivándose de un alcohol polihídrico. Polímeros útiles en las composiciones descritas en el presente documento se describen de manera más completa en la patente estadounidense n.º 5.087.445, concedida a Haffey, *et al.*, y en el CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, Eleventh Edition, 2006 (vols. 1 - 4).

Los ejemplos de polímeros de ácido carboxílico disponibles comercialmente útiles en el presente documento incluyen los carbómeros, que son homopolímeros de ácido acrílico reticulado con alil éteres de sacarosa o pentaeritritol. Los carbómeros están disponibles como la serie CARBOPOL™ 900 de B.F. Goodrich (por ejemplo, CARBOPOL™). Además, otros agentes poliméricos de ácido carboxílico adecuados incluyen copolímeros de acrilatos de alquilo C-10-30 con uno o más monómeros de ácido acrílico, ácido metacrílico o uno de sus ésteres de cadena corta (es decir, d. 4 alcohol), siendo el agente de reticulación un alil éter de sacarosa o pentaeritritol. Estos copolímeros se conocen como polímeros cruzados de acrilatos/acrilato de alquilo C1-30 y están disponibles comercialmente como Carbopol™ 1342, Carbopol™ 1382, Pemulen TR-1 y Pemulen TR-2, disponibles de B.F. Goodrich. En otras palabras, ejemplos de espesantes poliméricos de ácido carboxílico útiles en el presente documento son aquellos seleccionados de carbómeros, polímeros cruzados de acrilatos/acrilato de alquilo C1-C30 y mezclas de los mismos.

b) Polímeros de poliacrilato reticulados

Las composiciones descritas en el presente documento pueden contener opcionalmente polímeros de poliacrilato reticulados útiles como espesantes o agentes gelificantes que incluyen polímeros tanto catiónicos como no iónicos, prefiriéndose generalmente los catiónicos. Los ejemplos de polímeros de poliacrilato no iónicos reticulados y polímeros de poliacrilato catiónicos reticulados útiles incluyen aquellos descritos en la patente estadounidense n.º 5.100.660, concedida a Hawe *et al.*

c) Polímeros de poliacrilamida

Las composiciones descritas en el presente documento pueden contener opcionalmente polímeros de poliacrilamida, especialmente polímeros de poliacrilamida no iónicos que incluyen polímeros ramificados o no ramificados sustituidos. Más preferido entre estos polímeros de poliacrilamida es el polímero no iónico que recibe la designación CTFA poliacrilamida e isoparafina y laureth-7, disponible bajo el nombre comercial SEPIGEL™ 305, disponible de la Seppic Corporation (Fairfield, N.J.).

Otros polímeros de poliacrilamida útiles en el presente documento incluyen copolímeros de múltiples bloques de acrilamidas y acrilamidas sustituidas con ácidos acrílicos y ácidos acrílicos sustituidos. Los ejemplos disponibles comercialmente de estos copolímeros de múltiples bloques incluyen Hypan SR150H, SS500V, SS500W, SSSAIOOH, e Hypan SS201 disponibles de Lipo Chemicals, Inc., (Patterson, N.J.).

d) Polisacáridos

Una amplia variedad de polisacáridos son útiles en el presente documento. "Polisacáridos" hace referencia a agentes gelificantes que contienen una estructura principal de unidades de azúcar (es decir, carbohidrato) de repetición. Los ejemplos no limitativos de agentes gelificantes polisacáridos incluyen aquellos seleccionados de celulosa, carboximetilhidroxietilcelulosa, acetato-propionato-carboxilato de celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, celulosa microcristalina, sulfato de celulosa sódica y mezclas de las mismas. También son útiles en el presente documento las celulosas sustituidas con alquilo. En estos polímeros, los grupos hidroxilo del polímero de celulosa están hidroxialquilados (preferiblemente hidroxietilados o hidroxipropilados) para formar una celulosa hidroxialquilada que se modifica entonces adicionalmente con un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada C10-C30 a través de un enlace éter. Normalmente estos polímeros son éteres de alcoholes de cadena lineal o ramificada C10-C30 con hidroxialquilcelulosas. Los ejemplos de grupos alquilo útiles en el presente documento incluyen aquellos seleccionados de estearilo, isoestearilo, laurilo, miristilo, cetilo, isocetilo, cocoilo (es decir grupos alquilo derivados de los alcoholes de aceite de coco), palmitilo, oleilo, linoleilo, linolenilo, ricinoleilo, behenilo y mezclas de los mismos. Se prefiere entre los éteres de alquilhidroxialquilcelulosa el material que recibe la designación CTFA cetilhidroxietilcelulosa, que es el éter de alcohol cetílico e hidroxietilcelulosa. Esta material está disponible bajo el nombre comercial NATROSOL™ CS Plus de Aqualon Corporation (Wilmington, Del.).

Otros polisacáridos útiles incluyen escleroglucanos que son una cadena lineal de unidades glucosa con enlace (1 →3) con una glucosa con enlace (1 →6) cada tres unidades, un ejemplo disponible comercialmente de los cuales es CLEAROGEL™ CS1 1 de Michel Mercier Products Inc. (Mountainside, N.J.).

Otros agentes espesantes y gelificantes útiles en el presente documento incluyen materiales que se derivan principalmente de fuentes naturales. Los ejemplos no limitativos de estas gomas de agente gelificante incluyen goma arábica, agar, algina, ácido alginico, alginato de amonio, amilopectina, alginato de calcio, carragenano cálcico, carnitina, carragenano, dextrina, gelatina, goma gellan, goma guar, cloruro de hidroxipropiltrimonio guar, hectorita, ácido hialurónico, sílice hidratada, hidroxipropilquitosano, hidroxipropilguar, goma karaya, algas, goma garrofin, goma natto, alginato de potasio, carragenano potásico, alginato de propilenglicol, goma de esclerocia, carboximetildextrano sódico, carragenano sódico, goma tragacanto, goma xantana y mezclas de los mismos. Por tanto, las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir agentes espesantes deseables tales como polímeros de ácido carboxílico, polímeros de poliacrilato reticulados, polímeros de poliacrilamida y mezclas de los mismos, más preferiblemente seleccionados de polímeros de ácido carboxílico, polímeros de poliacrilamida y mezclas de los mismos.

Cuando sea necesario, las composiciones incluyen además agua suficiente para proporcionar el peso restante de la composición. Puede emplearse agua desionizada o destilada.

Agentes inorgánicos con o sin modificaciones orgánicas pueden formar parte de las composiciones dadas a conocer en el presente documento. La cantidad total de estos agentes en la composición está en el intervalo de desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 5% en peso de la composición. El agente inorgánico comprende preferiblemente al menos una arcilla de esmectita. Preferiblemente, al menos el 20% en peso del agente inorgánico es una arcilla de esmectita, más preferiblemente al menos el 30%, incluso más preferiblemente al menos el 40% y de manera óptima al menos el 50% en peso del agente inorgánico es una arcilla de esmectita.

Preferiblemente la arcilla de esmectita se elige del grupo que consiste en: silicatos de aluminio, tales como las montmorillonitas (bentonitas, hectoritas y derivados de las mismas); silicatos de magnesio-aluminio purificados (disponibles comercialmente como VEEGUM™ en diversas calidades); silicatos de sodio-magnesio purificados (disponibles comercialmente como LAPONITE™ en diversas calidades); esmectitas modificadas orgánicamente incluyendo tetraalquil y/o trialquilamonioesmectitas (arcillas de montmorillonita modificadas

orgánicamente) tal como bentonita de cuaternio-18, hectorita de cuaternio-18, bentonita de estearalconio y hectorita de estearalconio; y mezclas de las mismas.

5 Las montmorillonitas representan minerales de arcilla, que pertenecen a las esmectitas dioctaédricas, y son materiales que se hinchan en agua pero no se vuelven plásticos. Los paquetes de capas en la estructura de 3 capas de las montmorillonitas pueden hincharse como resultado de la incorporación reversible de agua (en una cantidad de 2-7 veces) y otras sustancias, tales como, por ejemplo, alcoholes, glicoles, piridina, cc-picolina, compuestos de amonio, iones de hidroxialuminosilicato, etc.

10 Dado que la montmorillonita tiene una gran capacidad para el intercambio iónico, el aluminio puede reemplazarse por Mg, Fe(II), Fe(III), Zn, Pb, Cr, Cu y otros. La carga negativa resultantes de las capas octaédricas se equilibra mediante cationes, en particular Na⁺ (montmorillonita sódica) y Ca²⁺ (montmorillonita cálcica) en posiciones intercapa.

15 La organofilización de la montmorillonita o de bentonitas (intercambio de los cationes intercapa por iones alquilamonio cuaternarios) produce productos (bentonas), que son también útiles en el presente documento.

20 El resto del agente inorgánico puede seleccionarse individualmente o como mezclas de los siguientes: sílices, silicatos, sílices coloidales, pigmentos de silicato en los que los grupos -OH (hidroxi) libres en la superficie de las partículas se han modificado orgánicamente (de manera completa o parcial), creta, talco, caolín, tierra de batán, poliácrlato sódico, silicato de magnesio-aluminio modificado químicamente, silicato de aluminio hidratado, óxido de cinc, óxido de titanio y mezclas de los mismos.

25 La composición puede proporcionarse en una sustancia o portador que facilita la penetración y/o incluye un mecanismo de liberación controlada. Los ejemplos de mecanismos de liberación controlada incluyen microesponjas, microesferas, liposomas, microcápsulas, polímeros, geles, gomas hidrófilas y/u otros sistemas de administración de fármacos coloidales. Por tanto, una composición cosmética de la divulgación puede incluir uno o más de: microesponjas, microesferas (por ejemplo, micelas) y/o liposomas.

30 Por ejemplo, la composición puede incluir un mecanismo de liberación controlada tal como una microesponja. Las microesponjas son esponjas esféricas porosas, microscópicas. Generalmente, las microesponjas son microesferas porosas que tienen una infinidad de huecos interconectados de un intervalo de tamaño de partícula de 5-300 µm. Dependiendo del tamaño, la longitud de poros total puede oscilar hasta 10 ft y el volumen de poros puede oscilar hasta 1 ml/g. Una microesponja adecuada de la divulgación tiene la capacidad de atrapar un compuesto a base de prostaglandina y/u otro compuesto cosméticamente adecuado, tal como un emoliente, tensioactivo, aceites esenciales, protector solar y antiinfeccioso, etc. y puede usarse con el compuesto a base de prostaglandina de la divulgación como sistema portador tópico. Los compuestos a base de prostaglandina de la divulgación pueden incorporarse a una microesponja y formularse para dar cremas, lociones, bálsamos y polvos. Otras formas de microesferas pueden incorporarse a las presentes formulaciones de la divulgación, tales como aquellas formadas a partir de lípidos, normalmente lípidos cargados, tales como fosfolípidos.

45 Además, la composición puede incluir un mecanismo de liberación controlada tal como una microesfera o micela. Las micelas están compuestas de moléculas de tensioactivo que están dispuestas de modo que sus grupos de cabeza polares formen una envuelta esférica externa, mientras que las cadenas hidrocarbonadas, hidrófobas, están orientadas hacia el centro de la esfera, formando un núcleo. Las micelas se forman en una disolución acuosa que contiene tensioactivo a una concentración suficientemente alta de modo que resulten de manera natural micelas. Los tensioactivos útiles para formar micelas pueden incluir laurato de potasio, octanosulfonato de sodio, decanosulfonato de sodio, dodecanosulfonato de sodio, laurilsulfato de sodio, docusato de sodio, bromuro de deciltrimetilamonio, bromuro de dodeciltrimetilamonio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, cloruro de dodecilamonio, polioxil-8-dodecil éter, polioxil-12-dodecil éter, nonoxinol 10 y nonoxinol 30.

55 Adicionalmente, la composición puede incluir y/o usarse en combinación con un mecanismo de liberación controlada tal como un liposoma. Los liposomas son vesículas que tienen una pared lipídica que comprende una bicapa lipídica. Las preparaciones liposomales para su uso en la presente divulgación incluyen preparaciones catiónicas (cargadas positivamente), aniónicas (cargadas negativamente) y neutras. Los liposomas catiónicos están fácilmente disponibles. Por ejemplo, liposomas de N-[1-2,3-dioleiloxi]propil]-N,N,N-trietilamonio están disponibles comercialmente. Los liposomas aniónicos y neutros también están disponibles comercial y fácilmente, o pueden prepararse fácilmente usando materiales fácilmente disponibles. Tales materiales pueden incluir fosfatidilcolina, colesterol, fosfatidiletanolamina, dioleoilfosfatidilcolina, dioleoilfosfatidilglicerol, dioleoilfosfatidietanolamina, entre otros. Estos materiales pueden mezclarse con N-[1-2,3-dioleiloxi]propil]-N,N,N-trietilamonio (DOTMA) en relaciones apropiadas. Métodos para elaborar liposomas usando estos materiales se conocen ampliamente en la técnica.

65

Las composiciones cosméticas de la presente divulgación pueden contener también agentes que calman o acondicionan la piel y el cabello ("agentes acondicionadores"). Un agente de este tipo es pantenol, un agente hidratante pro-vitamina, tal como vitamina E. El pantenol puede incorporarse a las formulaciones cosméticas de la divulgación y puede promover la penetración del compuesto a base de prostaglandinas en la piel y el

5 cabello. Los derivados de pantenol (por ejemplo, etilpantenol) también se usan en las composiciones de la divulgación así como agentes tales como aloe vera, ácido pantoténico y sus derivados, alantoína, bisabolol y glicirricinato de dipotasio. Por ejemplo, un agente acondicionador del cabello puede ser una proteína de trigo hidrolizada, que puede incluirse para mejorar las resiliencia del cabello y dar cuerpo penetrando en el tallo del

10 cabello para reparar un daño y se proporciona en una cantidad de desde el 5 hasta el 25% en peso.

Otros agentes acondicionadores/calmanes del cabello y de la piel pueden incluirse también en las composiciones objeto. Por ejemplo, pueden incluirse uno o más agentes antimicrobianos en la composición, por ejemplo, filtrado de fermento de leuconostoc/raíz de rábano. Si se desea, puede incluirse un estabilizador de pH tal como trietanolamina en la composición, así como antioxidantes, tales como palmitato de ascorbilo, acetato de tocoferilo, L-carnosina, carotenoides, coenzima Q10, vitamina A, B, C, D y/o E, extracto de té verde, selenio o cinc; o un agente hidratante tal como hialuronato de sodio; o un quelante, tal como etilendiamina, porfina, EDTA (tetraacetato de etilendiamina), DMSO, DMSO₂ (MSM), fitato de sodio, DTPA (ácido dietilenotriaminopentaacético) o NTA ACID (ácidos nitrilotriacéticos).

15

Otros componentes menores pueden incorporarse también a las composiciones cosméticas. Estos ingredientes pueden incluir agentes colorantes, opacificantes y perfumes. Las cantidades de estos otros componentes menores pueden oscilar en cualquier punto entre el 0,001% o menos y el 20% o más en peso de la composición. La forma de la composición puede variar dependiendo del uso de la composición. La composición puede estar en una forma sólida o líquida.

20

Composiciones orales

25

Algunas realizaciones se refieren a una composición oral que contiene silimarina o componentes de silimarina y sulfoalquileterciclodextrina descrita en el presente documento. La composición oral puede estar en cualquiera de las formas de dosificación que se usan generalmente para suplementos dietéticos tales como líquidos, geles, polvos, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas, gel, tapones, aditivos alimentarios, gotas, bebidas, pastillas, pastillas para chupar, enjuagues, pastas, gomas y geles blandos.

30

Las composiciones de suplemento dietético descritas en el presente documento pueden contener también aditivos, tales como agua, alcoholes, aceites (minerales, vegetales, animales y sintéticos), glicoles, colorantes, conservantes, emulsionantes, agentes gelificantes, gomas, ésteres, hormonas, esteroides, antioxidantes, siliconas, polímeros, fragancias, aromas, protectores solares, otros principios activos, ácidos, bases, tampones, vitaminas, minerales, sales, polioles, proteínas y sus derivados, aceites esenciales, otras enzimas, coenzimas y extractos, tensioactivos, aniónicos, no iónicos, iónicos, ceras, lípidos, estabilizadores, celulosas, glicanos, aminas, solubilizantes, espesantes, azúcares y derivados de azúcar, ceramidas, edulcorantes y similares.

35

40

Los portadores opcionales adecuados incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, ácidos grasos, ésteres y sales de los mismos, que pueden derivarse de cualquier fuente, incluyendo, sin limitación, aceites naturales o sintéticos, grasas, ceras o combinaciones de los mismos. Además, los ácidos grasos pueden derivarse, sin limitación, de aceites no hidrogenados, aceites parcialmente hidrogenados, aceites completamente hidrogenados o combinaciones de los mismos. Las fuentes de modo de ejemplo no limitantes de ácidos grasos (sus ésteres y sales) incluyen aceite de semillas, aceite de pescado o marino, aceite de colza, aceite vegetal, aceite de cártamo, aceite de girasol, aceite de semilla de berro, aceite de semilla de mostaza, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de salvado de arroz, aceite de nuez babasú, aceite de palma, aceite de colza con bajo contenido erúico, aceite de pepita de palma, aceite de altramuz, aceite de coco, aceite de linaza, aceite de onagra, jojoba, aceite de germen de trigo, sebo, sebo de ternera, mantequilla, grasa de pollo, manteca de cerdo, grasa butírica láctea, manteca de karité o combinaciones de los mismos.

45

50

Las fuentes de aceite de pesado o marino a modo de ejemplo no limitantes específicas incluyen aceite de marisco, aceite de atún, aceite de caballa, aceite de salmón, lacha, anchoa, arenque, trucha, sardinas o combinaciones de los mismos. En particular, la fuente de los ácidos grasos es aceite de pescado o marino (DHA o EPA), aceite de soja o aceite de linaza. Alternativamente o en combinación con uno de los portadores identificados anteriormente, puede usarse cera de abejas como portador adecuado, así como agentes de suspensión tal como sílice (dióxido de silicio).

55

60

Las formulaciones descritas en el presente documento pueden incluir además diversos ingredientes para ayudar a estabilizar, o ayudar a promover la biodisponibilidad de los componentes de las composiciones beneficiosas o servir como nutrientes adicionales para la dieta de un individuo. Los aditivos adecuados pueden incluir vitaminas y minerales biológicamente aceptables. Los ejemplos no limitativos de vitaminas incluyen vitamina A, vitaminas B, vitamina C, vitamina D, vitamina E, vitamina K y ácido fólico. Los ejemplos no limitativos

65

de minerales incluyen hierro, calcio, magnesio, potasio, cobre, cromo, cinc, molibdeno, yodo, boro, selenio, manganeso, derivados de los mismos o combinaciones de los mismos. Estas vitaminas y minerales pueden ser de cualquier fuente o combinación de fuentes, sin limitación. Las vitaminas B a modo de ejemplo no limitantes incluyen, sin limitación, tiamina, niacinamida, piridoxina, riboflavina, cianocobalamina, biotina, ácido pantoténico o combinaciones de los mismos.

La(s) vitamina(s), si está(n) presente(s), está(n) presente(s) en la composición descrita en el presente documento en una cantidad que oscila entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 500 mg. Más particularmente, la(s) vitamina(s) está(n) presente(s) en una cantidad que oscila entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 400 mg. Incluso más específicamente, la(s) vitamina(s) está(n) presente(s) desde aproximadamente 250 mg hasta aproximadamente 400 mg. Lo más específicamente, la(s) vitamina(s) está(n) presente(s) en una cantidad que oscila entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 50 mg. Por ejemplo, las vitaminas B se incorporan habitualmente en el intervalo de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 10 miligramos, es decir desde aproximadamente 3 microgramos hasta aproximadamente 50 microgramos de B12. El ácido fólico, por ejemplo, se incorpora generalmente en un intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 400 microgramos, la biotina se incorpora generalmente en un intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 700 microgramos y la cianocobalamina se incorpora en un intervalo de aproximadamente 3 microgramos a aproximadamente 50 microgramos.

El/Los mineral(es), si está(n) presente(s), está(n) presente(s) en la composición descrita en el presente documento en una cantidad que oscila entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 1000 mg. Más particularmente, el/los mineral(es) está(n) presente(s) en la composición oscilando entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 500 mg. Incluso más particularmente, el/los mineral(es) está(n) presente(s) en la composición en una cantidad que oscila entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 600 mg.

Pueden incorporarse diversos aditivos a las presentes composiciones. Los aditivos opcionales de la presente composición incluyen, sin limitación, ácido hialurónico, fosfolípidos, almidones, azúcares, grasas, antioxidantes, aminoácidos, proteínas, aromatizantes, agentes colorantes, almidón/almidones hidrolizado(s) y derivados de los mismos o combinaciones de los mismos.

Tal como se usa en el presente documento, el término "fosfolípido" se reconoce en la técnica y se refiere a fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, fosfatidilserina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, así como ácidos fosfatídicos, ceramidas, cerebrosidos, esfingomielinas y cardiolipinas.

Algunas realizaciones incluyen composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de los estados descritos anteriormente. Pueden usarse técnicas de formulación farmacéutica estándar, tales como aquellas dadas a conocer en Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005).

Pueden usarse diversas formas de dosificación orales, incluyendo formas sólidas tales como comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Los comprimidos pueden comprimirse, triturarse para dar comprimidos, estar recubiertos de manera entérica, recubiertos con azúcar, recubierto con película o comprimirse de manera múltiple, conteniendo aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, agentes que inducen el flujo y agentes de fusión adecuados. Las formas de dosificación orales líquidas incluyen disoluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, disoluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes, y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes, conteniendo disolventes, conservantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, agentes de fusión, agentes colorantes y agentes aromatizantes adecuados. A menudo la formulación incluirá un portador aceptable, tal como un aceite, u otro agente de suspensión o emulsionante.

Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de formas de dosificación unitarias para administración peroral se conocen ampliamente en la técnica. Los comprimidos comprenden normalmente adyuvantes farmacéuticamente compatibles convencionales como diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, manitol, lactosa y celulosa; aglutinantes tales como almidón, gelatina y sacarosa; disgregantes tales como almidón, ácido algínico y croscarmelosa; lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Pueden usarse deslizantes tales como dióxido de silicio para mejorar las características de flujo de la mezcla en polvo. Pueden añadirse agentes colorantes, tales como los colorantes FD&C, para el aspecto. Los edulcorantes y agentes aromatizantes, tales como aspartamo, sacarina, mentol, menta piperita y aromas de fruta, son adyuvantes útiles para comprimidos masticables. Las cápsulas comprenden normalmente uno o más diluyentes sólidos dados a conocer anteriormente. La selección de componentes de portador depende de consideraciones secundarias como el sabor, el coste y la estabilidad en almacenamiento, que no son críticas, y pueden elaborarse fácilmente por un experto en la técnica.

Las composiciones perorales incluyen también disoluciones líquidas, emulsiones, suspensiones y similares. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de tales composiciones se

conocen ampliamente en la técnica. Los componentes típicos de portadores para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Para una suspensión, los agentes de suspensión típicos incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, AVICEL RC-591, tragacanto y alginato de sodio; los agentes humectantes típicos incluyen lecitina y polisorbato 80; y los conservantes típicos incluyen metilparabeno y benzoato de sodio. Las composiciones líquidas perorales pueden contener también uno o más componentes tales como edulcorantes, agentes aromatizantes y colorantes dados a conocer anteriormente.

Tales composiciones pueden recubrirse también mediante métodos convencionales, normalmente con recubrimientos dependientes del pH o del tiempo, de modo que el compuesto objeto se libere en el tracto gastrointestinal en la proximidad de la aplicación tópica deseada, o en diversos momentos para prolongar la acción deseada. Tales formas de dosificación incluyen normalmente, pero no se limitan a, uno o más de acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, recubrimientos Eudragit, ceras y shellac.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir opcionalmente otros agentes activos farmacológicos.

Las composiciones descritas en el presente documento pueden comprender uno o más de sustancias de carga solubles tales como sacarosa, sorbitol y manitol; y aglutinantes tales como goma arábiga, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. También pueden incluirse deslizantes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y agentes aromatizantes dados a conocer anteriormente.

Una composición líquida, que se formula para uso oftálmico tópico, se formula de modo que pueda administrarse por vía tópica al ojo. El confort puede maximizarse tanto como sea posible, aunque en ocasiones las consideraciones de formulación (por ejemplo, estabilidad del fármaco) pueden necesitar un confort inferior al óptimo. En el caso de que no pueda maximizarse en confort, el líquido puede formularse de modo que el líquido sea tolerable para el paciente para un uso oftálmico tópico. Adicionalmente, un líquido oftálmicamente aceptable puede o bien empaquetarse para un único uso, o bien contener un conservante para prevenir la contaminación a lo largo de múltiples usos.

Los conservantes que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas dadas a conocer en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, PHMB, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico y nitrato fenilmercúrico. Un tensioactivo útil es, por ejemplo, Tween 80. Igualmente, pueden usarse diversos vehículos útiles en las preparaciones oftálmicas dadas a conocer en el presente documento. Estos vehículos incluyen, pero no se limitan a, poli(alcohol vinílico), povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, poloxámeros, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y agua purificada.

Pueden añadirse ajustadores de la tonicidad según sea necesario o conveniente. Incluyen, pero no se limitan a, sales, particularmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol y glicerina, o cualquier otro ajustador de la tonicidad oftálmicamente aceptable adecuado.

Pueden usarse diversos tampones y medios para ajustar el pH siempre que la preparación resultante sea oftálmicamente aceptable. Para muchas composiciones, el pH será de entre 4 y 9. Por consiguiente, los tampones incluyen tampones acetato, tampones citrato, tampones fosfato y tampones borato. Pueden usarse ácidos o bases para ajustar el pH de estas formulaciones según sea necesario.

Las preparaciones para administración oral pueden formularse de manera adecuada para dar una liberación controlada del compuesto activo.

Vías alternativas de administración

Además de la administración tópica y oral descrita anteriormente, las composiciones descritas en el presente documento pueden adoptar otra forma de administración adecuada, incluyendo, por ejemplo, bucal, sistémica, por inyección, transdérmica, rectal, vaginal, etc., o una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflación. Pueden usarse técnicas de administración estándar, tales como aquellas dadas a conocer en Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005).

Método de preparación

Las composiciones descritas en el presente documento se preparan generalmente mediante métodos convencionales conocidos en la técnica para elaborar composiciones tópicas o composiciones de suplemento dietético. Estos métodos implican normalmente el mezclado de los ingredientes en una o más etapas hasta un estado relativamente uniforme, con o sin calentamiento, enfriamiento, aplicación de vacío y similares.

Las solubilidad acuosa del principio activo silimarina o componentes de silimarina puede aumentarse mediante la formación de un complejo, preferiblemente un complejo de inclusión, con la SAE-CD. Pueden usarse diversos métodos conocidos en la técnica para preparar una composición farmacéutica para preparar los complejos de silimarina (o componentes de silimarina) y SAE-CD, incluyendo el método de disolución, método de coprecipitación, el método de suspensión, el método de amasado y el método de molienda. Véase T. Loftsson, Pharmaceutical Technology, 1999, 12, 4] - 50.

En el método de disolución, el principio activo, ya sea como un sólido o en una disolución, se añade a una disolución que contiene una cantidad en exceso de SAE-CD. También es posible añadir un exceso del principio activo a una disolución de SAE-CD acuosa. La mezcla se agita, y puede calentarse opcionalmente, hasta que se alcance un equilibrio, lo que puede tardar varias horas o varios días. La disolución equilibrada se filtra o centrifuga entonces para dar una disolución clara del complejo de fármaco-ciclodextrina. La disolución clara puede usarse directamente en una formación de composición posterior, o pueden obtenerse un complejo sólido mediante la eliminación del agua mediante evaporación (tal como secado por pulverización), sublimación (tal como liofilización) u otro medio de secado ampliamente conocido en la técnica.

También puede obtenerse un complejo sólido mediante el método de precipitación. Los complejos de SAE-CD pueden precipitar tras el enfriamiento de la disolución. De lo contrario, un disolvente en el que el complejo tiene una solubilidad mínima, normalmente un disolvente orgánico, se usa para hacer precipitar el complejo sólido. El precipitado que contiene el complejo puede filtrarse o centrifugarse entonces para obtener un complejo de principio activo y SAE-CD sólido.

Otro método de preparación de una mezcla de complejo sólida es moler una mezcla seca del principio activo y SAE-CD en un recipiente sellado que se calienta entonces suavemente hasta una temperatura de entre 60-140°C. Si el fármaco es poco soluble en agua, pueden emplearse los métodos de suspensión o de amasado. El principio activo y la SAE-CD pueden suspenderse en agua para formar una suspensión, que se agita y/o calienta de manera similar hasta el equilibrio. El complejo puede recogerse mediante filtración o mediante evaporación del agua. El método de amasado es similar al método de suspensión, con lo que el fármaco y la ciclodextrina se mezclan con una cantidad mínima de agua para formar una pasta. El complejo puede aislarse mediante métodos similares a aquellos discutidos anteriormente.

Hay diversos métodos fisicoquímicos para determinar la formación de un complejo de inclusión en disolución, incluyendo UN, dicroísmo circular y espectroscopía de fluorescencia. La resonancia magnética nuclear y la potenciometría también pueden mostrar complejación. Los complejos de ciclodextrina sólidos pueden estudiarse mediante difracción de rayos X en polvo, calorimetría diferencial de barrido o termogravimetría.

En un procedimiento general no limitante a modo de ejemplo para preparar una composición para administración tópica, se combinan sulfoalquileterciclodextrina, silimarina o componentes de silimarina, y otros ingredientes en la composición y se dispersan en disolventes adecuados tales como agua (en algunos casos, dispersiones previas de componentes seleccionados, tal como en un aceite mineral o similar, están disponibles para facilitar el procedimiento). Entonces, se combinan emolientes, emulsionantes, componentes lipófilos (factores de consistencia) y se funden a temperatura ambiente o una temperatura elevada. Entonces pueden dispersarse estabilizadores (espesantes) por separado con agitación en la fase de agua hasta que se forme un gel homogéneo y se calienta hasta 80°C. Las dos mezclas se combinan progresivamente para formar la emulsión, por medio de mezclado con agitación intensa hasta que se forma la emulsión. Se continúa con un mezclado suave mientras se enfría la emulsión. Los componentes sensibles como los agentes activos descritos en el presente documento (por ejemplo, silimarina o componentes de silimarina), aditivos especiales y conservantes pueden añadirse tras haberse enfriado la mezcla (por ejemplo, hasta una temperatura que oscila entre aproximadamente 20-40°C), con el fin de mantener sus propiedades intactas.

En otro procedimiento no limitativo a modo de ejemplo, una composición para administración oral puede prepararse mezclando en primer lugar silimarina (o componentes de silimarina) y sulfoalquileterciclodextrina en agua a una relación predeterminada para proporcionar una mezcla y entonces secando la mezcla para formar un polvo. El polvo secado se combina entonces con ingredientes adicionales para formar la composición nutracéutica. La composición puede elaborarse en forma de una cápsula, pastilla, comprimido o gel blando.

La silimarina puede prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica. Un ejemplo no limitativo para la preparación de silimarina puede incluir los siguientes procedimientos: las semillas de *S. marianum* se desengrasan parcialmente mediante prensado, lo que reduce el contenido de grasa desde aproximadamente el 25% hasta aproximadamente el 8%; entonces las semillas se extraen con acetona (alternativamente puede usarse etanol, metanol o acetato de etilo); el extracto de acetona se evapora parcialmente y la grasa restante se elimina mediante extracción en hexano; la silimarina bruta (complejo) precipita tras una evaporación adicional; se prepara silibina pura disolviendo silimarina en etanol abs. Seguido de la adición de aproximadamente un 10% de agua. La silibina bruta, que precipita, puede purificarse adicionalmente mediante recristalización en etanol.

Algunas realizaciones se refieren a métodos para preparar la formulación de gel descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, la silimarina y la sulfoalquileterciclodextrina pueden combinarse con cualquier combinación de componentes descrita anteriormente en agua purificada usando mezclado convencional; tras estar completamente disuelta la silimarina o tras haberse filtrado la mezcla para eliminar cualquier silimarina no disuelta, puede añadirse disolvente adicional para mantener la estabilidad de la composición; entonces puede añadirse un agente gelificante tal como hidroxipropilcelulosa hasta que el agente gelificante esté completamente hidratado. Tras la hidratación del agente gelificante, el pH y la viscosidad pueden ajustarse usando métodos conocidos para conseguir un gel que tiene un pH apropiado. En otras realizaciones, diversas combinaciones de componentes pueden combinarse en agua purificada mediante mezclado convencional y la silimarina (y/o sulfoalquileterciclodextrina) puede añadirse entonces a la mezcla. En algunas realizaciones, sulfoalquileterciclodextrina, disolvente orgánico (por ejemplo, etanol), conservante (por ejemplo, fenoxietanol) y emulsionante (por ejemplo, PEG 400) pueden combinarse en agua purificada basándose en las relaciones descritas en el presente documento para preparar un sistema de disolvente; este sistema de disolvente se combina entonces con silimarina usando mezclado convencional hasta que la silimarina alcance su solubilidad máxima en la disolución; la disolución saturada con silimarina puede someterse entonces a centrifugación y filtración; el sobrenadante o filtrado resultante puede diluirse entonces con el sistema de disolvente (por ejemplo, añadiendo un 10% más de sistema de disolvente en peso); la disolución diluida puede combinarse entonces con el agente gelificante (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa) para formar un gel. El pH, la viscosidad, la opacidad y/o la densidad pueden ajustarse para conseguir un gel que sea cosméticamente aceptable.

Un método para preparar rápidamente una disolución de silimarina saturada puede incluir combinar silimarina (por ejemplo, 155 mg) y disolución de sulfoalquileterciclodextrina (por ejemplo, 0,1 M) a una temperatura que esté entre 50°C y 85°C y mezclar la disolución hasta que alcance el equilibrio (por ejemplo, 1 hora). La disolución se centrifuga entonces y el sobrenadante está saturado con silimarina y puede usarse para preparar diversas formulaciones.

Proceso de extracción en caliente

Algunas realizaciones se refieren a una composición que comprende silimarina o uno o más componentes de silimarina seleccionados del grupo que consiste en taxifolina, silicristina A, silidianina, silicristina B, silibina A, silibina B, 2,3-cis-silibina A, 2,3-cis-silibina B, isosilibina A, isosilibina B o 2,3-cis-isosilibina; y sulfoalquileterciclodextrina, preparándose la composición mediante un proceso descrito en el presente documento.

Algunas realizaciones se refieren a un proceso de preparación de una composición que comprende silimarina o uno o más componentes de silimarina seleccionados del grupo que consiste en taxifolina, silicristina A, silidianina, silicristina B, silibina A, silibina B, 2,3-cis-silibina A, 2,3-cis-silibina B, isosilibina A, isosilibina B o 2,3-cis-isosilibina; y sulfoalquileterciclodextrina, incluyendo el proceso:

combinar en un medio acuoso la silimarina o uno o más componentes de silimarina y sulfoalquileterciclodextrina a una temperatura elevada que es mayor de 25°C para formar la disolución; y

purificar la disolución.

En algunas realizaciones, purificar la disolución incluye realizar una o más separaciones para eliminar uno o más componentes no disueltos de la disolución. En algunas realizaciones, purificar la disolución incluye filtrar la disolución.

En algunas realizaciones, combinar la silimarina o uno o más componentes de silimarina y sulfoalquileterciclodextrina incluye combinarlos en un recipiente sellado. En algunas realizaciones, combinar la silimarina o uno o más componentes de silimarina y sulfoalquileterciclodextrina incluye combinarlos sin exposición a oxígeno.

En algunas realizaciones, el proceso incluye además mantener la disolución a la temperatura elevada durante aproximadamente 10 min, 20 min, 30 min, 40 min, 50 min, 60 min, 70 min, 80 min, 90 min, 100 min, 110 min o 120 min. En algunas realizaciones, el proceso incluye además mantener la disolución a la temperatura elevada durante aproximadamente 60 min. En algunas realizaciones, el proceso incluye además mantener la disolución a la temperatura elevada durante de aproximadamente 10 min a 120 min, de aproximadamente 20 min a aproximadamente 100 min, de aproximadamente 30 min a aproximadamente 90 min o de aproximadamente 40 min a aproximadamente 80 min.

En algunas realizaciones, el proceso incluye además enfriar la disolución hasta temperatura ambiente antes de realizar la etapa de separación. En algunas realizaciones, la etapa de enfriamiento incluye enfriar gradualmente la disolución hasta temperatura ambiente en aproximadamente 10 min, 20 min, 30 min, 40 min, 50 min, 60 min, 70 min, 80 min, 90 min o 100 min. En alguna realización, la etapa de enfriamiento incluía un

recipiente sellado que tiene la disolución en un baño de agua durante aproximadamente 10 min, 20 min, 30 min, 40 min, 50 min, 60 min, 70 min, 80 min, 90 min o 100 min.

- 5 En algunas realizaciones, realizar la separación para eliminar componentes no disueltos incluye un proceso seleccionado de: ultrafiltración, diafiltración, centrifugación, extracción, precipitación en disolvente y diálisis. En algunas realizaciones, la separación incluye centrifugación.

- 10 En algunas realizaciones, el proceso incluye además disolver una sulfoalquileterciclodextrina en un medio acuoso para formar una disolución de sulfoalquileterciclodextrina antes de combinar la sulfoalquileterciclodextrina y la silimarina o componentes de silimarina. En algunas realizaciones, la disolución de sulfoalquileterciclodextrina tiene una concentración de aproximadamente 5 mM, 10 mM, 20 mM, 30 mM, 40 mM, 50 mM, 60 mM, 70 mM, 80 mM, 90 mM, 100 mM, 150 mM, 200 mM, 300 mM, 400 mM, 500 mM, 600 mM, 700 mM, 800 mM, 900 mM o 1 M. En algunas realizaciones, la disolución de sulfoalquileterciclodextrina tiene una concentración en el intervalo de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 900 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 800 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 500 mM, de aproximadamente 10 mM a aproximadamente 250 mM, de aproximadamente 20 mM a aproximadamente 150 mM, de aproximadamente 20 mM a aproximadamente 120 mM o de aproximadamente 20 mM a aproximadamente 100 mM.

- 20 En algunas realizaciones, combinar en un medio acuoso la silimarina o uno o más componentes de silimarina y la sulfoalquileterciclodextrina incluye añadir una cantidad en exceso de silimarina o componentes de silimarina. En algunas realizaciones, combinar en un medio acuoso la silimarina o uno o más componentes de silimarina y la sulfoalquileterciclodextrina incluye añadir más de 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 120 mg, 160 mg, 180 mg, 200 mg, 220 mg, 250 mg, 260 mg, 280 mg, 300 mg, 320 mg, 340 mg, 350 mg, 360 mg, 380 mg, 400 mg, 450 mg o 500 mg de silimarina por 1 ml de medio acuoso,

En algunas realizaciones, la silimarina o uno o más componentes de silimarina y la sulfoalquileterciclodextrina en la composición forman un complejo.

- 30 En algunas realizaciones, la silimarina o el uno o más componentes de silimarina y la sulfoalquileterciclodextrina se combinan en agua. En algunas realizaciones, la silimarina o uno o más componentes de silimarina y la sulfoalquileterciclodextrina se combinan en un disolvente que es una mezcla de agua y alcohol.

- 35 En algunas realizaciones, la silimarina o uno o más componentes de silimarina y la sulfoalquileterciclodextrina se combinan para formar una disolución y la disolución se mantiene entonces a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30°C a aproximadamente 100°C, de aproximadamente 40°C a aproximadamente 100°C, de 50°C a aproximadamente 100°C, de aproximadamente 60°C a aproximadamente 100°C, de aproximadamente 70°C a aproximadamente 100°C, de aproximadamente 40°C a aproximadamente 90°C, de aproximadamente 40°C a aproximadamente 80°C, de aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C, de aproximadamente 60°C a aproximadamente 80°C o de aproximadamente 70°C a aproximadamente 75°C. En algunas realizaciones, la silimarina o uno o más componentes de silimarina y la sulfoalquileterciclodextrina se combinan para formar una disolución y la disolución se mantiene entonces a una temperatura de aproximadamente 50°C, 60°C, 65°C, 70°C, 75°C, 80°C, 85°C, 90°C o 95°C.

- 45 En algunas realizaciones, el proceso incluye además liofilizar o secar por pulverización la composición tras realizar la etapa de separación.

- 50 El proceso de extracción en caliente descrito en el presente documento puede preparar una composición de silimarina que está supersaturada a temperatura ambiente y tiene una solubilidad que es mayor que la de la composición preparada combinando la silimarina o componentes de silimarina y la sulfoalquileterciclodextrina a temperatura ambiental.

Método de enriquecimiento selectivo

- 55 Algunas realizaciones se refieren a un método de aumento o de potenciamiento de la cantidad de un primer componente en una composición de silimarina, comprendiendo el método combinar la composición de silimarina y sulfoalquileterciclodextrina, comprendiendo la composición de silimarina silimarina o uno o más componentes seleccionados de taxifolina, silicristina A, silidianina, silicristina B, silibina A, silibina B, 2,3-cis-silibina A, 2,3-cis-silibina B, isosilibina A, isosilibina B o 2,3-cis-isosilibina; y seleccionándose el primer componente del grupo que consiste en taxifolina, silicristina A, silidianina, silicristina B, silibina A, silibina B, 2,3-cis-silibina A, 2,3-cis-silibina B, isosilibina A, isosilibina B y 2,3-cis-isosilibina.

- 65 Algunas realizaciones se refieren a un proceso de aumento o de potenciamiento de la cantidad de un primer componente en una composición de silimarina, comprendiendo el método combinar la composición de silimarina y sulfoalquileterciclodextrina, comprendiendo la composición de silimarina silimarina o uno o más componentes seleccionados de taxifolina, silicristina A, silidianina, silicristina B, silibina A, silibina B, 2,3-cis-

silibina A, 2,3-cis-silibina B, isosilibina A, isosilibina B o 2,3-cis-isosilibina; y seleccionándose el primer componente del grupo que consiste en taxifolina, silicristina A, silidianina, silicristina B, silibina A, silibina B, 2,3-cis-silibina A, 2,3-cis-silibina B, isosilibina A, isosilibina B y 2,3-cis-isosilibina.

5 En algunas realizaciones, el método o proceso descrito en el presente documento comprende además aumentar la cantidad de un segundo componente en la composición de silimarina, seleccionándose el segundo componente del grupo que consiste en taxifolina, silicristina A, silidianina, silicristina B, silibina A, silibina B, 2,3-cis-silibina A, 2,3-cis-silibina B, isosilibina A, isosilibina B y 2,3-cis-isosilibina, y siendo el primer componente y el segundo componente diferentes.

10 En algunas realizaciones, el método o proceso descrito en el presente documento comprende además aumentar la cantidad de un tercer o un cuarto componente en la composición de silimarina, seleccionándose el tercer o cuarto componente del grupo que consiste en taxifolina, silicristina A, silidianina, silicristina B, silibina A, silibina B, 2,3-cis-silibina A, 2,3-cis-silibina B, isosilibina A, isosilibina B y 2,3-cis-isosilibina, y siendo el primer, segundo, tercer y cuarto componentes diferentes.

15 Algunas realizaciones se refieren a un método o proceso de aumento o de potenciamiento de la cantidad de taxifolina en una composición de silimarina, que comprende combinar la composición de silimarina y sulfoalquileterciclodextrina, comprendiendo la composición silimarina o uno o más componentes seleccionados de taxifolina, silicristina A, silidianina, silicristina B, silibina A, silibina B, 2,3-cis-silibina A, 2,3-cis-silibina B, isosilibina A, isosilibina B y 2,3-cis-isosilibina.

20 Algunas realizaciones se refieren a un método o proceso de aumento o de potenciamiento de la cantidad de silicristina A en una composición de silimarina, que comprende combinar la composición de silimarina y sulfoalquileterciclodextrina, comprendiendo la composición silimarina o uno o más componentes seleccionados de taxifolina, silicristina A, silidianina, silicristina B, silibina A, silibina B, 2,3-cis-silibina A, 2,3-cis-silibina B, isosilibina A, isosilibina B y 2,3-cis-isosilibina.

25 Algunas realizaciones se refieren a un método o proceso de aumento o de potenciamiento de la cantidad de silidianina en una composición de silimarina, que comprende combinar la composición de silimarina y sulfoalquileterciclodextrina, comprendiendo la composición silimarina o uno o más componentes seleccionados de taxifolina, silicristina A, silidianina, silicristina B, silibina A, silibina B, 2,3-cis-silibina A, 2,3-cis-silibina B, isosilibina A, isosilibina B y 2,3-cis-isosilibina.

30 Algunas realizaciones se refieren a un método o proceso de aumento o de potenciamiento de la cantidad de silicristina B en una composición de silimarina, que comprende combinar la composición de silimarina y sulfoalquileterciclodextrina, comprendiendo la composición comprende o uno o más componentes seleccionados de taxifolina, silicristina A, silidianina, silicristina B, silibina A, silibina B, 2,3-cis-silibina A, 2,3-cis-silibina B, isosilibina A, isosilibina B y 2,3-cis-isosilibina.

35 Algunas realizaciones se refieren a un método o proceso de aumento o de potenciamiento de la cantidad de silibina A en una composición de silimarina, que comprende combinar la composición de silimarina y sulfoalquileterciclodextrina, comprendiendo la composición silimarina o uno o más componentes seleccionados de taxifolina, silicristina A, silidianina, silicristina B, silibina A, silibina B, 2,3-cis-silibina A, 2,3-cis-silibina B, isosilibina A, isosilibina B y 2,3-cis-isosilibina.

40 Algunas realizaciones se refieren a un método o proceso de aumento o de potenciamiento de la cantidad de silibina B en una composición de silimarina, que comprende combinar la composición de silimarina y sulfoalquileterciclodextrina, comprendiendo la composición silimarina o uno o más componentes seleccionados de taxifolina, silicristina A, silidianina, silicristina B, silibina A, silibina B, 2,3-cis-silibina A, 2,3-cis-silibina B, isosilibina A, isosilibina B y 2,3-cis-isosilibina.

45 Algunas realizaciones se refieren a un método o proceso de aumento o de potenciamiento de la cantidad de 2,3-cis-silibina A en una composición de silimarina, que comprende combinar la composición de silimarina y sulfoalquileterciclodextrina, comprendiendo la composición silimarina o uno o más componentes seleccionados de taxifolina, silicristina A, silidianina, silicristina B, silibina A, silibina B, 2,3-cis-silibina A, 2,3-cis-silibina B, isosilibina A, isosilibina B y 2,3-cis-isosilibina.

50 Algunas realizaciones se refieren a un método o proceso de aumento o de potenciamiento de la cantidad de 2,3-cis-silibina B, en una composición de silimarina, que comprende combinar la composición de silimarina y sulfoalquileterciclodextrina, comprendiendo la composición silimarina o uno o más componentes seleccionados de taxifolina, silicristina A, silidianina, silicristina B, silibina A, silibina B, 2,3-cis-silibina A, 2,3-cis-silibina B, isosilibina A, isosilibina B y 2,3-cis-isosilibina.

55 Algunas realizaciones se refieren a un método o proceso de aumento o de potenciamiento de la cantidad de isosilibina A en una composición de silimarina, que comprende combinar la composición de silimarina y

sulfoalquileterciclodextrina, comprendiendo la composición silimarina o uno o más componentes seleccionados de taxifolina, silicristina A, silidianina, silicristina B, silibina A, silibina B, 2,3-cis-silibina A, 2,3-cis-silibina B, isosilibina A, isosilibina B y 2,3-cis-isosilibina. Un método de aumento o de potenciamiento de la cantidad de isosilibina B en una composición de silimarina, que comprende combinar la composición de silimarina y sulfoalquileterciclodextrina, comprendiendo la composición silimarina o uno o más componentes seleccionados de taxifolina, silicristina A, silidianina, silicristina B, silibina A, silibina B, 2,3-cis-silibina A, 2,3-cis-silibina B, isosilibina A, isosilibina B y 2,3-cis-isosilibina.

En algunas realizaciones, el método o proceso descrito anteriormente comprende formar una disolución de la composición de silimarina y sulfoalquileterciclodextrina y eliminar los componentes no disueltos.

Métodos de tratamiento

Las composiciones que contienen silimarina (o componentes de silimarina) y SAE-CD pueden usarse en aplicaciones cosméticas, farmacéuticas o nutracéuticas.

Tratamiento de la rosácea

Un uso de la composición dada a conocer se refiere a un método de reducción del aspecto de rojez facial en piel propensa a la rosácea, y el método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de la composición descrita en el presente documento.

La rosácea se desarrolla gradualmente empezando como un sonrojado frecuente y una irritación frecuente de la piel facial. La rosácea más avanzada está caracterizada por una fase vascular en las que los pacientes presentan un eritema cada vez más grave (rojez anómala de la piel) y telangiectasia (líneas rojas visibles debido a una dilatación anómala de vasos capilares y arteriolas). Pueden desarrollarse erupciones similares a granos, que pueden ser sólidas (denominadas pápulas o nódulos) o estar llenas de pus (conocidas como pústulas). Tales erupciones a menudo parecen acné, pero comedones cerrados y abiertos, denominados frecuentemente puntos blancos o puntos negros, y presentes comúnmente en el acné, no se encuentran habitualmente en la rosácea. La rosácea de fase tardía está caracterizada por rinofima (agrandamiento de la nariz). Si se deja sin tratar, la rosácea puede progresar hasta una desfiguración irreversible. Los signos y los síntomas de la rosácea se ven a menudo agravados por la exposición al sol, cambios o extremos en la temperatura, viento y el consumo de ciertos alimentos, tales como comidas picantes, cafeína y alcohol.

En algunas realizaciones, las presentes composiciones se administran durante al menos dos semanas en una base regular para reducir el aspecto de la rosácea incluyendo la rojez hasta sequedad de la piel. Para un caso grave de rosácea, las presentes composiciones se aplican preferiblemente en una base regular durante al menos 5 semanas para eliminar la rosácea. Tras la eliminación de la rosácea, la aplicación de las presentes composiciones tópicas puede continuar una vez al día para mantener la piel libre de rosácea.

Rejuvenecimiento de la piel

Otro uso de la composición dada a conocer se refiere a un método de rejuvenecimiento de la piel, y el método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de la composición descrita en el presente documento. Los efectos beneficiosos de la silimarina (componentes de silimarina) a la hora de promover la síntesis de proteínas y la regeneración celular pueden potenciarse adicionalmente formando una composición con la SAE-CD y usarse para mejorar la salud de la piel, mejorando el aspecto de la piel, reduciendo los signos de envejecimiento de la piel, reduciendo la presencia o la aparición de arrugas, líneas finas o manchas de la edad o aumentando la viabilidad de células cutáneas.

Composiciones y formulaciones en crema o loción se describen en el presente documento, para su uso en la renovación terapéutica y el rejuvenecimiento de la piel de un sujeto, activando a través del uso de componentes diana específicos que actúan, solos o en combinación sinérgica, para aumentar la generación de células madre, epidérmicas u otras en la piel; para activar o aumentar la síntesis de colágeno en la piel; para activar o aumentar la síntesis de ácido hialurónico endógena en la epidermis; para activar o aumentar la hidratación de la piel y para activar o aumentar la migración de células madre y de fibroblastos dentro de la epidermis a sitios que necesitan reparación en la piel. El uso de la composición cosmética en crema, loción, bálsamo u otras composición de aplicación dérmica descritas en el presente documento proporciona un progreso hacia piel de aspecto drásticamente más joven, rehidratación y una reducción en los signos de envejecimiento tal como sequedad, piel delgada, arrugas profundas y aspecto apagado.

Prevención del envejecimiento de la piel

Un uso adicional de la composición dada a conocer se refiere a un método de prevención de envejecimiento de la piel, y el método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de la composición

descrita en el presente documento. La composición de silimarina y SAE-CD puede proporcionar a piel envejecida o dañada ambientalmente beneficios antienvjecimiento.

El término “prevenir envejecimiento” tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier inversión de los cambios físicos o funcionales que se producen en la piel como resultado de envejecimiento intrínseco (es decir natural) tal como provocado por el paso del tiempo, o cambios inducidos ambientalmente debido al sol, condiciones climáticas o exposición a sustancias químicas adversas. Los ejemplos de beneficios incluyen, pero no se limitan a mejoras en lo siguiente: líneas finas y arrugas, pigmentación irregular, sequedad excesiva, rugosidad excesiva, fragilidad, capacidad de retención de agua del estrato córneo, microcirculación, elasticidad, firmeza, tasas de pérdida epidérmica y contenido de agua dérmico.

Inhibición del estrés oxidativo

La composición dada a conocer puede usarse en un método de inhibición del estrés oxidativo en células epidérmicas y dérmicas, y el método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de la composición descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, el estrés oxidativo se induce mediante luz UV, radiación, inflamación, exposición al humo de cigarrillos, polución, radiación o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el estrés oxidativo se induce por luz UV. El término “estrés oxidativo” tal como se usa en el presente documento particular se refiere al efecto de producción de especies de oxígeno reactivas, por ejemplo, al aumento intracelular de ROS. Las especies de oxígeno reactivas (ROS) se generan en diversos tejidos o células (intracelular), tal como fibroblastos, queratinocitos, melanocitos, células del folículo piloso y capas epiteliales de otros órganos no cutáneos. Las ROS incluyen iones oxígeno, radicales libres y peróxidos tanto inorgánicos como orgánicos. Son generalmente moléculas muy pequeñas y son altamente reactivas debido a la presencia de electrones de envuelta de valencia no pareada. Las ROS se forman como subproducto natural del metabolismo normal del oxígeno y tienen papeles importantes en la señalización celular. Sin embargo, durante tiempos de estrés ambiental, los niveles de ROS pueden aumentar drásticamente, lo que puede dar como resultado un daño significativo en las estructuras celulares. Esto se acumula para dar una situación conocida como estrés oxidativo. Diversos tipos de radiación, como radiación UV, incluyendo UVA y UVB, o radiación ionizante, pueden inducir estrés oxidativo.

Prevención de la formación de cicatrices y aceleración de la curación de heridas

Un aspecto adicional de la tecnología dada a conocer se refiere a un método de reducción o inhibición de la producción de fibronectina, y el método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de la composición descrita en el presente documento.

Un aspecto de la tecnología dada a conocer se refiere a un método de aceleración de la curación de heridas, y el método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de la composición descrita en el presente documento.

En la curación de heridas, TGF- β es un potente activador de la expresión génica de la matriz extracelular y estimula la síntesis de colágeno y fibronectina mediante fibroblastos dérmicos y se ha mostrado que la silimarina reduce TGF. A pesar de la necesidad de producción de fibronectina en la curación de heridas, la sobreproducción de fibronectina está asociada con cicatrices hipertróficas (HS) ya que se ha sugerido que tal inhibición de la producción de fibronectina tiene un potencial terapéutico en el tratamiento de cicatrices excesivas y otras enfermedades fibroproliferativas. La curación de heridas se produce en periodos secuenciales incluyendo hemostasis, inflamación, proliferación y remodelación. La curación de heridas es un proceso dinámico y estrechamente interactivo de diversos factores incluyendo procolágeno y fibronectina. La composición descrita en el presente documento puede acelerar el proceso de curación de heridas modulando la respuesta inflamatoria.

Un aspecto de la tecnología dada a conocer se refiere a un método de reducción o inhibición de la aparición de cicatriz, y el método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de la composición descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, la cicatriz es una cicatriz hipertrófica o cicatriz posterior a una quemadura.

La formación de cicatrices tal como una cicatriz hipertrófica y cicatriz posterior a una quemadura, puede estar relacionada con una producción excesiva o persistente de fibronectina. Por tanto, la modulación de la producción de fibronectina mediante la composición descrita en el presente documento puede ayudar a reducir o inhibir la formación de cicatrices.

Tratamiento de inflamación de la piel

Un aspecto de la tecnología dada a conocer se refiere a un método de tratamiento o inhibición de la progresión de un estado inflamatorio de la piel, y el método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de la composición descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, la composición

descrita en el presente documento puede reducir o inhibir una producción de interleucina 6 (IL-6). En algunas realizaciones, la composición descrita en el presente documento puede reducir o inhibir la producción de proteína 10 inducida por interferón gamma (IP-10). En algunas realizaciones, la composición descrita en el presente documento puede reducir o inhibir una producción de interleucina-8 (IL-8).

El estado de inflamación de la piel puede cubrir una amplia categoría que incluye muchos estados que oscilan en gravedad, desde picor suave hasta complicaciones de la salud médica graves. Los estados de inflamación de la piel pueden ser comunes en personas de todas las edades y razas. Tales estados pueden estar caracterizados por irritación e inflamación de la piel. El estado de inflamación de la piel puede incluir cualquier estado conocido por los expertos en la técnica. Los ejemplos de estado de inflamación de la piel incluyen, pero no se limitan a, acné, dermatitis/eczema, psoriasis, quistes sebáceos, dermatitis del pañal. En algunas realizaciones, el estado de inflamación de la piel es psoriasis.

Propiedades antioxidantes

Un aspecto de la tecnología dada a conocer se refiere a un método de protección de la piel frente a la oxidación, y el método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de la composición descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, la composición descrita en el presente documento puede reducir una concentración de especies de nitrógeno reactivas. En algunas realizaciones, la composición descrita en el presente documento puede reducir una concentración de especies de oxígeno reactivas.

Un aspecto de la tecnología dada a conocer se refiere a un método de administrar un antioxidante a la piel, y el método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de la composición descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, el antioxidante incluye silimarina. Los antioxidantes pueden ayudar a ralentizar o prevenir la oxidación de otras moléculas. Los antioxidantes funcionan de tres modos: antioxidantes primarios, o donadores de electrones; antioxidantes secundarios, que quelan iones metálicos; y coantioxidantes, que facilitan otros antioxidantes. Muchos antioxidantes que incluyen silimarina ofrecen múltiples beneficios protectores. El uso de cosmecéuticos tópicos que contienen antioxidantes aumenta la protección y limita el daño.

Tratamiento del cáncer de piel

Las composiciones descritas en el presente documento pueden usarse también en un método de reducción de la probabilidad de que se produzca cáncer de piel en un sujeto, y el método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de la composición descrita en el presente documento.

La silimarina y los componentes de silimarina son antioxidantes fuertes capaces de eliminar tanto radicales libres como especies de oxígeno reactivas (ROS), aumentando así el potencial antioxidante de las células mejorando los efectos perjudiciales de las reacciones de radicales libres. Adicionalmente, dado que un aumento en la actividad ornitina descarboxilasa (ODC) en la epidermis es un requisito previo para la promoción de un tumor cutáneo, se ha mostrado que la silimarina presenta fuertes efectos inhibidores frente a la inducción de ODC epidérmica y la expresión de ARN mensajero en modelos de ratón, provocado por 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA). Además, se ha mostrado que la silimarina proporciona una protección sustancial frente a la fotocarcinogénesis en un modelo de ratón. Este efecto de la silimarina se debe a la inhibición de varios eventos diferentes asociados con inicios tumorales inducidos por UNB y la promoción de tumor, en virtud de su fuerte actividad antioxidante. Por tanto, una composición que contiene silimarina y SAE-CD puede ser efectiva para prevenir el cáncer de piel, ya sea a través de administración tópica u oral.

Tratamiento del daño hepático

Otro uso de las composiciones descritas en el presente documento se refiere a un método del tratamiento o de la reducción del daño hepático a partir de toxina, y el método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de la composición descrita en el presente documento.

Un método de reducción o inhibición de la acumulación de colágeno hepático en el hígado, que comprende y el método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de la composición descrita en el presente documento.

Un método de reducción o inhibición de la fibrosis hepática, y el método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de la composición descrita en el presente documento

El hígado tiene un alto riesgo de estar expuesto a numerosas sustancias tóxicas así como nutrientes, dado que los materiales exógenos tomados por el cuerpo entran inicialmente en el hígado para ser filtrados. Por tanto, el hígado es altamente vulnerable al daño en relación con otros órganos. Las enfermedades hepáticas se clasifican en dos tipos principales según la causa: uno es enfermedad hepática tóxica provocada por la ingesta excesiva de alcohol o similar, y el otro es enfermedad hepática vírica provocada por una infección vírica. Las

enfermedades hepáticas víricas surgen de infección con virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C o similar. Recientemente, la enfermedad hepática tóxica está aumentando debido a alimento, medicamentos, sustancias herbáceas medicinales, alcohol y similares.

Se ha encontrado que la silimarina y los componentes de silimarina estabilizan las membranas de células hepáticas para bloquear el flujo de entrada sustancias nocivas y regulan por incremento la síntesis de proteínas en el hígado para promover la regeneración hepática. Estudios han sugerido una inhibición de la expresión de factores inflamatorios en la protección del hígado mediante silimarina, estando mediada la inhibición a través de la regulación por disminución de células de Kupper, un macrófago encontrado dentro de los tejidos hepáticos (Dehmlow, C. *et al.*, Hepatology 23(4):749~754, 1996), que se incorpora en el presente documento mediante referencia en su totalidad. Por tanto, una que contiene silimarina y SAE-CD puede ser efectiva para tratar o reducir el daño hepático a partir de toxina, ya sea a través de administración tópica u oral.

Adicionalmente, las composiciones descritas en el presente documento pueden usarse en un método de tratamiento de una enfermedad hepática, y el método incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de la composición descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, la enfermedad hepática es enfermedad del hígado graso alcohólica, enfermedad del hígado graso no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis hepática, cirrosis, cirrosis biliar primaria, lesión por isquemia-reperfusión hepática, hepatitis B vírica, hepatitis C vírica o hepatitis alcohólica.

El método de administración puede variar dependiendo del uso de la composición. En algunas realizaciones, la administración es administración oral. En algunas realizaciones, la administración es administración tópica. En algunas realizaciones, el método de administración incluye administrar por vía tópica la composición descrita anteriormente. En algunas realizaciones, el método de administración comprende administrar por vía tópica la composición descrita anteriormente.

Los siguientes ejemplos describirán adicionalmente las composiciones descritas en el presente documento y se usan solo con fines de ilustración, y no deben considerarse como limitantes.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Solubilidad de silimarina con CAPTISOL®

Se disolvió CAPTISOL® en agua para formar cuatro disoluciones con una concentración de CAPTISOL® de 0,05 mol/l, 0,1 mol/l, 0,2 mol/l y 0,3 mol/l respectivamente. Se añadieron 12 mg de polvo de silimarina (Sigma Aldrich) a 1 ml de cada una de las cuatro disoluciones de CAPTISOL® el día 1, se añadieron otros 12 mg de polvo de silimarina el día 3, y se añadieron 19-22 mg de polvo de silimarina el día 7 para garantizar que la silimarina alcanzaba su solubilidad máxima en cada disolución. Las disoluciones se agitaron en un baño de agua a 25°C. Las disoluciones se centrifugaron entonces antes de la toma de muestras. El sobrenadante se diluyó en MeOH en preparación para el ensayo de HPLC.

Se preparó un patrón de referencia mezclando silimarina con metanol para proporcionar una disolución en metanol con una concentración de silimarina de 0,1 mg/ml.

Se usó HPLC para medir las concentraciones relativas de los diferentes componentes de silimarina en cada disolución de muestra siguiendo el método descrito en Kuki *et al.*, (2012) Chromatogram 75:175-180. La concentración relativa de cada componente de silimarina se midió comparando las unidades de área pico normalizadas con las del patrón de referencia medido mediante los datos de UV a 288 nm y asumiendo coeficientes de extinción equivalentes para todos los componentes.

Se hizo la identificación de diversos constituyentes de silimarina tal como se describe en el presente documento mediante referencia al cromatograma de HPLC mostrado en Kuki *et al.*, (2012) Chromatogram 75:175-180. La Figura 15 muestra el cromatograma de HPLC/UV de los diversos constituyentes del extracto de silimarina. El eluato que tiene un tiempo de retención de aproximadamente 14,7 min corresponde a taxifolina, el eluato en el pico 2 que tiene un tiempo de retención de aproximadamente 37,31 min corresponde a silicristina A, el eluato en el pico 3 que tiene un tiempo de retención de aproximadamente 40,22 min corresponde a silidianina, el eluato en el pico 4 que tiene un tiempo de retención de aproximadamente 43,84 min corresponde a silicristina B, el eluato en el pico 5 que tiene un tiempo de retención de aproximadamente 63,70 min corresponde a silibina A, el eluato en el pico 6 que tiene un tiempo de retención de aproximadamente 67,40 min corresponde a silibina B, el eluato en el pico 7 que tiene un tiempo de retención de aproximadamente 68,06 min corresponde posiblemente a 2,3-cis-silibina A, el eluato en el pico 8 que tiene un tiempo de retención de aproximadamente 68,65 min corresponde posiblemente a 2,3-cis-silibina B, el eluato en el pico 9 que tiene un tiempo de retención de aproximadamente 77,91 min corresponde a isosilibina A, el eluato en el pico 10 que tiene un tiempo de retención de aproximadamente 80,25 min corresponde a isosilibina B; y el eluato en el pico 11 que tiene un tiempo de elución de aproximadamente 81,51 min corresponde posiblemente a 2,3-cis-isosilybinisomer A o B (isómero de isosilibina).

La tabla 1a muestra las áreas de pico de HPLC normalizadas y el tiempo de retención (RT) de diversos componentes de silimarina en la referencia de metanol (0,1 mg/ml), disolución solo con agua y disolución en agua de CAPTISOL® 0,05 M. La tabla 1b muestra las áreas de pico normalizadas (indicativa de concentración relativa) y el tiempo de retención (RT) de diversos componentes de silimarina en disolución en agua de CAPTISOL® 0,1 M, disolución en agua de CAPTISOL® 0,2 M y disolución en agua de CAPTISOL® 0,3 M en las mismas condiciones de medición de HPLC que las muestras listadas en la tabla 1a. Se listan diez componentes de silimarina, incluyendo silicristina A, silidianina, silicristina B, silibina A, silibina B, 2,3-cis-silibina A, 2,3-cis-silibina B, isosilibina A, isosilibina B e isómero de 2,3-cis-isosilibina. Las áreas de pico normalizadas listadas para H₂O, CAPTISOL® 0,05 M, CAPTISOL® 0,1 M, CAPTISOL® 0,2 y CAPTISOL® 0,3 son las áreas de pico promedio medidas de dos muestras de cada tipo de disolución. Tal como se muestra en las tablas 1a y 1b, para la muestra en la que la silimarina se disolvió solo en agua sin CAPTISOL®, el total de las áreas de pico normalizadas es menor que el de las muestras en las que la silimarina se disolvió en agua con CAPTISOL®, indicando una mayor concentración (y por tanto solubilidad) en las muestras CAPTISOL®. Para las muestras con CAPTISOL®, el total de las áreas de pico normalizadas aumenta a medida que la concentración de CAPTISOL® aumenta en las muestras, indicando que la solubilidad de silimarina también aumenta.

Tabla 1a. Área de pico normalizada de diversos componentes de silimarina en referencia de patrón, agua y CAPTISOL® 0,05 M

Componentes	Tiempo de retención	Patrón de MeOH (0,1 mg/ml)	H ₂ O	CAPTISOL® 0,05 M
Silicristina A	38	935568	19224798	401872862,5
Silidianina	40,1	114318	3100092,5	26458700
Silicristina B	45,2	62791	1531907,5	38908312,5
Silibina A	63,8	1064703	925932,5	93437687,5
Silibina B	67,7	1343653	2268945	234922837,5
2,3-cis-silibina A	69,1	51986	177117,5	15388762,5
2,3-cis-silibina B	70,6	30393	61772,5	5780750
Isosilibina A	77,8	442127	1526917,5	117727325
Isosilibina B	80,2	132664	447682,5	37674712,5
Isómero de 2,3-cis-isosilibina	81,5	21019	121460	6281612,5
Total		4199222	29386625	978453562,5

Tabla 1b. Área de pico normalizada de diversos componentes de flavonolignano de silimarina en CAPTISOL® 0,1 M, CAPTISOL® 0,2 M y CAPTISOL® 0,3 M

Componentes	CAPTISOL® 0,1 M	CAPTISOL® 0,2 M	CAPTISOL® 0,3 M
Silicristina A	642151950	1069088200	1129854350
Silidianina	55230500	127256650	147989500
Silicristina B	48315700	97543950	104807350
Silibina A	159488700	267520300	307815350
Silibina B	374904700	579992500	661382400
2,3-cis-silibina A	18540350	41995100	38027300
2,3-cis-silibina B	7237250	25609950	26827550
Isosilibina A	231633300	422609150	441872850
Isosilibina B	69164250	124076150	130295850
Isómero de 2,3-cis-isosilibina	10679500	19413900	22244200
Total	1617346200	2775105850	3011116700

Las cantidades molares relativas de los diez componentes de flavonolignano de silimarina se calcularon dividiendo el área de pico normalizada de cada componente en una muestra entre el área de pico normalizada total de la muestra. La tabla 2 lista las cantidades relativas de los diez componentes de flavonolignano de silimarina en la referencia de metanol (0,1 mg/ml), y tras solubilidad saturada en disolución solo en agua,

disolución en agua de CAPTISOL® 0,05 M, disolución en agua de CAPTISOL® 0,1 M, disolución en agua de CAPTISOL® 0,2 M y disolución en agua de CAPTISOL® 0,3 M. Los datos mostrados en la tabla 2 se representan en el gráfico de barras de la FIG. 1 Tal como se muestra en la tabla 2 y la FIG. 1, las cantidades relativas de algunos componentes aumentan en presencia de CAPTISOL® mientras que otras disminuyen. Por ejemplo, la presencia de CAPTISOL® da como resultado un enriquecimiento de las cantidades relativas de silibina A y silibina B y una disminución en la cantidad relativa de silicristina A y

Tabla 2. Porcentajes de diversos componentes de flavonolignano de silimarina en las muestras

	Patrón de MeOH (0,1 mg/ml) (%)	H ₂ O (%)	CAPTISOL® (0,05 M) (%)	CAPTISOL® (0,1 M) (%)	CAPTISOL® (0,2 M) (%)	CAPTISOL® (0,3 M) (%)
Silicristina A	22,28	65,42	41,07	39,70	38,52	37,52
Silidianina	2,72	10,55	2,70	3,41	4,59	4,91
Silicristina B	1,50	5,21	3,98	2,99	3,51	3,48
Silibina A	25,35	3,15	9,55	9,86	9,64	10,22
Silibina B	32,00	7,72	24,01	23,18	20,90	21,96
2,3-cis-silibina A	1,24	0,60	1,57	1,15	1,51	1,26
2,3-cis-silibina B	0,72	0,21	0,59	0,45	0,92	0,89
Isosilibina A	10,53	5,20	12,03	14,32	15,23	14,67
Isosilibina B	3,16	1,52	3,85	4,28	4,47	4,33
Isómero de 2,3-cis-isosilibina	0,50	0,41	0,64	0,66	0,70	0,74
Total	100	100	100	100	100	100

Tal como se muestra en la tabla 2, la presencia de CAPTISOL® en las muestras ayudó a enriquecer selectivamente los porcentajes de algunos componentes de flavonolignano de silimarina. Por ejemplo, el porcentaje de silibina A en muestra solo de agua (aproximadamente el 3,15%) es menor que los porcentajes de silibina A en las cuatro muestras con CAPTISOL® añadido (más del 9,5% para las cuatro muestras con CAPTISOL® añadido); el porcentaje de silibina B en muestra solo de agua (aproximadamente el 7,72%) es menor que los porcentajes de silibina B en las cuatro muestras con CAPTISOL® añadido (más del 20% para las cuatro muestras con CAPTISOL® añadido); el porcentaje de isosilibina A en muestra solo de agua (aproximadamente el 5,20%) es menor que los porcentajes de isosilibina A en las cuatro muestras con CAPTISOL® añadido (más del 12% para las cuatro muestras con CAPTISOL® añadido); y el porcentaje de isosilibina B en muestra solo de agua (aproximadamente el 1,52%) es menor que los porcentajes de isosilibina B en las cuatro muestras con CAPTISOL® añadido (más del 3,8% para las cuatro muestras con CAPTISOL® añadido). Los porcentajes aumentados de silibina A, silibina B, isosilibina A e isosilibina B en las muestras con CAPTISOL® añadido muestran que CAPTISOL® ayuda a enriquecer estos componentes de flavonolignano en las composiciones.

La presencia de CAPTISOL® también ayudó a disminuir selectivamente los porcentajes de algunos componentes de silimarina en las composiciones. Por ejemplo, el porcentaje de silicristina A en muestra solo de agua (aproximadamente el 65,42%) es mayor que los porcentajes de silicristina A en las cuatro muestras con CAPTISOL® añadido (entre aproximadamente el 37% y aproximadamente el 42% para las cuatro muestras con CAPTISOL® añadido); y el porcentaje de silidianina en muestra solo de agua (aproximadamente el 10,55%) es mayor que los porcentajes de silidianina en las cuatro muestras con CAPTISOL® añadido (entre aproximadamente el 2,5% y aproximadamente el 5% para las cuatro muestras con CAPTISOL® añadido). Los porcentajes reducidos de silicristina A y silidianina en las muestras con CAPTISOL® añadido muestran que CAPTISOL® ayuda a reducir los porcentajes de estos componentes de todos los componentes de flavonolignano.

La tabla 3 muestra la solubilidad de los diversos componentes de silimarina y la solubilidad total de silimarina en el patrón de metanol (0,1 mg/ml), y la solubilidad total de silimarina obtenida tras saturar con agua con silimarina en exceso, muestras de CAPTISOL® 0,05 M, CAPTISOL® 0,1 M, CAPTISOL® 0,2 M y 0,3 M CAPTISOL®. La FIG. 2 representa gráficamente estos datos para agua, CAPTISOL® 0,05 M, CAPTISOL® 0,1 M, CAPTISOL® 0,2 M y CAPTISOL® 0,3 M y la FIG. 3 muestra la solubilidad total de todos los componentes de

flavonolignano tras saturar con silimarina en exceso en agua, CAPTISOL® 0,05 M, CAPTISOL® 0,1 M, CAPTISOL® 0,2 M y CAPTISOL® 0,3 M. La concentración de cada componente de flavonolignano de silimarina se calculó a partir de las áreas de pico en las tablas 1a y 1b y la concentración total de silimarina (0,1 mg/ml) en la muestra de referencia, asumiendo coeficientes de extinción constantes para cada componente.

Tabla 3. Solubilidad (mg/ml) de diversos componentes de flavonolignano de silimarina en las muestras

	Patrón de MeOH (0,1 mg/ml)	H ₂ O	CAPTISOL® (0,05 M)	CAPTISOL® (0,1 M)	CAPTISOL® (0,2 M)	CAPTISOL® (0,3 M)
Silicristina A	0,022	0,46	9,57	15,29	25,46	26,91
Silidianina	0,003	0,07	0,63	1,32	3,03	3,52
Silicristina B	0,001	0,04	0,93	1,15	2,32	2,50
Silibina A	0,025	0,02	2,23	3,80	6,37	7,33
Silibina B	0,032	0,05	5,59	8,93	13,81	15,75
2,3-cis-silibina A	0,001	0,00	0,37	0,44	1,00	0,91
2,3-cis-silibina B	0,001	0,00	0,14	0,17	0,61	0,64
Isosilibina A	0,011	0,04	2,80	5,52	10,06	10,52
Isosilibina B	0,003	0,01	0,90	1,65	2,95	3,10
Isómero de 2,3-cis-isosilibina	0,001	0,00	0,15	0,25	0,46	0,53
Total	0,100	0,70	23,30	38,52	66,09	71,71

Ejemplo 2. Solubilidad de silimarina en agua, disolución de CAPTISOL® y disolución de γ-ciclodextrina

La solubilidad de silimarina se midió en agua, en agua con 0,15 mol/l de γ-ciclodextrina (Cavamax), y en agua con 0,2 M de CAPTISOL® según los mismos procedimientos descritos en el ejemplo 1. Las disoluciones se centrifugaron durante 10 min a 13K rpm. Una alícuota del sobrenadante se diluyó 1:5 para agua, 1:25 para γ-ciclodextrina y 1:100 para tanto CAPTISOL® 0,20 M como HP-B-ciclodextrina 0,20 M usando MeOH como diluyente. La referencia de patrón se preparó disolviendo silimarina en 10 mg/ml de DMSO y entonces se diluyó hasta 0,50 mg/ml usando MeOH.

La tabla 4 muestra las áreas de pico de HPLC normalizadas de diversos componentes de silimarina en la referencia de metanol (0,5 mg/ml), en agua sola, en 0,15 M de γ-ciclodextrina (Cavamax) y en CAPTISOL® 0,2 M. Las áreas de pico normalizadas listadas for H₂O, 0,15 M de γ-ciclodextrina (Cavamax) y en CAPTISOL® 0,2 M son las áreas de pico promedio medidas a partir de dos muestras de cada disolución. Tal como se muestra en la tabla 4, for la muestra en la que la silimarina se disolvió en agua sin CAPTISOL®, el total de las áreas de pico normalizadas es menor que en las muestras en las que la silimarina se disolvió en agua con algo CAPTISOL® o γ-ciclodextrina añadidos. Además, el total de las áreas de pico normalizadas para la muestra de CAPTISOL® es mucho mayor que el de la muestra de γ-ciclodextrina.

Tabla 4. Área de pico normalizada de diversos componentes de silimarina en la referencia de patrón, agua, 0,15 mol/l de γ-ciclodextrina (Cavamax) y CAPTISOL® 0,2 M.

Componentes	RT	MeOH standard (0,5 mg/ml)	H ₂ O promedio	γ-ciclodextrina 0,15 M (Cavamax) prom.X dil.	CAPTISOL® 0,2 M prom.X dil.
Silicristina A	38	2708432	10156055	117920313	530583950
Silidianina	40,1	666560	2792773	23563088	98936750
Silicristina B	45,2	346692	1273073	12740400	71320000
Silibina A	63,8	2378750	645292,5	5149812,5	141684850
Silibina B	67,7	3575975	646835	1717337,5	257833100
2,3-cis-silibina A	69,1	176809	325630	2677862,5	50826850
2,3-cis-silibina B	70,6	114422	130157,5	1275425	27642100
Isosilibina A	77,8	1061908	957357,5	4757112,5	196958850
Isosilibina B	80,2	390647	292765	838437,5	71506550
Isómero de 2,3- cis-isosilibina	81,5	91293	77512,5	612600	16568000
Total		11511488	17297450	171252388	1463861000

Las cantidades molares relativas de los diez componentes de silimarina en patrón de metanol (0,5 mg/ml), agua, muestras de CAPTISOL® 0,15 M y γ-ciclodextrina 0,20 M se calcularon dividiendo el área de pico normalizada de cada componente en la muestra entre el área de pico normalizada total de toda la muestra. Los porcentajes calculados se listan en la tabla 5 y se representan gráficamente en la FIG. 4. El cambio de la solubilidad saturada de los diversos componentes de silimarina en cada uno de los cuatro tipos de muestras puede verse en la FIG. 4.

Tal como se muestra en la tabla 5 y la FIG. 4, la presencia de CAPTISOL® en las muestras ayudó a aumentar los porcentajes de algunos componentes de silimarina en la composición en comparación con la muestra solo de agua y la muestra con γ-ciclodextrina añadida. Por ejemplo, el porcentaje de silibina A en muestra solo de agua es de aproximadamente el 3,73%, que es aproximadamente igual que el porcentaje del 3,01% en la muestra con γ-ciclodextrina añadida, y el porcentaje de silibina A en la muestra con CAPTISOL® añadido es de aproximadamente el 9,68%; el porcentaje de silibina B es de aproximadamente el 3,34% en la muestra solo de agua y de aproximadamente el 1% en la muestra con γ-ciclodextrina añadida, y el porcentaje de silibina A en la muestra con CAPTISOL® añadido es de aproximadamente el 17,61%; el porcentaje de isosilibina A es de aproximadamente el 5,53% en la muestra solo de agua y de aproximadamente el 2,78% en la muestra con γ-ciclodextrina añadida, y el porcentaje de silibina A en la muestra con CAPTISOL® añadido es de aproximadamente el 13,45%; el porcentaje de isosilibina B es de aproximadamente el 1,69% en la muestra solo de agua y de aproximadamente el 0,49% en la muestra con γ-ciclodextrina añadida, y el porcentaje de silibina A en la muestra con CAPTISOL® añadido es de aproximadamente el 4,88%. Por tanto, los porcentajes aumentados de silibina A, silibina B, isosilibina A e isosilibina B en las muestras con CAPTISOL® añadido muestran que añadir CAPTISOL® ayuda a enriquecer estos componentes de silimarina en las composiciones, mientras que añadir otros tipos de ciclodextrina tal como γ-ciclodextrina puede conducir a que los porcentajes de estos componentes se reduzcan o se mantengan a aproximadamente el mismo nivel en comparación con la muestra solo de agua.

Añadir CAPTISOL® también ayudó a disminuir los porcentajes de algunos componentes de silimarina en las composiciones. Por ejemplo, el porcentaje de silicristina A es de aproximadamente el 58,71% en la muestra solo de agua y de aproximadamente el 68,86% en la muestra con γ-ciclodextrina añadida, pero los porcentajes de silicristina A en la muestra con CAPTISOL® añadido son de aproximadamente el 36,25%; el porcentaje de silidianina es de aproximadamente el 16,15% en la muestra solo de agua y de aproximadamente el 13,76% en la muestra con γ-ciclodextrina añadida, pero los porcentajes de silidianina en la muestra con CAPTISOL® añadido son de aproximadamente el 6,76%. Los porcentajes reducidos de silicristina A y silidianina en la muestra con CAPTISOL® añadido muestran que CAPTISOL® ayuda a reducir los porcentajes de estos

componentes de silimarina en las composiciones, mientras que añadir otros tipos de ciclodextrina tal como γ -ciclodextrina puede conducir a que los porcentajes de estos componentes aumenten o se mantengan a aproximadamente el mismo nivel que la muestra solo de agua.

5 Tabla 5. Porcentajes de diversos componentes de flavonolignano de silimarina en las muestras

	Patrón de MeOH (0,5 mg/ml) (%)	H ₂ O (%)	γ -ciclodextrina (0,15 M) (%)	CAPTISOL® (0,2 M) (%)
Silicristina A	23,53	58,71	68,86	36,25
Silidianina	5,79	16,15	13,76	6,76
Silicristina B	3,01	7,36	7,44	4,87
Silibina A	20,66	3,73	3,01	9,68
Silibina B	31,06	3,74	1,00	17,61
2,3-cis-silibina A	1,54	1,88	1,56	3,47
2,3-cis-silibina B	0,99	0,75	0,74	1,89
Isosilibina A	9,22	5,53	2,78	13,45
Isosilibina B	3,39	1,69	0,49	4,88
Isómero de 2,3-cis- isosilibina	0,79	0,45	0,36	1,13
Total	100,00	100,00	100,00	100,00

La tabla 6 muestra la solubilidad de los diversos componentes de flavonolignano de silimarina y la solubilidad total de flavonolignano en patrón de metanol (0,5 mg/ml), agua, CAPTISOL® 0,15 M y γ -ciclodextrina 0,20 M. Los datos mostrados en la tabla 6 se representan gráficamente en las FIGS. 5 y 6. El cambio de la solubilidad de los diversos componentes de silimarina en cada una de las tres muestras puede verse en la FIG. 5. La solubilidad saturada mutua total de todos los componentes de flavonolignano puede verse en la FIG. 6. La concentración de cada componente de silimarina se calculó a partir de las áreas de pico en la tabla 4 y la concentración total de silimarina (0,5 mg/ml) en la muestra de referencia, asumiendo coeficientes de extinción constantes para cada componente. Tal como se muestra en la tabla 6 y la FIG. 5, la solubilidad saturada de silimarina en la muestra solo de agua es mucho menor que en las muestras con γ -ciclodextrina (0,15 M) añadida; y para las muestras con γ -ciclodextrina presente, la solubilidad de silimarina es mucho menor que la de la muestra de CAPTISOL® (0,2 M). Los diversos componentes de silimarina tienen también una solubilidad aumentada en la muestra de CAPTISOL® (0,2 M).

20 Tabla 6. Solubilidad (mg/ml) de diversos componentes de silimarina en las muestras

	Patrón de MeOH (0,5 mg/ml)	H ₂ O	γ -ciclodextrina (0,15 M)	CAPTISOL® (0,2 M)
Silicristina A	0,12	0,44	5,12	23,05
Silidianina	0,03	0,12	1,02	4,30
Silicristina B	0,02	0,06	0,55	3,10
Silibina A	0,10	0,03	0,22	6,15
Silibina B	0,16	0,03	0,07	11,20
2,3-cis-silibina A	0,01	0,01	0,12	2,21
2,3-cis-silibina B	0,00	0,01	0,06	1,20
Isosilibina A	0,05	0,04	0,21	8,55
Isosilibina B	0,02	0,01	0,04	3,11
Isómero de 2,3-cis- isosilibina	0,00	0,00	0,03	0,72
Total	0,50	0,75	7,44	63,58

Ejemplo 3. Estudio de solubilidad de silimarina

El patrón de referencia de silimarina se preparó disolviendo 20,04 mg de silimarina al 80% (Indena, Milán, Italia) en 1,00 ml de DMSO y entonces diluyéndolo hasta 1,002 mg/ml con el 40% de metanol para usarse en un análisis de HPLC. Los constituyentes de silimarina se cuantificaron usando la HPLC según los procedimientos descritos en el ejemplo 1 y los resultados se muestran en la tabla 7a a continuación.

Tabla 7a. Componentes de silimarina en patrón de silimarina 1,002 mg/ml

Pico nombrado	Tiempo de ret. (min)	Área de pico	% de área
Taxifolina	13,24	1567093	5,5
Silicristina A	37,43	5467742	19,1
Silidianina	39,8	4947374	17,2
Silicristina B	44,62	615338	2,1
Silibina A	63,26	4532137	15,8
Silibina B	67,25	6916522	24,1
2,3-cis-silibina A	68,78	375367	1,3
2,3-cis-silibina B	70,13	117679	0,4
Isosilibina A	77,4	2702655	9,4
Isosilibina B	79,79	1238023	4,3
Isómero de 2,3-cis-isosilibina	81,28	211124	0,7
Total	n/a	28691054	100

El % de área de pico de taxifolina es de aproximadamente el 5,5% basándose en las áreas de pico totales de taxifolina y los diez componentes de flavonolignano de silimarina. El área de pico combinada de los diez componentes de flavonolignano es de aproximadamente el 94,5% de las áreas de pico totales de taxifolina y los diez componentes de flavonolignano de silimarina.

Las muestras A1 a A5 se prepararon o bien en agua desionizada o bien en disolución de CAPTISOL®. Las muestras de silimarina-agua se prepararon añadiendo 3,0 ml de agua desionizada o 3,0 ml de disolución de CAPTISOL® (0,05 M, 0,10 M o 0,20 M) a 260 mg silimarina al 80% en tubos Eppendorf de 5 ml, y los tubos se taparon de manera segura y se pusieron en un mezclador de extremo-sobre-extremo durante aproximadamente 6 días a temperatura ambiente. Los tubos se protegieron de la luz mientras se mezclaba. La disolución se centrifugó entonces durante 5 min dos veces y el sobrenadante se diluyó con metanol al 40% para el análisis de HPLC. Las concentraciones de taxifolina y los diez componentes de flavonolignano tal como se determinan mediante el análisis de HPLC se muestran en la tabla 7b. La capacidad antioxidante total de cada muestra se determinó mediante el método de fosfomolibdeno.

Tabla 7b. Solubilidad de diversos componentes de silimarina basado en el análisis de HPLC

Muestra	Diluyente	Taxifolina (mg/ml)	Diez componentes de flavonolignano (mg/ml)	Capacidad antioxidante total (mg/ml)
A1	H ₂ O	0,85	0,72	2,48
A2	H ₂ O	0,85	0,68	2,48

Muestra	Diluyente	Taxifolina (mg/ml)	Diez componentes de flavonolignano (mg/ml)	Capacidad antioxidante total
A3	CAPTISOL® 0,05 M	4,51	22,57	15,28
A4	CAPTISOL® 0,10 M	4,59	44,31	31,92
A5	CAPTISOL® 0,20 M	4,83	59,36	53,45

La solubilidad de silimarina se estudió también a temperaturas elevadas. Las muestras de silimarina-agua se prepararon añadiendo 3,0 ml de agua desionizada o 3,0 ml de disolución de CAPTISOL® (0,05 M, 0,10 M o 0,20 M) a 155 mg silimarina al 80% en un tubo Eppendorf de 5 ml, y los tubos se taparon de manera segura para minimizar la pérdida por evaporación y se sumergieron en un baño de agua a una temperatura elevada (60°C o 75°C). Las disoluciones de CAPTISOL® se prepararon disolviendo CAPTISOL® en agua. La disolución en el tubo se agitó durante una cierta cantidad de tiempo. La disolución se centrifugó entonces durante 5 min dos veces y el sobrenadante se diluyó con metanol al 40% para el análisis de HPLC. Las muestras en CAPTISOL® de silimarina se diluyeron añadiendo 10 µl de muestra de sobrenadante a 990 µl de diluyente. Las muestras en agua de silimarina se diluyeron añadiendo 100 µl de muestra de sobrenadante a 900 µl de diluyente. Las muestras diluidas se analizaron entonces usando HPLC según los procedimientos descritos en el ejemplo 1. Las concentraciones de taxifolina y los diez componentes de flavonolignano se muestran en la tabla 7c.

Tabla 7c. Solubilidad de diversos componentes de silimarina a temperaturas elevadas basado en el análisis de HPLC

Muestra n.º	Diluyente	Temperatura	Tiempo de agitación (h)	Taxifolina (mg/ml)	Diez componentes de flavonolignano (mg/ml)
B1	CAPTISOL® 0,10 M	75°C	0,5	7,20	45,03
B2	CAPTISOL® 0,10 M	75°C	1	7,57	45,80
B3	CAPTISOL® 0,10 M	75°C	2	7,49	45,06
B4	CAPTISOL® 0,10 M	75°C	3	7,35	44,16
B5	CAPTISOL® 0,10 M	75°C	24	7,28	43,73
B6	H ₂ O	75°C	0,5	1,36	0,74
B7	H ₂ O	75°C	1	1,55	0,79
B8	H ₂ O	75°C	2	1,65	0,85
B9	H ₂ O	75°C	3	1,79	0,94

Muestra n.º	Diluyente	Temperatura	Tiempo de agitación (h)	Taxifolina (mg/ml)	Diez componentes de flavonolignano (mg/ml)
B10	H ₂ O	75°C	24	1,73	0,93
B11	CAPTISOL® 0,10 M	60°C	0,5	4,93	35,35
B12	CAPTISOL® 0,10 M	60°C	1	5,06	37,66
B13	CAPTISOL® 0,10 M	60°C	2,5	5,07	38,54

También se prepararon disoluciones de silimarina en CAPTISOL® saturadas añadiendo 160 mg de silimarina a 1 ml de disolución de CAPTISOL® 0,1 M en un vial sellado bajo agitación mecánica y el vial se mantuvo en un baño de agua a 70-75°C. La disolución se saturó rápidamente en aproximadamente una hora. La disolución se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se centrifugó, y el sobrenadante puede usarse entonces para preparar diversas formulaciones. Este procedimiento aumentó las cargas de taxifolina y flavonolignano porque la taxifolina era 5 veces mayor que en la muestra de silimarina en agua y la concentración de flavonolignano era aproximadamente 50 veces mayor que en la muestra de silimarina en agua.

10 Ejemplo 4. Prueba de capacidad antioxidante de radicales oxígeno (ORAC)

El ensayo de actividad ORAC se basó en la oxidación de fluoresceína como sonda fluorescente mediante radicales peroxilo a modo de proceso de transferencia de átomos de hidrógeno (HAT). Los radicales peroxilo se producen mediante un iniciador de radicales libres (hidrocloruro de 2,2'-azobis-(2-metilpropionamida) (AAPH)) que extingue la sonda fluorescente a lo largo del tiempo. Los antioxidantes presentes en el ensayo trabajan para bloquear la oxidación de radicales peroxilo de la sonda fluorescente hasta que la actividad antioxidante en la muestra se agota. Los radicales peroxilo restantes destruyen la fluorescencia de la sonda fluorescente. La capacidad antioxidante de la muestra se correlacionaba con la curva de decaimiento de fluorescencia, que puede usarse para cuantificar la actividad antioxidante de radicales peroxilo total en una muestra y compararse con una curva patrón antioxidante del análogo de vitamina E soluble en agua Trolox.

El ensayo se llevó a cabo usando un kit de ensayo comercial (kit de ensayo de peróxido de hidrógeno OxiSelect™ (colorimétrico) ensayo de actividad/STA-345, Cell Biolabs, Inc., San Diego, CA, EE. UU.). El protocolo hidrófobo del kit se realizó usando muestras a 0, 2,5, 5, 10, 20, 30, 40 y 50 µM. Se adquirieron resultados tras una hora de lectura promedio a una longitud de onda de excitación de 480 nm y emisión a 523 nm. Los resultados de la prueba ORAC se muestran en la tabla 8a.

Tabla 8a. Valores ORAC de taxifolina y flavonolignano en las muestras

Muestra n.º	Factor de dilución	Equivalente Trolox (uMol Trolox)	Valor ORAC (uMol Trolox/l)	Número de series	Valor ORAC promedio (uMol Trolox/l)	ORAC normalizado	Taxifolina (mg/ml)	Diez componentes de flavonolignano (mg/ml)
C1	250	27,12	6779,9	2	7350	1	0,40	0,46
C2	500	34,86	17432,3	2	19750	3	n/a	n/a
C3	1000	42,61	42609,7	1	42610	6	0,96	11,60
C4	1000	42,02	42020,4	1	42020	6	0,96	11,62
C5	1000	43,70	43704,2	1	43704	6	0,95	11,49
C6	1000	20,81	20805,6	1	20806	3	1,65	0,85

Muestra n.º	Factor de dilución	Equivalente Trolox (uMol Trolox)	Valor ORAC (uMol Trolox/l)	Número de series	Valor ORAC promedio (uMol Trolox/l)	ORAC normalizado	Taxifolina (mg/ml)	Diez componentes de flavonolignano (mg/ml)
C7	1000	21,82	21815,8	1	21816	3	1,79	0,94
C8	10000	19,37	193744,5	1	193744	26	4,18	39,62
C9	10000	22,57	225735,1	1	225735	31	5,25	41,14
C10	15000	19,12	286828,4	1	286828	39	7,57	45,80
C11	15000	21,98	329763,2	1	329763	45	7,49	45,06

Las formulaciones de las muestras C1 a C11 pueden encontrarse en la tabla 8b a continuación. La muestra C1 se preparó a temperatura ambiente añadiendo 155 mg de silimarina al 80% (Indena, Milán, Italia) a 9,845 g de agua desionizada y se agitó durante la noche. La muestra C2 se preparó a temperatura ambiente añadiendo 0,50 g de los fosfolípidos de silimarina (fitosoma) a 9,5 g de agua y se agitó durante la noche. Las muestras C3, C4 y C5 se prepararon cada una independientemente a temperatura ambiente añadiendo 0,155 g de silimarina a 9,845 g de CAPTISOL® 0,1 M y se agitó durante al menos 48 h. Las muestras C6 y C7 se prepararon a 75°C añadiendo un gran exceso de silimarina a 9,845 g de agua desionizada; la muestra C6 se agitó en un vial sellado durante 2 h y la muestra C7 se agitó en un vial sellado durante 3 h. La muestra C8 se preparó a temperatura ambiente añadiendo 260 mg de silimarina al 80% a 9,845 g de CAPTISOL® 0,1 M y se equilibró agitando durante al menos 48 h, y la muestra C9 se preparó a temperatura ambiente añadiendo 360 mg de silimarina a 9,845 g de CAPTISOL® 0,1 M y se equilibró agitando durante al menos 48 h. Las muestras C10 y C11 se prepararon a 75°C añadiendo 155 mg de silimarina a 9,845 g de CAPTISOL® 0,1 M; la muestra C10 se agitó durante 1 h y la muestra C11 se agitó durante 2 h. Las muestras C6 a C11 tenían todas un gran exceso de silimarina no disuelta en el vial original. Todas las muestras C1 a C11 se centrifugaron antes de la toma de muestras.

Tabla 8b. Formulaciones de silimarina para las muestras C1 a C11.

Muestra n.º	Detalles de la formulación
C1	Silimarina en agua preparada a temperatura ambiente con 155 mg de silimarina
C2	Fosfolípidos de silimarina (fitosoma) preparados a temperatura ambiente
C3	Silimarina en CAPTISOL® 0,1 M preparada a temperatura ambiente con 155 mg de silimarina
C4	Silimarina en CAPTISOL® 0,1 M preparada a temperatura ambiente con 155 mg de silimarina
C5	Silimarina en CAPTISOL® 0,1 M preparada a temperatura ambiente con 155 mg de silimarina
C6	Silimarina en agua preparada a 75°C y agitada durante 2 h con un gran exceso de silimarina
C7	Silimarina en agua preparada a 75°C y agitada durante 3 h con un gran exceso de silimarina
C8	Silimarina en CAPTISOL® 0,1 M preparada con 260 mg de silimarina
C9	Silimarina en CAPTISOL® 0,1 M preparada con 360 mg de silimarina

Muestra n.º	Detalles de la formulación
C10	Silimarina en CAPTISOL® 0,1 M preparada a 75°C y agitada durante 1 h con 155 mg de silimarina
C11	Silimarina en CAPTISOL® 0,1 M preparada a 75°C y agitada durante 2 h con 155 mg de silimarina

Las disoluciones preparadas anteriormente se centrifugaron entonces durante 5 min. Los sobrenadantes se diluyeron según el factor de dilución en la tabla 8a con metanol al 40% y entonces se usaron para un análisis de HPLC y/u ORAC. Los valores ORAC de la taxifolina y los componentes de flavonolignano se muestran también en la Figura 16.

Ejemplo 5. Actividad antiinflamatoria (IL-8)

Las disoluciones de prueba se prepararon a partir de la composición detallada en la tabla 9a usando el siguiente procedimiento: (i) Todos los excipientes requeridos para cada disolución de prueba listada en la tabla 8a se pesaron secuencialmente en un vial de tamaño adecuado; (ii) la disolución de la etapa (i) se sometió entonces a vórtex durante 30 s para dispersar el componente de elemento de prueba, a través de la disolución; (iii) las disoluciones de prueba se homogeneizaron a 10.800 rpm durante 2 min en ráfagas cortas de 10-20 s para evitar espumación usando el homogeneizador Silverson.

Tabla 9a. Composición de las disoluciones de prueba

	CAPTISOL® - Silimarina	Extracto de silimarina
Silimarina	0,155 g	0,155g
CAPTISOL® 50 mM solución	9,845 g	n/a
Vehículo (agua para inyección)	n/a	9,845 g

La disolución de CAPTISOL® 50 mM se preparó usando el siguiente procedimiento: (i) se pesó CAPTISOL® (1,5166 ± 0,01 g) en un matraz volumétrico de 20 ml; (ii) el matraz volumétrico se llenó hasta la mitad con agua para inyección, entonces se sometió a vórtex hasta que se observó disolución; (iii) el matraz volumétrico de la etapa (ii) se enrasó usando agua para inyección y la disolución se agitó hasta que el CAPTISOL® se hubo disuelto completamente.

Modelo tisular: Se usaron dos tipos de modelos tisulares RHE, tejido de psoriasis y controles de grosor completo sanos. Para cultivar cada tipo de tejido, se requirieron medios de mantenimiento libres de suero correspondientes.

A la llegada, los tejidos se manipularon usando el siguiente procedimiento:

(i) Los tejidos se transfirieron al frigorífico almacenado a 2-8°C (durante un máximo de 48 h) a la llegada hasta el día antes de la aplicación de los elementos de prueba.

(ii) El día antes de la aplicación de elementos de prueba, los pocillos de una placa de 6 pocillos se llenaron con medios de mantenimiento precalentados (37°C) (0,9 ml, suministrado con los tejidos) usando una pipeta automática.

(iii) El tejido se retiró del embalaje, se limpió para eliminar la agarosa de transporte usando bastoncillos de algodón secos y entonces se inspeccionó visualmente para signos de daño. Cualquier tejido dañado visualmente se descartó.

(iv) El tejido se transfirió al medio de cultivo de crecimiento y entonces se incubó a 37°C, CO₂ al 5%, durante el periodo de equilibrio (durante la noche 16-18 h).

Aplicación de elemento de prueba y control: Todos los elementos de prueba para los experimentos a pequeña escala se sometieron a prueba por duplicado usando un lote de tejido según el siguiente método:

(i) Al final del periodo de equilibrado, los medios se aspiraron de cada pocillo de las placas de 6 pocillos que contenían los insertos de tejido y se puso un soporte de cultivo (usado para elevar el tejido hasta la interfaz líquido-aire) en cada pocillo de la placa de 6 pocillos.

5 (ii) A la placa de 6 pocillos (etapa (i)), se le añadieron 5 ml de medio de mantenimiento precalentado usando una pipeta automática y los tejidos se pusieron entonces placed encima del soporte de cultivo. Se tuvo cuidado de evitar atrapar cualquier burbuja de aire entre el tejido y la superficie de los medios.

10 (iii) El elemento de prueba se dispensó ($100 \pm 0,5 \mu\text{l}$) sobre la parte superior del tejido RHE, usando una pipeta de desplazamiento positivo. El elemento de prueba o control (agua) se distribuyó sobre la superficie del tejido RHE usando una varilla de vidrio (la varilla de vidrio se limpió frotando con etanol al 70% v/v en agua entre cada aplicación y se permitió que se secase).

15 (vi) La tapa de la placa se reemplazó y los tejidos se devolvieron al incubador (37°C , CO_2 al 5%) durante el periodo de dosificación requerido (6, 24 y 30 h).

20 *Recogida, preparación y análisis de muestras:* Para ambos modelos tisulares empleados durante la investigación de viabilidad, los medios de incubación se recogieron y se analizaron. Además, los tejidos sanos de grosor completo se lisaron y analizaron. Se usó el análisis de medios de incubación para determinar la liberación extracelular de marcadores de los tejidos y el análisis de lisados tisulares para los niveles intracelulares de los marcadores.

Para investigar los cambios intercelulares en respuesta al tratamiento con el elemento de prueba, se prepararon lisados tisulares para su análisis tal como se describe a continuación:

25 (i) Tras el tratamiento con los elementos de prueba, los insertos de tejido se retiraron de la placa de ensayo y se usó un punzón de biopsias para tomar/para recoger el tejido del inserto, el inserto de plástico. Entonces se usaron fórceps para separar este tejido del inserto.

30 (ii) El tejido (etapa (i)) se transfirió entonces a un tubo de centrifuga de 1,5 ml que contenía 500 μl de tampón de lisis celular (R&D systems); el tubo de centrifuga se incubó entonces sobre hielo durante 30 min para permitir que se produjese la lisis celular.

35 (iii) Tras las lisis (etapa (i)), el residuo celular se hizo sedimentar entonces mediante centrifugación (13.000 rpm durante 5 min).

40 (iv) El sobrenadante se retiró del tubo de centrifuga (etapa (iii)) y se almacenó a -80°C hasta que se requirió, una alícuota de esta muestra se retiró antes del análisis de marcador para cuantificar la concentración de proteína mediante el ensayo del ácido bicinonínico (ensayo BCA).

Ensayo de proteínas BCA: Este ensayo se realizó usando el kit de ensayo de proteínas BCA Pierce® según las instrucciones del fabricante tal como sigue.

45 (i) A partir del patrón de albúmina sérica bovina (BSA) suministrado, se prepararon patrones de calibración de BSA, en los que se diluyó BSA hasta un volumen final usando tampón fosfato (50 mM, pH 7,4) como diluyente.

50 (ii) Una disolución de reactivo de trabajo de BCA se preparó mezclando 50 partes de reactivo de BCA A (ácido bicinonínico) con 1 parte de reactivo de BCA B (disolución de sulfato de cobre al 4%) (50:1, reactivo A:B).

(iii) En una placa de micropocillos, se pipetearon 25 μl de cada patrón o muestra de prueba por duplicado.

55 (iv) A los pocillos que contenían las muestras y los controles (etapa (iii)), se añadieron entonces 200 μl de disolución de reactivo de trabajo de BCA usando una pipeta automática.

(v) La placa se cubrió con una película de sellado y se incubó a 37°C durante 30 minutos.

60 (vi) La placa se enfrió entonces hasta temperatura ambiental y se midió la absorbancia de las disoluciones a 562 nm usando un espectrofotómetro μQuant .

Ensayo ELISA: Los marcadores que se analizaron se resumen en la tabla 9b, todos se cuantificaron usando kits comerciales que se usaron según las respectivas instrucciones del fabricante.

65 Tabla 9b. Marcadores con potencial de viabilidad estudiados

Tipo de marcador	Marcador
Marcadores inflamatorios	IL-6 (Invitrogen ELISA: IP-6 humana)
	IL-8 (Quantikine ELISA: inmunoensayo de CXCL8/IL-8 humana)
	IP-10 ((Invitrogen ELISA: IP-10 humana)
Marcadores de estructura de la piel	Procolágeno (DuoSet ELISA: Human Pro-colágeno Iα1-COLIA1)
	Fibronectina (Biovision ELISA: fibronectina humana)
Efectos antioxidantes	Actividad superóxido dismutasa (ensayo de actividad superóxido dismutasa OxiSelect)

La actividad antiinflamatoria de las composiciones de SAE-CD/silimarina se sometió a prueba usando un modelo tisular de psoriasis (MatTek Corporation, Ashland, MA, EE. UU.). Estos tejidos tienen una liberación elevada de citocinas inflamatorias relacionadas con psoriasis incluyendo interleucina 8 (IL-8). Los efectos de la composición de CAPTISOL®-silimarina se sometieron a prueba para su potencia a la hora de reducir la expresión de estas citocinas en el modelo *in vitro*. Las disoluciones de prueba y los tejidos se prepararon usando los procedimientos descritos anteriormente.

Al modelo tisular de psoriasis se le dosificó una composición de CAPTISOL®-silimarina en disolución en agua, y entonces se incubó a 37°C durante 6 h, 24 h y 30 h. Para el control, el modelo tisular de psoriasis se trató con agua solo como grupo control y se incubó a 37°C durante 6 h, 24 h y 30 h. El modelo tisular se analizó y los niveles de IL-8 se determinaron usando los procedimientos descritos anteriormente.

Los niveles de IL-8 para el control y la composición de prueba se muestran en la FIG. 7. El nivel de IL-8 en la muestra tratada con la composición de CAPTISOL®-silimarina era menor a las 6 h, 24 h y 30 h en comparación con el control.

Ejemplo 6. Niveles intracelulares de ROS/RNS

Se prepararon las disoluciones de muestra y se realizó la prueba según los procedimientos descritos en el ejemplo 5. Los efectos de las composiciones de CAPTISOL®-silimarina sobre los niveles intracelulares de ROS/RNS se sometieron a prueba usando un modelo tisular de grosor completo sano. Se usó una muestra control solo con agua. En los puntos de tiempo de 6 h, 24 h y 30 h, los tejidos se lisaron y se analizaron para los niveles intracelulares de ROS/RNS. Tal como se muestra en la FIG. 8A, la muestra tratada con la composición de CAPTISOL®-silimarina mostró niveles reducidos de ROS/RNS en cada uno de los tres puntos de tiempo en comparación con la muestra control de tejido sano. Este resultado demuestra las propiedades antioxidantes de la composición de CAPTISOL®-silimarina. La FIG. 8B muestra los resultados cuando se normalizaron para el contenido de proteína. Tal como se muestra en la FIG. 8B, la muestra tratada con la composición de CAPTISOL®-silimarina mostró niveles reducidos de ROS/RNS en cada uno de los tres puntos de tiempo 6 h, 24 h y 30 h, en comparación con la muestra control.

Ejemplo 7. Actividad antiinflamatoria (IL-6 e IL-10)

Se prepararon las disoluciones de muestra y se realizó la prueba según los procedimientos descritos en el ejemplo 5. La actividad antiinflamatoria de una composición de CAPTISOL®-silimarina se sometió a prueba usando un modelo tisular de psoriasis (MatTek Corporation, Ashland, MA, EE. UU.). Estos tejidos tienen una liberación elevada de las citocinas inflamatorias interleucina 6 (IL-6) y proteína 10 inducida por interferón gamma (IP-10). La composición de CAPTISOL®-silimarina se sometió a prueba para su potencia a la hora de reducir la expresión de estas citocinas en el modelo *in vitro*.

Al modelo tisular de psoriasis se le dosificó composición de CAPTISOL®-silimarina en agua, y entonces se incubó a 37°C durante 48 h, 96 h y 144 h. Para el control, el modelo tisular de psoriasis se trató con agua solo y se incubó a 37°C durante 48 h, 96 h y 144 h.

Los niveles de IL-6 para el control y la composición de prueba se muestran en la FIG. 9. El nivel de IL-6 en la muestra tratada con la composición de CAPTISOL®-silimarina era menor en cada uno de los tres puntos de tiempo en comparación con el control.

- 5 Los niveles de IP-10 para el control y la composición de prueba se muestran en la FIG. 10. El nivel de IP-10 en la muestra tratada con la composición de CAPTISOL®-silimarina era menor en cada uno de los tres puntos de tiempo en comparación con el grupo control.

Ejemplo 8. Efecto sobre fibronectina y procolágeno

10 El efecto de CAPTISOL®-silimarina sobre los marcadores estructurales fibronectina y procolágeno se sometió a prueba usando un modelo tisular de grosor completo sano. Los niveles de fibronectina y procolágeno intracelulares se midieron a 96 h y 144 h. Para el control, el modelo tisular se trató con agua solo. Los niveles de fibronectina resultantes se muestran en la FIG. 11. La concentración de fibronectina en los tejidos se redujo en la composición de CAPTISOL®-silimarina en ambos puntos de tiempo en comparación con el control. Los niveles de procolágeno resultantes se muestran en la FIG. 12. El nivel intracelular de procolágeno se redujo también mediante la composición de CAPTISOL®-silimarina en ambos puntos de tiempo. Además, el control y las muestras de composición de CAPTISOL®-silimarina a las 96 h se sometieron a ensayo en el medio acondicionado para determinar la liberación extracelular de fibronectina. Los resultados se muestran en la FIG. 11 y demostraron que el nivel extracelular de fibronectina se redujo mediante la composición de CAPTISOL®-silimarina en comparación con el control.

Estos resultados soportan que CAPTISOL®-silimarina puede ayudar a acelerar la curación de heridas y a prevenir la formación de cicatrices.

Ejemplo 9. Formulación de gel

La solubilidad de silimarina se determinó en diversos disolventes tal como se muestra en la tabla 10a a continuación. La solubilidad de silimarina en los excipientes seleccionados se sometió a ensayo usando el siguiente procedimiento:

- (i) Un peso conocido de silimarina (tabla 12) para cada excipiente se pesó en un vial de vidrio de 20 ml.
- (ii) Aproximadamente 1,0 g de cada uno de los excipientes se añadió a los viales de vidrio individuales de la etapa (i).
- (iii) La silimarina y el excipiente se agitaron durante > 16 h (una vez que se observó saturación). Las disoluciones se agitaron en un baño de agua calibrado previamente a 25°C.
- (iv) Durante la agitación, las disoluciones se inspeccionaron visualmente cada hora (cuando fue posible) para observar si la silimarina se había disuelto en los excipientes.
- (v) Si se observó que la silimarina se había disuelto completamente, entonces se añadió una cantidad adicional de silimarina al vial, cuando la silimarina era insoluble se añadieron excipientes adicionales en incrementos adecuados (250 - 1000 mg) dependiendo de la evaluación visual de la solubilidad de silimarina.

Tabla 10a. Solubilidad de silimarina en excipiente (% p/p) determinada mediante evaluación visual

Excipiente	Solubilidad de silimarina en el excipiente (% p/p)
Etanol	11,17
Isopropanol (alcohol isopropílico)	3,39
Alcohol bencílico	6,86
Agua desionizada	< 0,39
Fenoxietanol	7,71
PEG400	5,96
Dimetilisosorbida (SR Arlasolve DMI)	10,19

Excipiente	Solubilidad de silimarina en el excipiente (% p/p)
Propilenglicol	5,14
Transcutol P	9,96
Adipato de diisopropilo	< 1,99
Glicerina (glicerol)	< 0,30

Basándose en los experimentos de solubilidad descritos anteriormente, se desarrollaron sistemas de disolvente adecuados para formar la base de una formulación de gel. Se desarrolló un sistema de disolvente para incorporar la silimarina a una formulación de gel tal como se muestra en la tabla 10b. La solubilidad de silimarina en los sistemas de disolvente se determinó tal como sigue:

5

(i) Cada sistema de disolvente se preparó mediante el pesaje secuencial de los disolventes requeridos en la tabla 10b para preparar un lote de 10 g del sistema de disolvente

10

(ii) Los sistemas de disolvente se agitaron minuciosamente hasta que fueron visualmente homogéneos y se determinó la solubilidad de la silimarina. La solubilidad de silimarina en los sistemas de disolventes era difícil de evaluar visualmente, con dos tendencias distintas observadas en los sistemas de disolvente. La silimarina era insoluble al 0,34- 0,35% p/p (SS2, SS5 y SS6) con formación de grumos distinguibles de la silimarina sólida en el sistema. En los sistemas restantes (SS1, SS3 y SS4) la silimarina se dispersaba en el sistema y parecía estar en suspensión. Estos sistemas (SS1, SS3 y SS4) se evaluaron entonces adicionalmente para determinar la solubilidad de silimarina hasta el 0,08% p/p, donde todavía había evidencia de silimarina en suspensión, lo que sugiere que la solubilidad de silimarina es menor del 0,08% en los 3 sistemas.

15

20

Tabla 10b. Composiciones de excipientes en los sistemas de disolvente desarrollados (% p/p) y las observaciones de la solubilidad de silimarina.

Sistemas de disolvente	Composiciones de excipientes % p/p (de excipientes en cada sistema)					
	SS1	SS2	SS3	SS4	SS5	SS6
Fenoxietanol	-	1	1	1	1	1
Etanol	-	10	10	10	10	5
PEG400	-	-	20	-	-	10
Transcutol P	-	-	-	15	-	-
Dimetilisorbida	-	-	-	-	15	-
CAPTISOL® 100 mM	100	89	69	74	74	84
Total	100	100	100	100	100	100
Carga de silimarina (% p/p)	0,43	0,34	0,40	0,39	0,35	0,34
Observaciones	Silimarina dispersada por todo el sistema de disolvente	Grumos de silimarina visibles	Silimarina dispersada por todo el sistema de disolvente	Silimarina dispersada por todo el sistema de disolvente	Grumos de silimarina visibles	Grumos de silimarina visibles

Basándose en los resultados de los experimentos de solubilidad, se determinó que con el fin de conseguir la carga más alta de silimarina en las formulaciones de gel, los 3 sistemas de disolventes que tenían la solubilidad más alta para silimarina (SS1, SS3 y SS4) estaban saturados con silimarina. Esto se realizó mediante la adición del 1% p/p de silimarina a cada sistema de disolvente (SS1, SS3 y SS4) y agitando durante 24 h para conseguir una solubilidad máxima. Las suspensiones resultantes se centrifugaron entonces para eliminar la silimarina insoluble, y las disoluciones se evaluaron visualmente para el grado de coloración amarilla para determinar la concentración de silimarina en disolución. Se determinó que el sistema de disolvente con la carga más alta era SS3. Como resultado, se usó SS3 para preparar una formulación de gel diluyendo el sistema de disolvente saturado (SS3) en un 10% con el sistema de disolvente SS3 para prevenir la inestabilidad física de la formulación final. El sistema de disolvente saturado al 90% y el placebo correspondiente (sistema de disolvente SS3 solo sin silimarina) se elaboraron entonces en formulaciones de gel añadiendo el 1% p/p de polímero (HPC o HEC). La tabla 11 resume los resultados de las pruebas de formulación de gel, mostrando que la hidroxipropilcelulosa (HPC) en combinación con SS3 produjo una formulación de gel buena.

Tabla 11. Polímeros seleccionados para formar una formulación de gel.

Nombre de la formulación final	Sistema de disolvente	Polímeros	Aspecto macroscópico	Microscópico	pH
Gel con vehículo CAPTISOL®	SS3 (sin silimarina)	Hidroxipropil-celulosa (HPC)	Gel hidratado completamente transparente	Ninguna evidencia de cristalización de fármaco	6,63
n/a	SS3 (sin silimarina)	Hidroxietil-celulosa (HEC)	El polímero no se hidrató	n/a	n/a
Gel de CAPTISOL®-Silimarina	SS3 (saturación de silimarina del 90%)	Hidroxipropil-celulosa (HPC)	Gel completamente hidratado transparente amarillo	Ninguna evidencia de cristalización de fármaco	5,48
n/a	SS3 (saturación de silimarina del 90%)	Hidroxietil-celulosa (HEC)	El polímero no se hidrató	n/a	n/a

Con este fin, se siguió el procedimiento a continuación para preparar las formulaciones de gel finales:

(i) Se pesó silimarina (150 mg) en un vial de vidrio de 20 ml.

(ii) Aproximadamente 1,0 g de cada sistema de disolvente (SS1, SS3 y SS4; tabla 13) se añadieron a los viales de vidrio individuales de la etapa (i).

(iii) Tras 1 h, se añadió una alícuota adicional de cada sistema de disolvente a cada vial individual hasta un total de 14,85 g para producir una disolución al 1% de la silimarina.

(iv) La silimarina y los sistemas de disolvente se agitaron durante > 24 h en un baño de agua calibrado previamente a 25°C.

(v) Los sistemas de disolvente saturados se centrifugaron entonces a 4000 rpm durante 10 min para eliminar cualquier silimarina no disuelta.

(vi) Los sistemas de disolvente saturados se evaluaron entonces visualmente para determinar el nivel más alto de silimarina en disolución basándose en el color de la disolución y la cantidad de silimarina no disuelta.

(vii) El sistema de disolvente saturados seleccionado (etapa (vi), SS3) se diluyó entonces con SS3 en un 10% para evitar la precipitación de silimarina cuando se prepararon las formulaciones.

5 (viii) Este sistema de disolvente se usó entonces para preparar geles usando dos HPC al 1% p/p en el sistema de disolvente.

(ix) Las formulaciones activas se evaluaron para el aspecto macroscópico, la ausencia de cristalización/aspecto microscópico, y pH.

10 **Ejemplo 10. Actividad antiinflamatoria**

Se llevó a cabo una prueba a escala completa para determinar el efecto de la formulación de gel de CAPTISOL®-silimarina sobre la inflamación midiendo la liberación de IL-6 del modelo tisular de psoriasis *in vitro*. El plan de dosificación y de muestreo a escala completa que detalla el número de muestras recogidas y
15 analizadas se muestra en la tabla 12.

Tabla 12. Detalles de la dosificación y el muestreo a escala completa.

Tipo de tejido	Tratamiento	Número de tejidos que deben tratarse	Puntos de tiempo	
			48 h	96 h
Tejidos con psoriasis (24 tejidos)	Gel de CAPTISOL®-silimarina	6	-	6
	Extracto de silimarina	6	-	6
	tratado con agua	6	-	6
	Gel de CAPTISOL®	6	-	6
Total		24	0	24
Controles de grosor completo sanos (24 tejidos)	Gel de CAPTISOL®-Silimarina	6	6	-
	Extracto de silimarina	6	6	-
	tratado con agua	6	6	-

20 Los tejidos con psoriasis se trataron durante 96 h con gel de CAPTISOL®-silimarina, extracto de silimarina, tratado con agua y gel del vehículo de CAPTISOL®. La liberación de IL-6 se cuantificó entonces mediante ELISA y los resultados se resumen en la Figura 13. El nivel de IL-6 era el más bajo en el grupo de tratamiento con gel de CAPTISOL®-silimarina en comparación con el grupo control de agua, el grupo de gel de vehículo de CAPTISOL® y el grupo de extracto de silimarina. En comparación con el grupo tratado con agua, los otros tres
25 grupos mostraron una reducción significativa del nivel de IL-6 ($p < 0,001$). La reducción más grande se observó en el grupo de gel de CAPTISOL®-silimarina (reducción del 72% en comparación con el tejido tratado con agua), confirmando sus propiedades antiinflamatorias. En comparación con el experimento realizado en el ejemplo 5, que no usó formulación de gel, la reducción en IL-6 con la formulación de gel era mayor (ejemplo 5 reducción en IL-6 del 49%). Los resultados de la prueba sugieren que la formulación de gel ha mejorado la actividad
30 antiinflamatoria de la composición de CAPTISOL®-silimarina.

Ejemplo 11. Niveles intracelulares de ROS/RNS

35 El efecto de la formulación de gel de CAPTISOL®-silimarina sobre los niveles de ROS/RNS en un modelo de piel de grosor completo sana *in vitro* se sometió también a prueba para determinar el potencial antioxidante del gel de CAPTISOL®-silimarina. Los tejidos de modelo control de grosor completo sano se trataron durante 48 h

con gel de CAPTISOL®-silimarina, extracto de silimarina y agua. Entonces se prepararon lisados tisulares, y los lisados se analizaron para los niveles intracelulares de ROS/RNS. Tal como se muestra en la Figura 14, el grupo tratado con formulación de gel de CAPTISOL®-silimarina mostró una reducción del 54% en el nivel de ROS/RNS ($p < 0,005$) en comparación con el grupo tratado con el agua. El grupo de tratamiento con gel de CAPTISOL®-silimarina mostró también un nivel de ROS/RNS menor que el grupo tratado con el extracto de silimarina. Los resultados de la prueba demostraron que las propiedades antioxidantes de la formulación de gel de CAPTISOL®-silimarina han mejorado la actividad antiinflamatoria de la composición de CAPTISOL®-silimarina.

Ejemplo 12. Propiedades fisicoquímicas de la silimarina

Los componentes de silimarina incluyendo taxifolina, silidianina, silicristina, silibina A, silibina B, isosilibina A e isosilibina B se sometieron a prueba para su solubilidad en agua y también para su valor Log D. El extracto de silimarina se obtuvo de Indena® (código Indena: 9065110). El sistema de HPLC consistía en un sistema Waters equipado con desgasificador en línea performance PLUS junto con un detector de absorbancia λ dual fijado a 288 nm. La separación cromatográfica de los constituyentes de silimarina se consiguió en una columna Symmetry Shield RP18 (150 x 4,6 mm, 5 μ m); que se mantuvo en condiciones ambientales de temperatura ambiente. El sistema de fase móvil binario consistía en el reservorio A (metanol:acetato de amonio 10 mM pH 5 [65:35 v/v]) y el reservorio B (acetato de amonio 10 mM, pH 5) que se ejecutaron según un programa de gradiente (0-1,9 min: 25% de A y 75% de B; 2,0-14,9 min: 80% de A y 20% de B y 15-37,9 min: 80% de A y 20% de B y 38-40 min: 25% de A y 75% de B). La tasa de flujo era de 1 ml/min por toda la serie analítica. El cromatograma de HPLC de los componentes de silimarina se muestra en la Figura 17.

Para determinar el Log D de los componentes de silimarina, el extracto de silimarina (2 mg) se disolvió en DMSO al 100% y entonces se usó para el experimento. Se prepararon diferentes tampones entre intervalos de pH de 1,0 a 12 usando reserva de tampón universal que contenía ácido clorhídrico 25 mM, ácido cítrico 25 mM, ácido fosfórico 25 mM, ácido bórico 30 mM y cloruro de sodio 20 mM. Aproximadamente 45 ml de tampón universal se titró con hidróxido de sodio (5M) para obtener el pH deseado. Se añadieron de manera conocida 10 μ l de disolución de reserva de silimarina a un tubo Eppendorf que contenía 500 μ l cada uno de un tampón y octanol saturado previamente. Esta mezcla se sometió a vórtex durante 5 minutos y se mantuvo para la agitación a temperatura ambiente. Tras 16 h, la mezcla se centrifugó a 10.000 rpm durante 30 minutos. Tras la centrifugación, las fases de tampón y de octanol se separaron, ambas fases se diluyeron con acetonitrilo (1:1) y sometieron a análisis de HPLC para la cuantificación de los componentes individuales de silimarina. Los valores de Log D de cada compuesto a un pH se determinaron mediante $\text{Log D (pH)} = \text{Log [orgánico (área de pico)/acuoso (área de pico)]}$.

La solubilidad medida y los valores de log D (pH 7,4) se muestran en la tabla 13 a continuación.

Tabla 13. Solubilidad y Log D de diversos componentes de silimarina

Componentes de silimarina	Solubilidad en agua (μ g/ml)	Log D (7,4 pH)
Taxifolina	550	1,35
Silidianina	232	1,64
Silicristina	170	0,53
Silibina A	7,71	2,26
Silibina B	21,9	1,99
Isosilibina A	18,8	2,47
Isosilibina B	6,36	2,53

Ejemplo 13. Estudio de solubilidad de fase mutua del complejo de silimarina - CAPTISOL®

Se usaron dos métodos, el método A y el método B, para preparar los complejos de silimarina-CAPTISOL® y se midieron y se compararon la solubilidad de fase de los diversos componentes en los complejos. El extracto de silimarina se obtuvo de Indena® (código Indena: 9065110).

En el método A, el complejo de silimarina-CAPTISOL® se preparó a través de un método de extracción en caliente. Las etapas del método A incluían: 1) preparar disoluciones de CAPTISOL® a 10, 20, 40, 60, 70 y 100 mM mezclando CAPTISOL® con agua; 2) combinar una cantidad en exceso de silimarina con cada disolución

de CAPTISOL® en un vial con suero sellado con una barra de agitación encerrada; 3) sumergir el vial en un baño de agua a 70-75°C sobre un agitador magnético de placa caliente y agitar la suspensión por medio de la barra de agitación durante 60 minutos; 4) enfriar la disolución hasta temperatura ambiente mediante inmersión en un baño de agua a temperatura ambiente; y 5) centrifugar a 10.000 rpm y filtrar usando un filtro de jeringuilla Millipore (0,22 µm). Los filtrados se analizaron usando HPLC para taxifolina, silicristina, silidianina, silibina A, silibina B, isosilibina A e isosilibina B tras una dilución apropiada.

En el método B, el complejo de silimarina-CAPTISOL® se preparó combinando el CAPTISOL® y la silimarina a temperatura ambiente: se incorporaron 120 mg del extracto en concentraciones 0, 10, 20, 40, 60, 80 y 100 mM disolución de CAPTISOL® en agua. Estas muestras se agitaron a temperatura ambiente durante 3 días. Al equilibrio, las muestras se centrifugaron a 10.000 rpm y se filtraron usando un filtro de jeringuilla Millipore (0,22 µm). Los filtrados se analizaron usando HPLC para taxifolina, silicristina, silidianina, silibina A, silibina B, isosilibina A e isosilibina B tras una dilución apropiada.

Se midió la solubilidad de los complejos de silimarina-CAPTISOL® preparados usando el método A y el método B. Para cada uno de los siete componentes de silimarina, el complejo de silimarina-CAPTISOL® preparado usando el método A mostraba generalmente una mayor solubilidad que el complejo de silimarina-CAPTISOL® preparado usando el método B. Las diferencias de solubilidad de silimarina en los dos complejos se volvieron incluso mayores a concentraciones de CAPTISOL® mayores. La Figura 18A muestra la curva de solubilidad en fase mutua de taxifolina en el complejo de silimarina-CAPTISOL®; la Figura 18B muestra la curva de solubilidad en fase mutua de silicristina en el complejo de silimarina-CAPTISOL®; la Figura 18C muestra la curva de solubilidad en fase mutua de silidianina en el complejo de silimarina-CAPTISOL®; la Figura 18D muestra la curva de solubilidad en fase mutua de silibina A en el complejo de silimarina-CAPTISOL®; la Figura 18E muestra la curva de solubilidad en fase mutua de silibina B en el complejo de silimarina-CAPTISOL®; la Figura 18F muestra la curva de solubilidad en fase mutua de isosilibina A en el complejo de silimarina-CAPTISOL®; y la Figura 18G muestra la curva de solubilidad en fase mutua de isosilibina B en el complejo de silimarina-CAPTISOL®. Las tablas 14A y 14B muestran los aumentos de solubilidad del complejo de silimarina-CAPTISOL® preparado usando el método A en comparación con el complejo de silimarina-CAPTISOL® preparado usando el método B.

Tabla 14A. El número de aumento en veces en la solubilidad de taxifolina, silicristina y silidianina

Concentración de CAPTISOL® (mM)	Taxifolina		Silicristina		Silidianina	
	Método A	Método B	Método A	Método B	Método A	Método B
10	1,95	1,97	4,74	4,52	2,88	2,61
20	3,32	3,06	12,9	11,0	6,75	5,84
40	3,54	3,39	20,6	18,1	15,1	13,6
60	4,26	3,48	28,3	22,8	27,8	20,9
80	4,51	3,47	29,9	25,0	30,8	24,6
100	4,77	3,72	30,9	28,4	33,3	29,9

Tabla 14B. El número de aumento en veces en la solubilidad de silibina A, silibina B, isosilibina A e isosilibina B.

Conc. de CAPTISOL® (mM)	Silibina A		Silibina B		Isosilibina A		Isosilibina B	
	Método A	Método B	Método A	Método B	Método A	Método B	Método A	Método B
10	13,4	22,3	13,4	20,6	6,74	12,3	4,94	10,5
20	58,7	42,6	48,5	42,6	26,7	31,1	23,3	27,9
40	121	73,8	99,3	71,1	74,1	67,8	62,4	58,4

Conc. de CAPTISOL® (mM)	Silibina A		Silibina B		Isosilibina A		Isosilibina B	
	Método A	Método B	Método A	Método B	Método A	Método B	Método A	Método B
60	204	91,6	160	90,4	122	92,6	104	79,4
80	214	103	171	102	134	105	122	89,5
100	291	117	201	116	146	122	125	106

Ejemplo 14. Permeación a través del intestino porcino

El complejo de silimarina-CAPTISOL® se sometió a prueba para su permeabilidad en el tracto GI usando el intestino porcino y la disolución de silimarina sin CAPTISOL® como muestra control. Intestino porcino recién cortado se limpió y se intercaló entre las dos cámaras de una célula de difusión de Franz con un área de difusión activa de 0,64 cm². La cámara donadora se llenó con 0,5 ml de disolución de silimarina habilitada con CAPTISOL® (preparada usando el método del ligando) o silimarina pura en solución salina tamponada con fosfato (PBS):etanol (80:20) usada como control positivo. La cámara receptora se llevó con 5 ml de PBS, pH 7,4, que se agitó a 600 rpm con una barra de agitación magnética de 3 mm a una temperatura de 37°C mantenida con un baño de agua en circulación. Se extrajeron 200 µl de tampón del lado receptor a diferentes intervalos de tiempo (0, 1, 2, 4, 6 y 8 h) y se reemplazó un volumen igual con tampón PBS nuevo. Las muestras anteriores se transfirieron a viales y se sometieron a análisis de HPLC.

La muestra control se preparó añadiendo un exceso del extracto de silimarina a solución salina tamponada con fosfato (PBS):etanol (80:20). Estas muestras se agitaron a temperatura ambiente durante 24 h, y al equilibrio las muestras se centrifugaron a 10.000 rpm y se filtraron usando un filtro de jeringuilla Millipore (0,22 µm). Los filtrados se analizaron usando HPLC para taxifolina, silicristina, silidianina, silibina A, silibina B, isosilibina A e isosilibina B tras una dilución apropiada.

El coeficiente de permeabilidad aparente de silimarina $P_{app} \times 10^{-3}$ se calculó usando $P_{app} = (dQ/dt)/(C_0 \times A)$, donde dQ/dt es la tasa de permeación a través del intestino porcino, C_0 es la concentración del compartimento donador a 0 min, y A es el área de intestino porcino. El coeficiente de permeabilidad aparente de silimarina $P_{app} \times 10^{-3}$ tal como se mide se lista en la tabla 15.

Tabla 15. Coeficiente de permeabilidad aparente $P_{app} \times 10^{-3}$ de silimarina

Componentes de Silimarina	Complejo de silimarina-CAPTISOL®	Silimarina en etanol:PBS (20:80)
Taxifolina	9,46	1,12
Silicristina	7,90	0,35
Silidianina	5,54	0,52
Silibina-A	8,88	0,33
Silibina-B	88,9	0,27
Isosilibina-A	7,71	0,25
Isosilibina-B	8,18	0,22

Cada uno de los componentes de silimarina se midió para la cantidad que permeaba a través del intestino porcino. Para los siete componentes de silimarina, el complejo de silimarina-CAPTISOL® mostró una mejor permeabilidad que la muestra control. La cantidad de componente de silimarina permeada a través del intestino porcino también aumentó con el tiempo a una tasa mucho más rápida que la muestra control. La Figura 19 muestra la cantidad de componentes de silimarina permeada a través del intestino porcino en la muestra control y el complejo de silimarina-CAPTISOL® tras 8 horas de prueba de permeación. Tal como se muestra en la Figura 19, para cada componente de silimarina, la cantidad permeada es mucho mayor en la muestra de silimarina-CAPTISOL® que en la muestra control de silimarina. Tal como se muestra en la tabla 15, los coeficientes de permeabilidad para los siete componentes de silimarina en el complejo de silimarina-

CAPTISOL® son muchas veces mayores que la muestra de silimarina sola, indicando una permeabilidad aumentada usando el complejo de silimarina-CAPTISOL®.

Ejemplo 15. Estudio farmacocinético

El complejo de silimarina-CAPTISOL® se administró a una rata para someter a prueba sus propiedades farmacocinéticas.

A la llegada, las ratas se alojaron individualmente en jaulas en una instalación de cuidado de animales en una sala de temperatura y humedad controladas con ciclo de 12 h:12 h (luz:oscuridad). A las ratas se les proporcionó acceso libre a alimento y agua durante una semana antes de usarlas con el fin experimental. Las 12 ratas se dividieron igualmente en tres grupos - Grupo I: complejo de silimarina-CAPTISOL® con una concentración de CAPTISOL® de 100 mM para administración oral; Grupo II: suspensión de silimarina (control); y Grupo III: complejo de silimarina con una concentración de CAPTISOL® de 100 mM para administración intravenosa. Los animales se sometieron a ayuno durante la noche con acceso libre a agua. El día del experimento, la rata se retiró de la instalación de cuidado animal y se llevó al laboratorio de procedimiento. El animal se pesó y se determinó el volumen de dosificación apropiado. Para administración oral, la cabeza de la rata se sostuvo en su sitio extendiendo suavemente la parte trasera de la cabeza y soportando el cuerpo inferior. El tubo de alimentación por sonda se puso en la boca y se hizo avanzar a lo largo del paladar inferior hasta el esófago, y la silimarina se administró a través del tubo. Para administración intravenosa, el complejo de silimarina-CAPTISOL® se administró mediante una inyección intravenosa de bolo lenta en la vena de la cola. Aproximadamente 200 µl de sangre se extrajeron en tubos recubiertos con heparina a predosis, 0,15, 0,5, 1, 2, 4, 8, 10 y 24 h para el grupo oral II y para el grupo intravenoso III. Los puntos de tiempo de muestreo eran predosis, 0,12, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 h a través de catéter en la vena yugular. Se recogió plasma centrifugando la sangre a 4000 rpm durante 5 min y se almacenó congelado a -80±10°C hasta su análisis.

El plasma almacenado se descongeló justo antes de realizar el análisis de los componentes de silimarina. Se añadieron 200 µl de acetonitrilo que contenía el 0,1% de amoníaco a 50 µl de plasma, y esta mezcla se sometió a vortex durante 5 min y se centrifugó a 4°C durante 5 min a 10.000 rpm. Tras la centrifugación, el sobrenadante se separó y se inyectó en HPLC para el análisis de los constituyentes de silimarina: taxifolina, silidianina, silicristina, silibina A, silibina B, isosilibina A e isosilibina B.

Las curvas de concentración en plasma-tiempo de silibina A, silibina B, isosilibina A e isosilibina B en la muestra de silimarina-CAPTISOL® del Grupo I y la muestra control (suspensión de silimarina) se muestran respectivamente en las Figuras 20A a 20D. La Figura 21A muestra la comparación de AUC del complejo de silimarina-CAPTISOL® y la muestra control para silibina A, silibina A, isosilibina A e isosilibina B; y la Figura 21B muestra la comparación de C_{máx} del complejo de silimarina-CAPTISOL® y la muestra control para silibina A, silibina A, isosilibina A e isosilibina B. Los resultados del estudio farmacocinético usando las muestras de silimarina-CAPTISOL® y la muestra control se resumen también a continuación en la tabla 16. El %F_{abs} se calcula usando la fórmula a continuación:

$$F_{abs} = 100 \cdot \frac{AUC_{po} \cdot D_{iv}}{AUC_{iv} \cdot D_{po}}$$

Tabla 16. Resultados de estudio farmacocinético de componentes de silimarina

	Formulación			
	Parámetros	Suspensión de silimarina oral (n=3)	Complejo de silimarina-CAPTISOL® oral (n=4)	Complejo de silimarina-CAPTISOL® IV (n=4)
Silibina A	Dosis (mg/kg)	189	163	40,8
	AUC _(0-2h) (ng.h/ml)	271	1067	3445
	T _{máx} (h)	0,50	0,50	0,12
	C _{máx} (ng/ml)	191	787	7907

	%F _{abs}	1,67	7,60	N/A
Silibina B	Formulación			
	Parámetros	Suspensión de silimarina oral (n=3)	Complejo de silimarina-CAPTISOL® oral (n=4)	Complejo de silimarina-CAPTISOL® IV (n=4)
	Dosis (mg/kg)	302	399	100
	AUC _(0-2h) (ng.h/ml)	395	1432	5074
	T _{máx} (h)	0,50	0,63	0,12
	C _{máx} (ng/ml)	333	907	12737
	%F _{abs}	2,58	7,07	N/A
Isosilibina A	Formulación			
	Parámetros	Suspensión de silimarina oral (n=3)	Complejo de silimarina-CAPTISOL® oral (n=4)	Complejo de silimarina-CAPTISOL® IV (n=4)
	Dosis (mg/kg)	78,0	139	35
	AUC _(0-2h) (ng.h/ml)	150	1230	1971
	T _{máx} (h)	0,50	0,50	0,07
	C _{máx} (ng/ml)	165	976	4162
	%F _{abs}	2,56	11,8	N/A
Isosilibina B	Formulación			
	Parámetros	Suspensión de silimarina oral (n=3)	Complejo de silimarina-CAPTISOL® oral (n=4)	Complejo de silimarina-CAPTISOL® IV (n=4)
	Dosis (mg/kg)	67,5	91	23
	AUC _(0-2h) (ng.h/ml)	433	2647	1417
	T _{máx} (h)	0,50	0,50	0,12
	C _{máx} (ng/ml)	432	2011	1308
	%F _{abs}	10,3	46,7	N/A

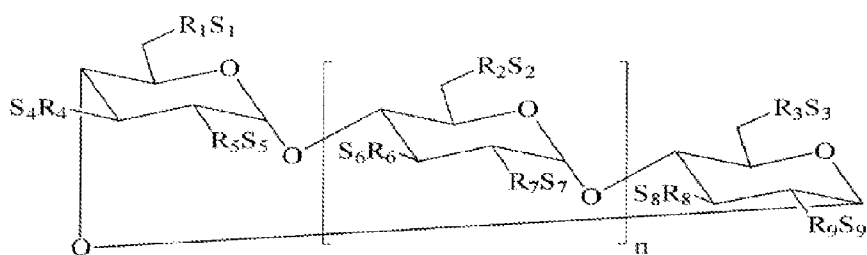
Tal como se muestra en las Figuras 21A y 21B y también en la tabla 16, el complejo de silimarina-CAPTISOL® tenía mejores propiedades farmacocinéticas, incluyendo una mayor AUC para taxifolina, silibina A, silibina A, isosilibina A e isosilibina B, y una mayor C_{máx} que la muestra control para silibina A, silibina A, isosilibina A e isosilibina B. Además, el complejo de silimarina-CAPTISOL® también mostró un mayor %F_{abs} y por tanto una

mejor biodisponibilidad oral para silibina A, silibina A, isosilibina A e isosilibina B que la silimarina alone. Por tanto, el complejo formado entre la sulfoalquileterciclodextrina y la silimarina o componentes de silimarina muestra claramente mejores propiedades farmacocinéticas y biodisponibilidad oral que la silimarina o componentes de silimarina solos.

REIVINDICACIONES

1.- Una composición, que comprende:

- 5 silimarina o uno o más componentes seleccionados de taxifolina, silicristina A, silidianina, silicristina B, silibina A, silibina B, 2,3-cis-silibina A, 2,3-cis-silibina B, isosilibina A, isosilibina B o 2,3-cis-isosilibina; y sulfoalquileterciclodextrina;
- 10 comprendiendo la composición taxifolina y silibina B, siendo la relación molar de taxifolina con respecto a sulfoalquileterciclodextrina de desde 0,3:10 hasta 2:10; y estando el porcentaje molar de silibina B en el intervalo de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 25% basado en el peso total de todos los componentes de flavonolignano.
- 15 2.- La composición según la reivindicación 1, en la que la sulfoalquileterciclodextrina es un compuesto, o una mezcla del mismo, de fórmula I:



Fórmula I

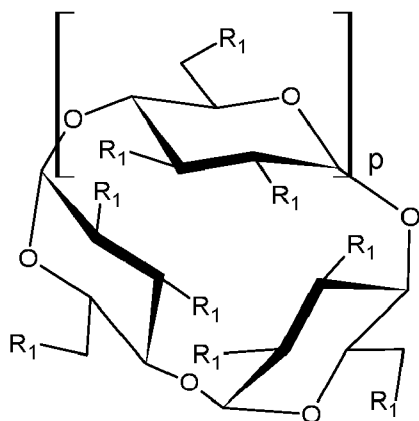
20 en la que:

n es 4, 5 o 6;

25 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son cada uno, independientemente, -O- o un grupo -O-(alquileo C₂-C₆)-SO₃⁻, siendo al menos uno de R₁ a R₉ independientemente un grupo -O-(alquileo C₂-C₆)-SO₃⁻, un grupo -O-(CH₂)_mSO₃⁻ donde m es de 2 a 6, -OCH₂CH₂CH₂SO₃⁻ o -OCH₂CH₂CH₂CH₂SO₃⁻; y

S₁, S₂, S₃, S₄, S₅, S₆, S₇, S₈ y S₉ son cada uno, independientemente, un catión farmacéuticamente aceptable.

30 3.- La composición según la reivindicación 1, en la que la sulfoalquileterciclodextrina es un compuesto, o una mezcla del mismo, de fórmula II



Fórmula (II)

35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

p es 4, 5 o 6, y cada R₁ es independientemente -O-(alquileo C₁-C₈)-SO₃T o -OH, y;

cada T es independientemente hidrógeno o un catión farmacéuticamente aceptable,

siempre que al menos un R₁ sea -OH.

- 5 4.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además uno o más antioxidantes.
- 5.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además uno o más disolventes.
- 10 6.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable; o que comprende además un excipiente, diluyente o portador cosméticamente aceptable.
- 15 7.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la composición está en una forma sólida o líquida.
- 8.- La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende silicristina, silidianina y silibina A, estando la relación molar de taxifolina con respecto a silicristina con respecto a silidianina con respecto a silibina A con respecto a silibina B con respecto a sulfoalquileterciclodextrina en el intervalo de (0,3-2):(1-2):(1,4-2,5):(0,1-0,6):(0,5-1,5):10.
- 20 9.- Una composición que comprende:
25 taxifolina, silicristina, silidianina, silibina A, silibina B, isosilibina A, isosilibina B y sulfoalquileterciclodextrina, estando la relación molar de taxifolina con respecto a sulfoalquileterciclodextrina en el intervalo de aproximadamente 0,02 a 0,25, estando la relación molar de silicristina con respecto a sulfoalquileterciclodextrina en el intervalo de aproximadamente 0,06 a 0,25, estando la relación molar de silidianina con respecto a sulfoalquileterciclodextrina en el intervalo de aproximadamente 0,08 a 0,25, estando la relación molar de silibina A con respecto a sulfoalquileterciclodextrina en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 0,07, estando la relación molar de silibina B con respecto a sulfoalquileterciclodextrina en el intervalo de aproximadamente 0,04 a 0,15, estando la relación molar de isosilibina A con respecto a sulfoalquileterciclodextrina en el intervalo de aproximadamente 0,02 a 0,09 y estando la relación molar de isosilibina B con respecto a sulfoalquileterciclodextrina en el intervalo de aproximadamente 0,002 a 0,03.
- 30 10.- Una composición para aplicación tópica, que comprende la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en forma de una crema, pomada, gel, loción, bálsamo, linimento, pasta, producto de lavado, champú, jabón, spray o una emulsión; preferiblemente en forma de un gel.
- 40 11.- La composición según la reivindicación 10, que comprende además fenoxietanol, etanol, PEG 400 e hidroxipropilcelulosa, estando la cantidad del fenoxietanol en el intervalo de aproximadamente el 0,1% al 10% en peso, basado en el peso total de la composición; estando la cantidad de etanol en el intervalo de aproximadamente el 1% al 30% en peso, basado en el peso total de la composición; estando la cantidad de PEG 400 en el intervalo de aproximadamente el 1% al 50% en peso, basado en el peso total de la composición; estando la cantidad de sulfoalquileterciclodextrina en el intervalo de aproximadamente el 1% al 90% en peso, basado en el peso total de la composición; y estando la cantidad de hidroxipropilcelulosa en el intervalo de aproximadamente el 0,1% al 10% en peso, basado en el peso total de la composición.
- 45 12.- Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en la reducción de la aparición de rojez facial en piel propensa a la rosácea, la inhibición del estrés oxidativo en células epidérmicas y dérmicas, la reducción o inhibición de la producción de procolágeno o producción de fibronectina, la reducción o inhibición de la formación de cicatrices, el tratamiento o la inhibición de la progresión de un estado inflamatorio de la piel, la aceleración de la curación de heridas, la reducción de la probabilidad de cáncer de piel, el tratamiento o la reducción del daño hepático a partir de una toxina o el tratamiento de una enfermedad hepática, la reducción o inhibición de la acumulación de colágeno hepático en el hígado, o la reducción o inhibición de la fibrosis hepática.
- 50 13.- La composición para su uso según la reivindicación 12, en la que la composición es para su uso en el tratamiento o la inhibición de la progresión de un estado inflamatorio de la piel, preferiblemente para su uso en el tratamiento de la psoriasis.
- 60 14.- Un método de rejuvenecimiento de la piel o de prevención del envejecimiento de la piel que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
- 65

—
G
—
L

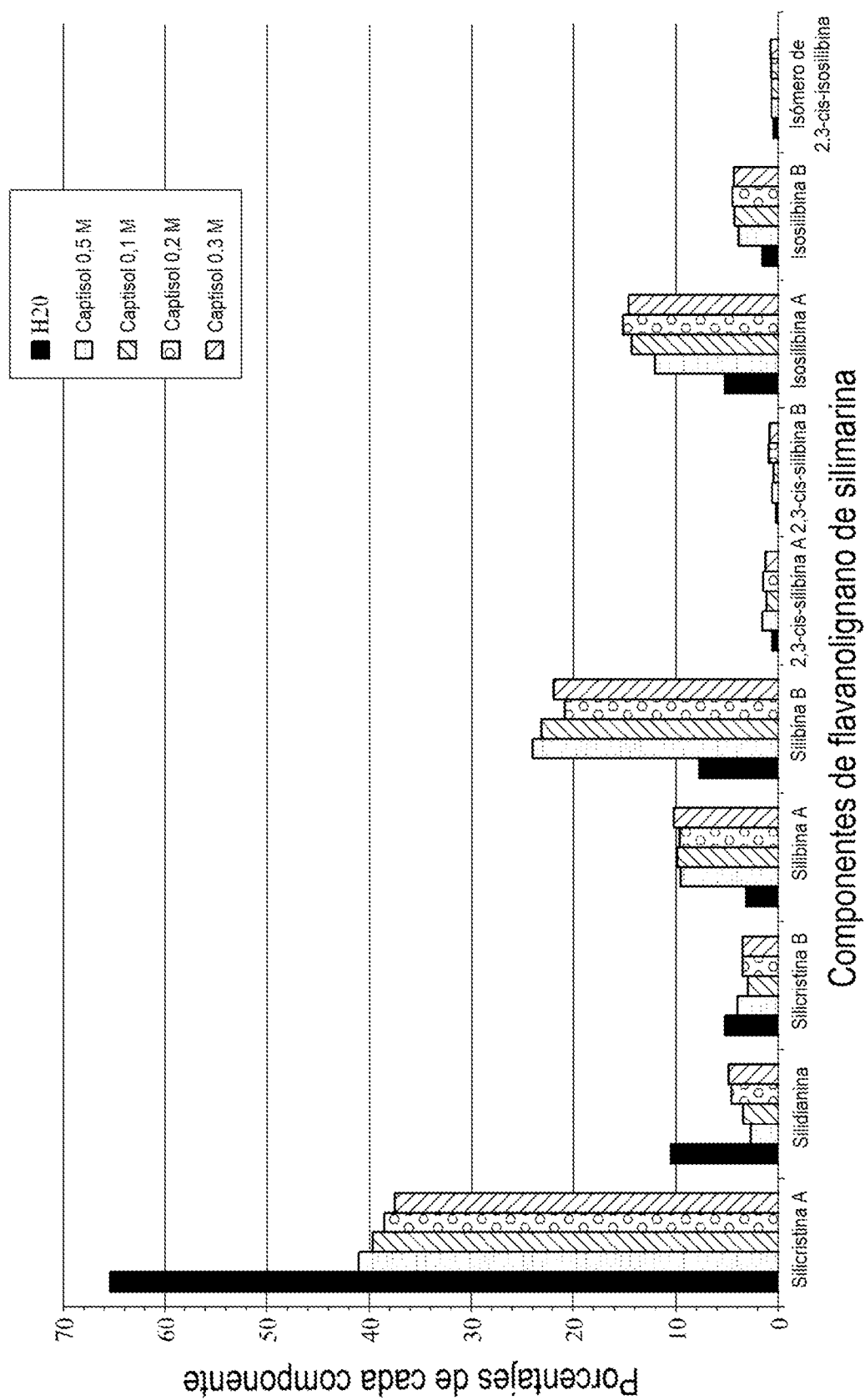


FIG. 2

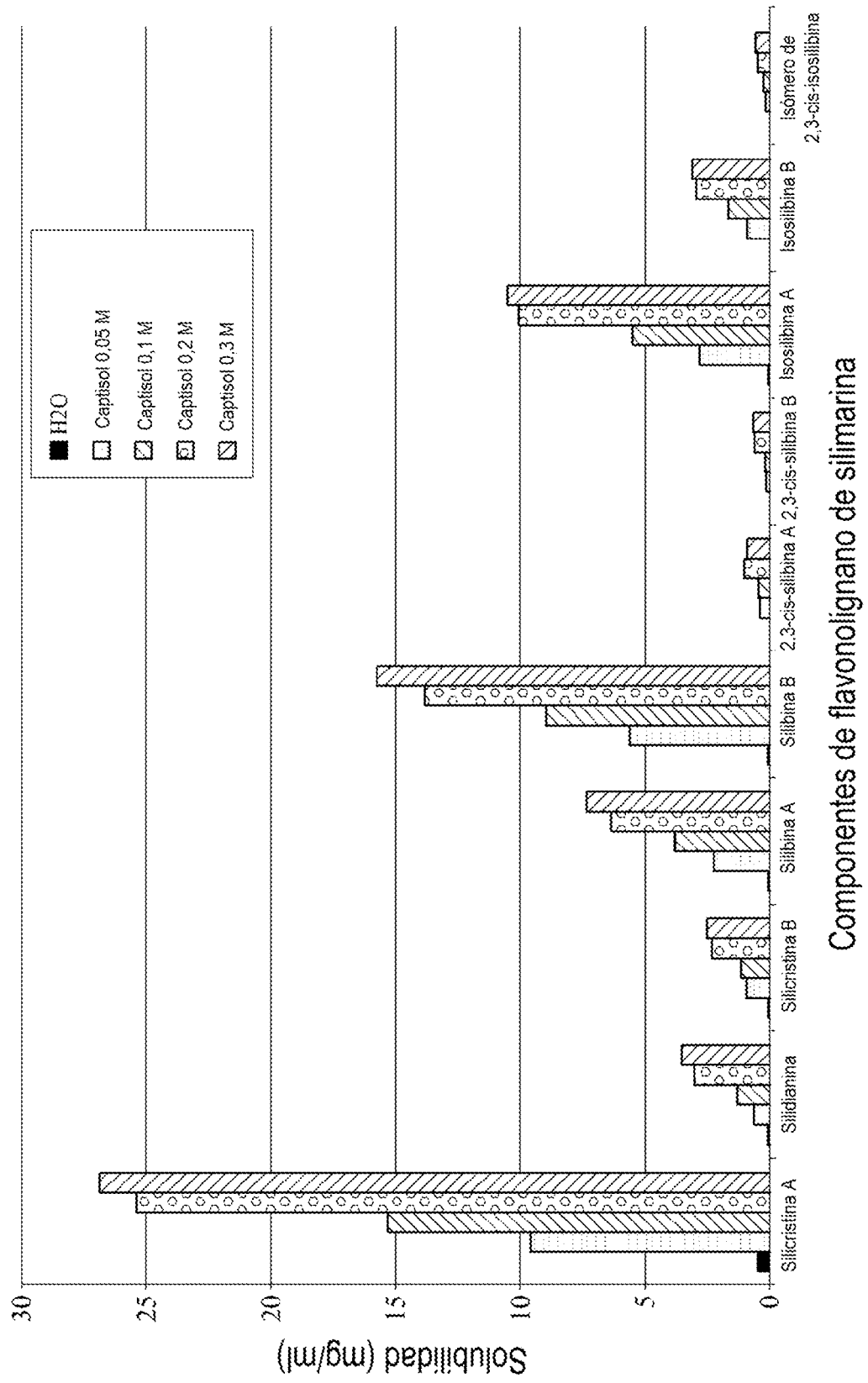


FIG. 3

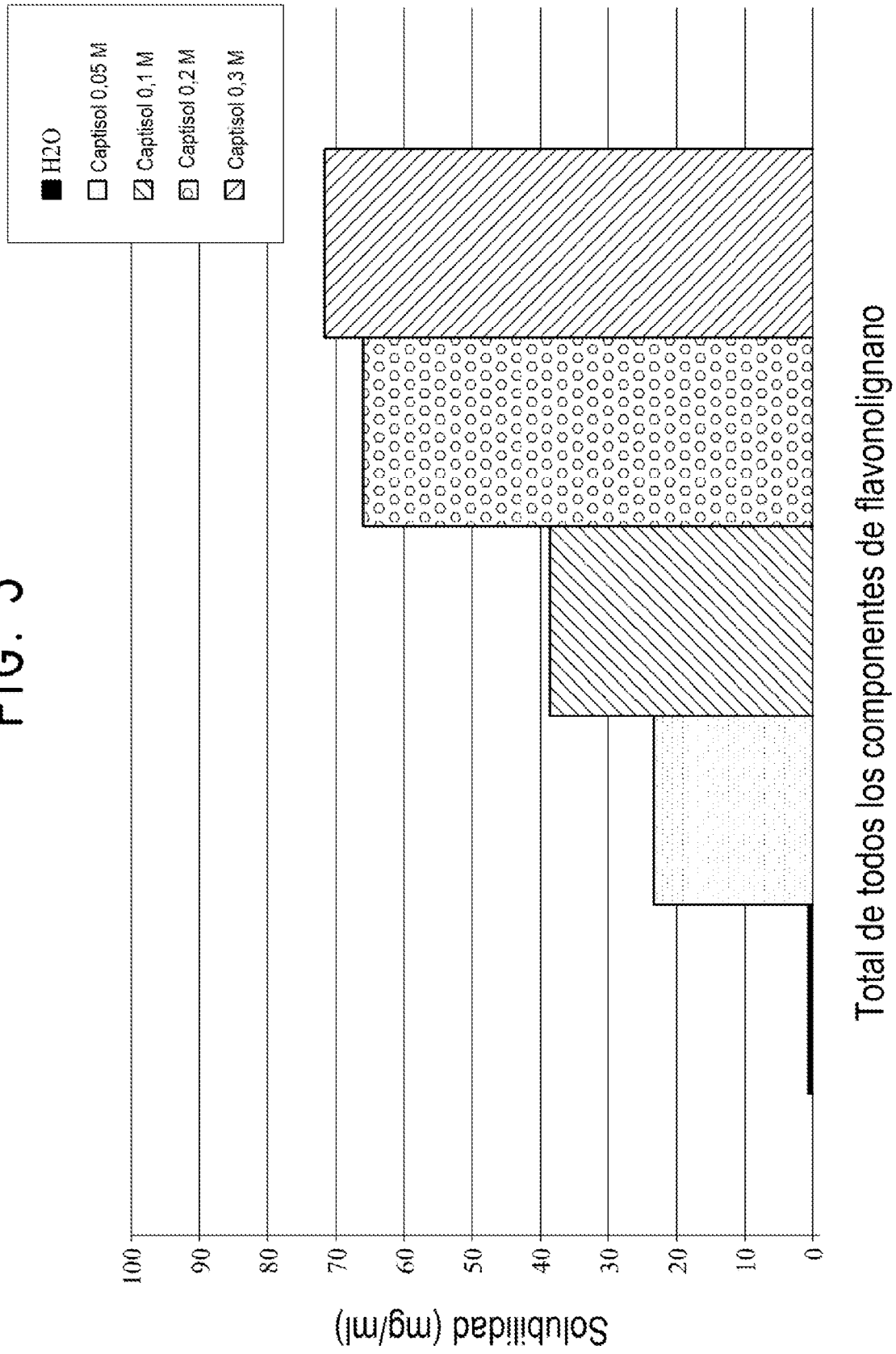


FIG. 4

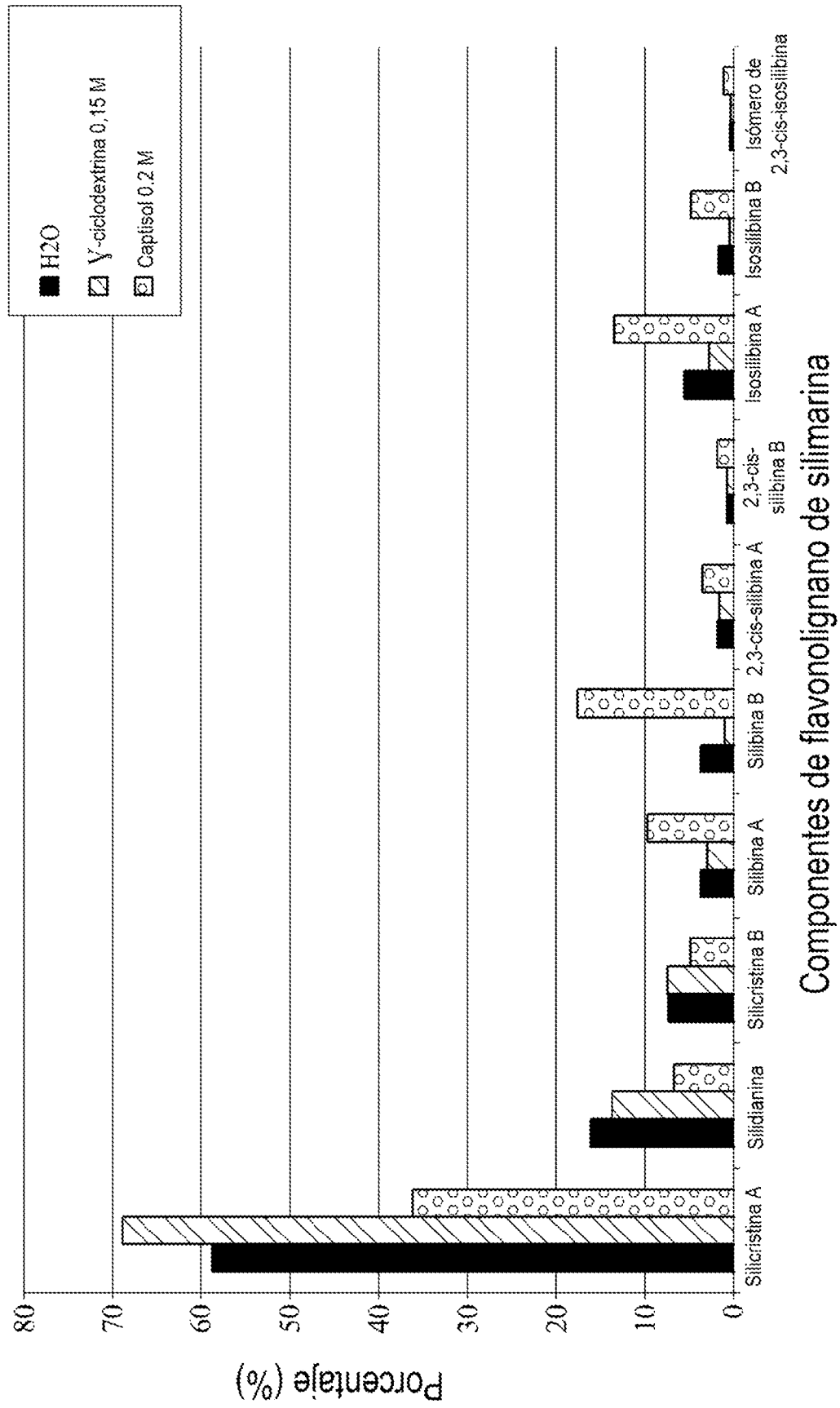


FIG. 5

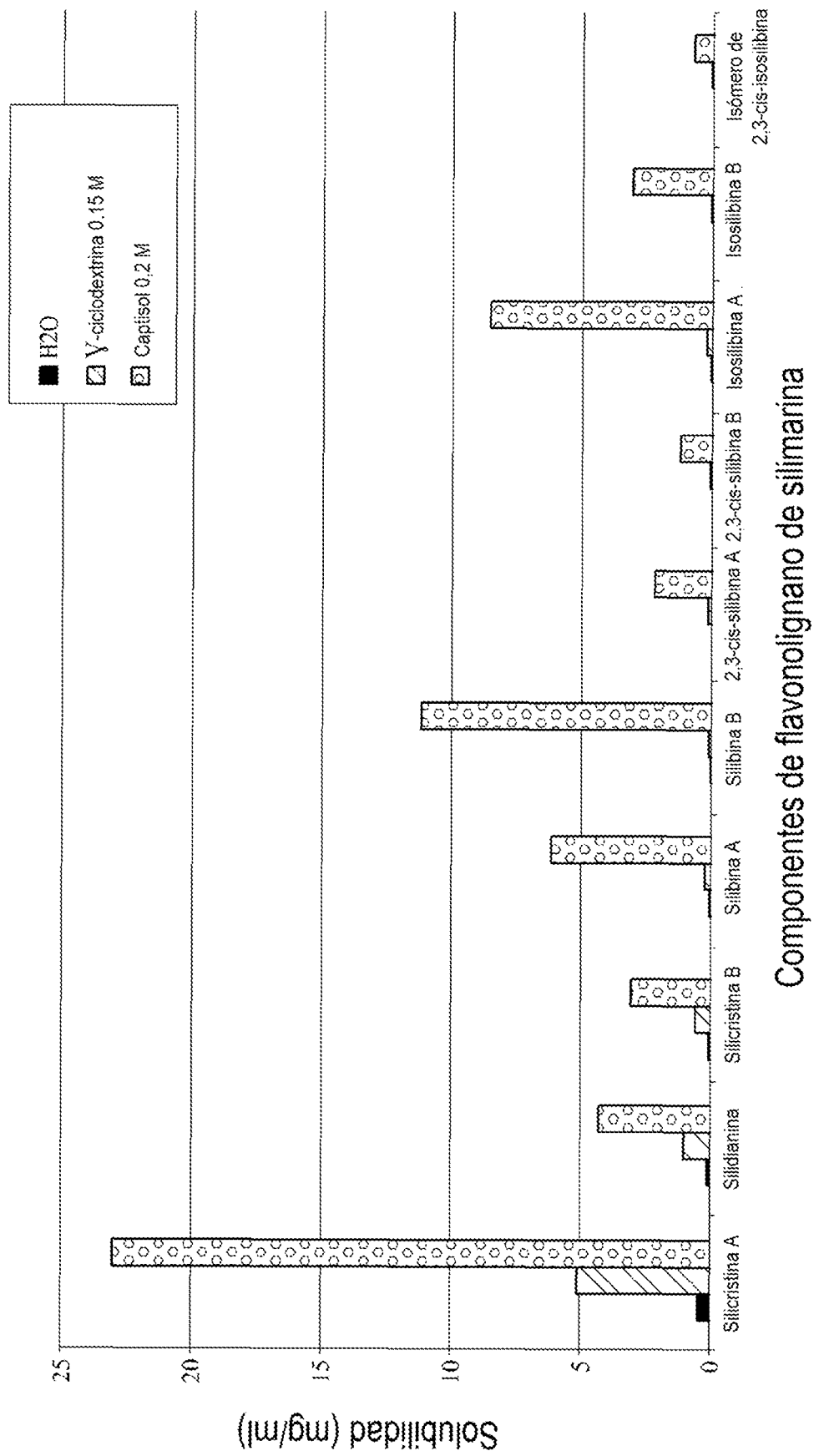


FIG. 6

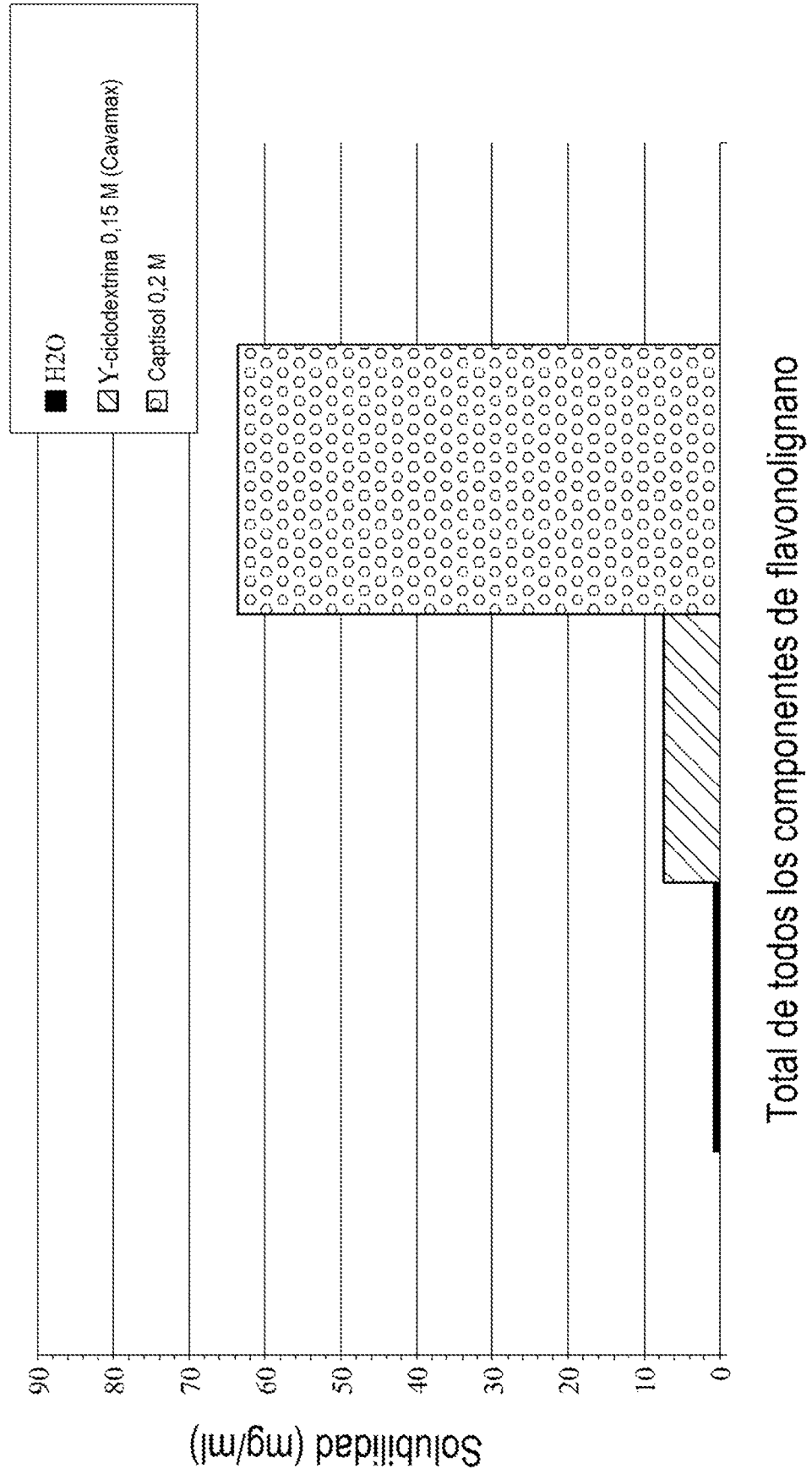


FIG. 7

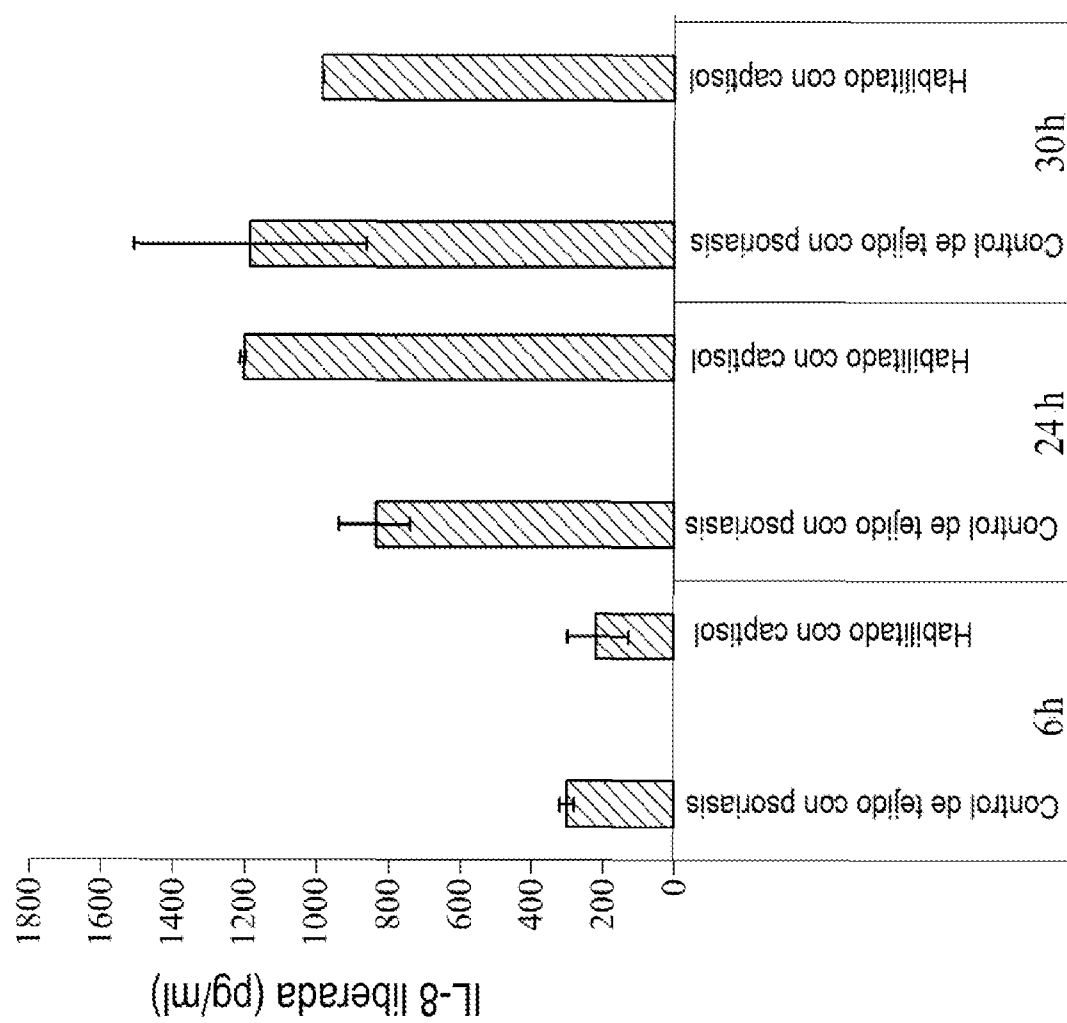


FIG. 8A

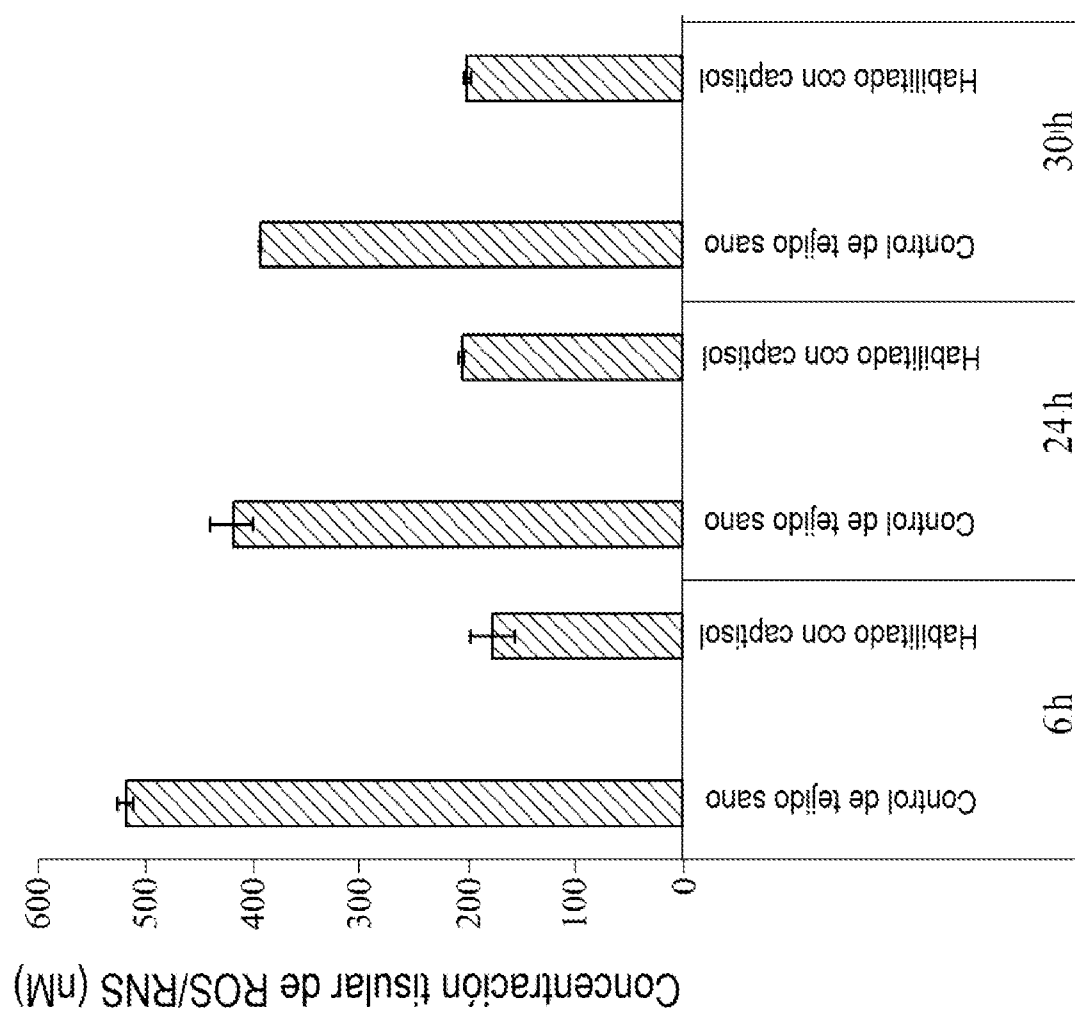


FIG. 8B

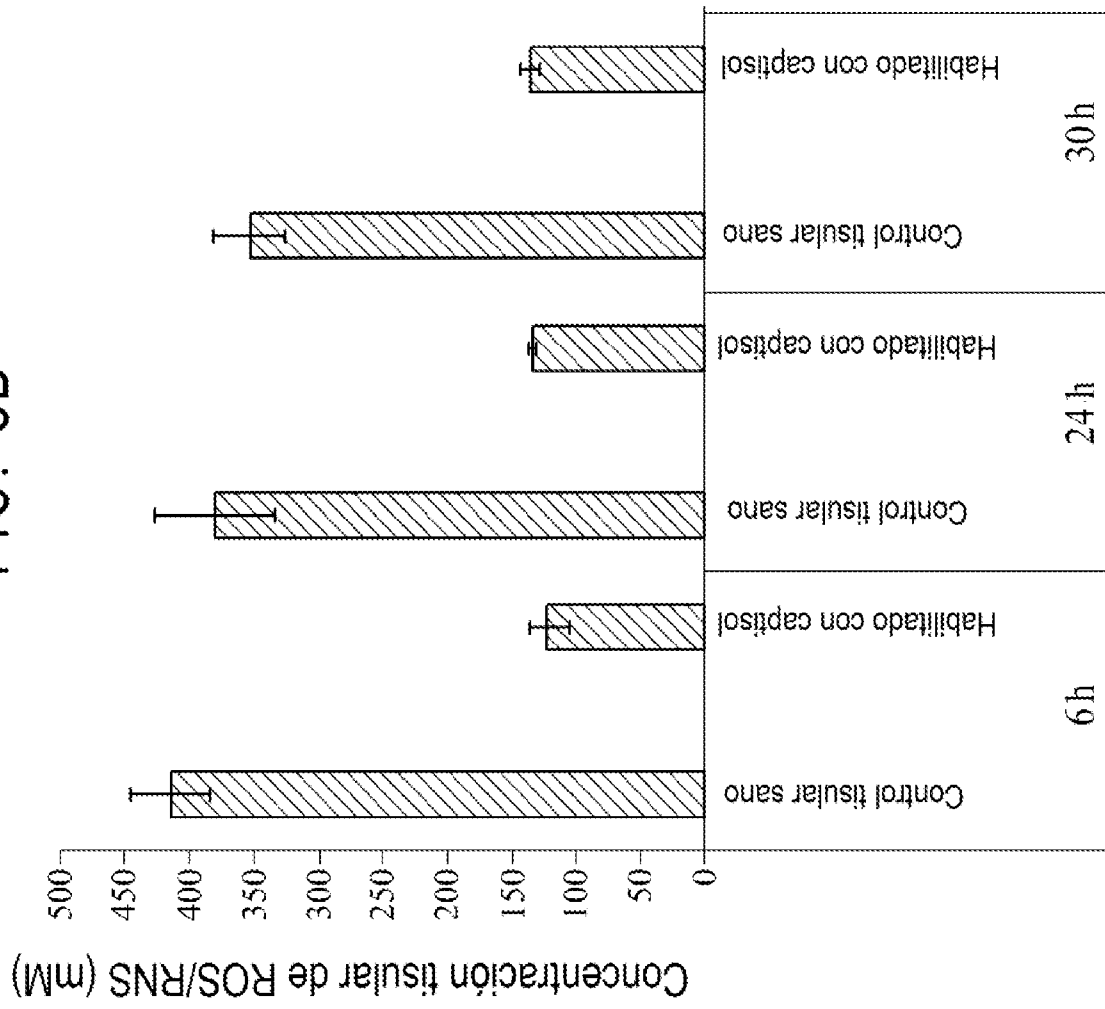


FIG. 9

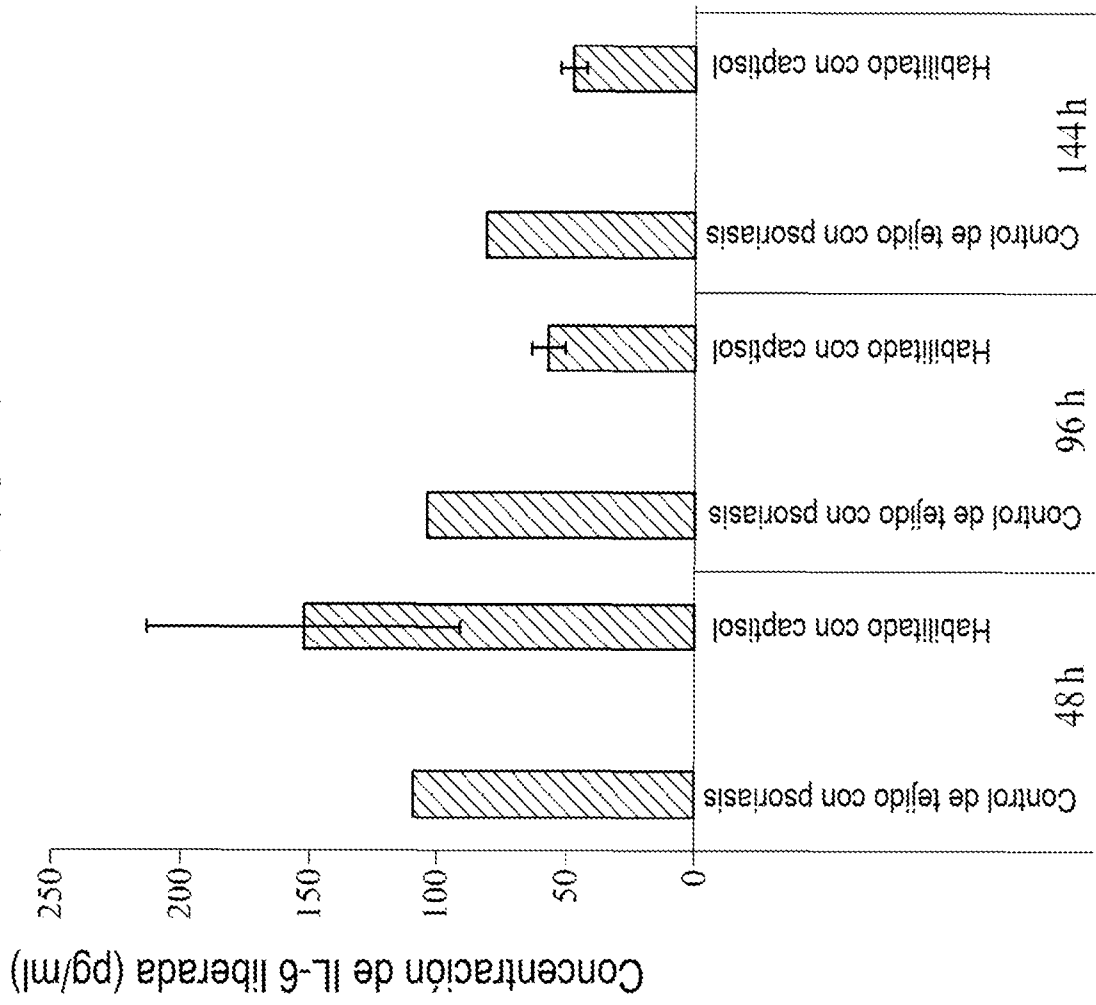


FIG. 10

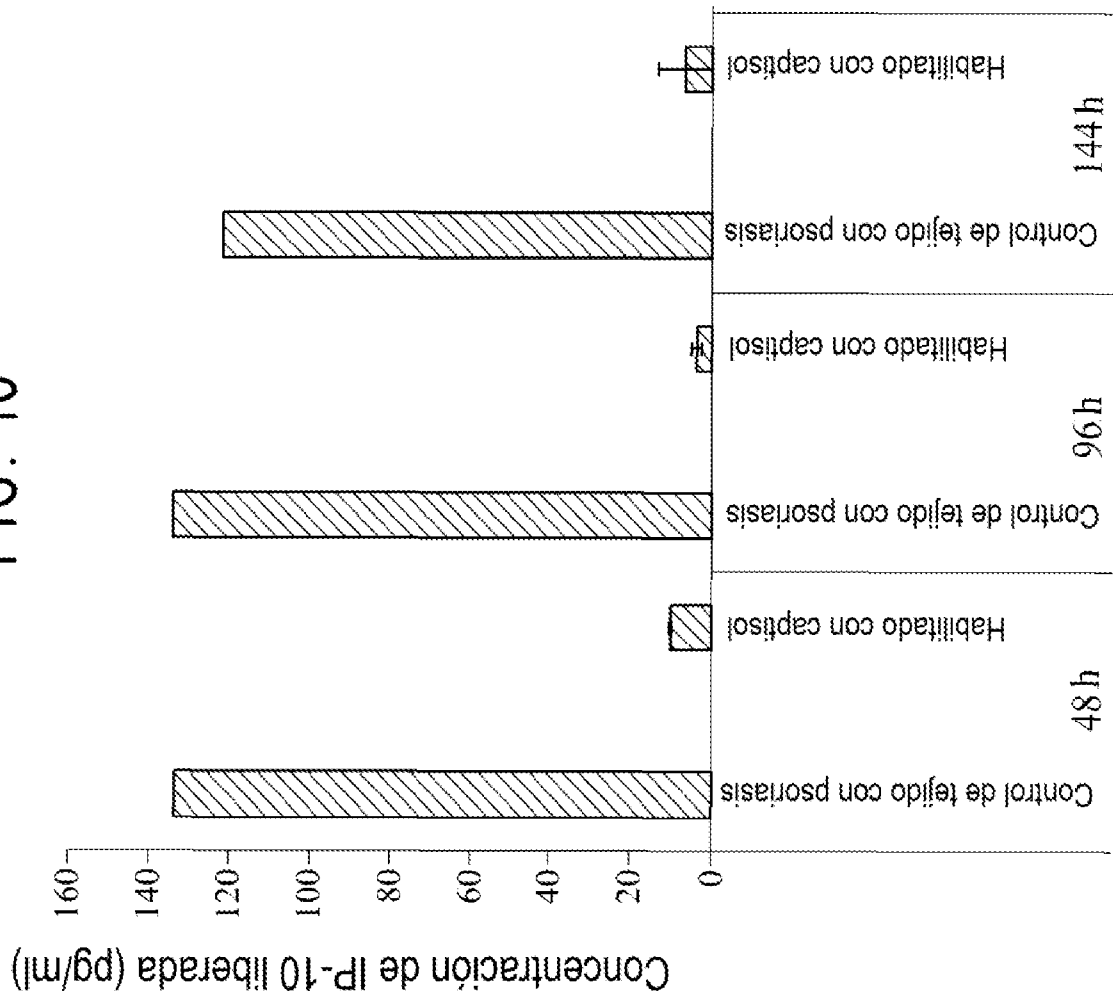


FIG. II

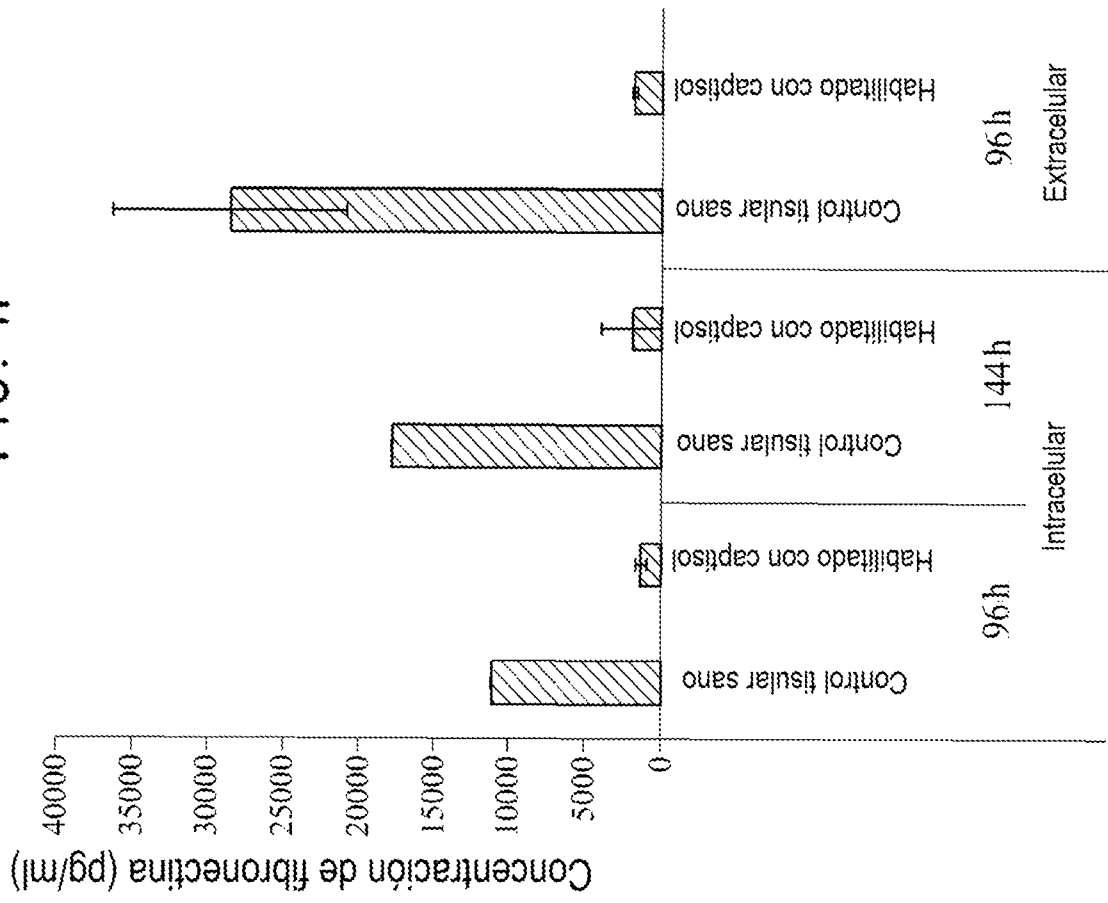


FIG. 12

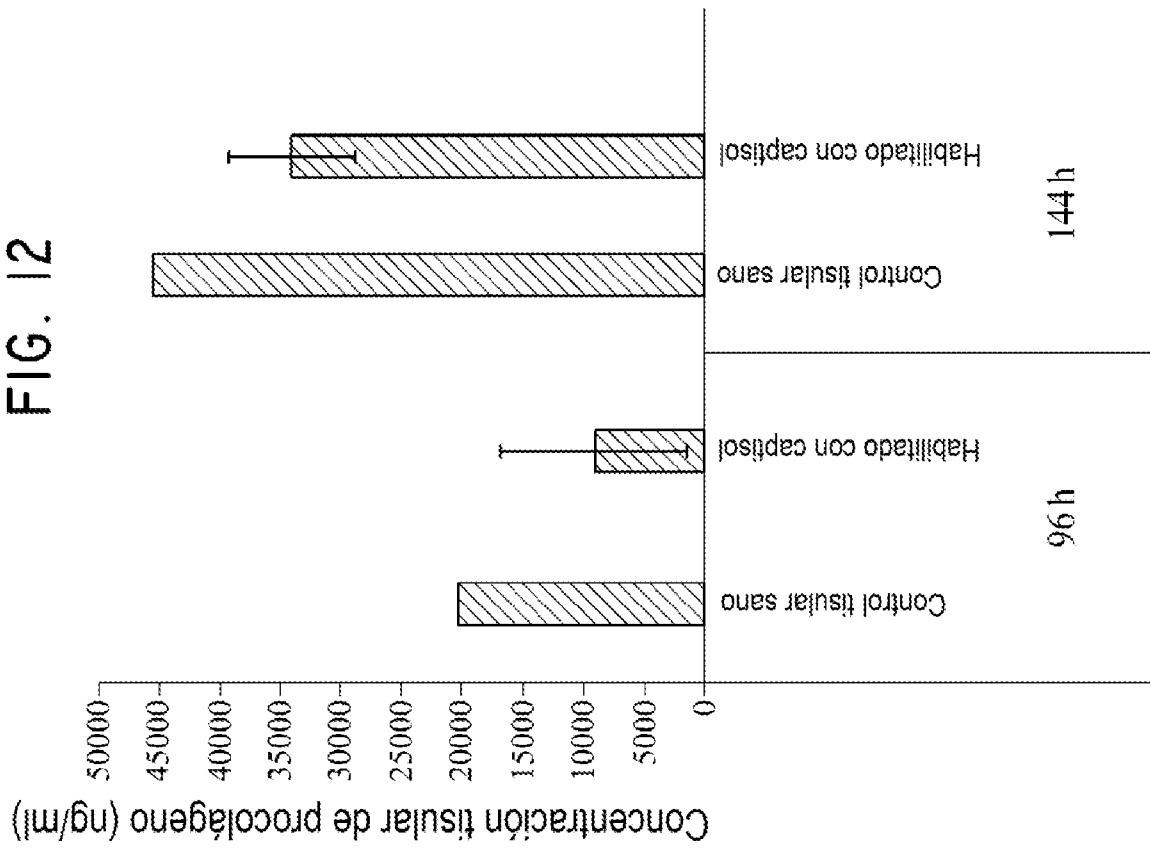


FIG. 13

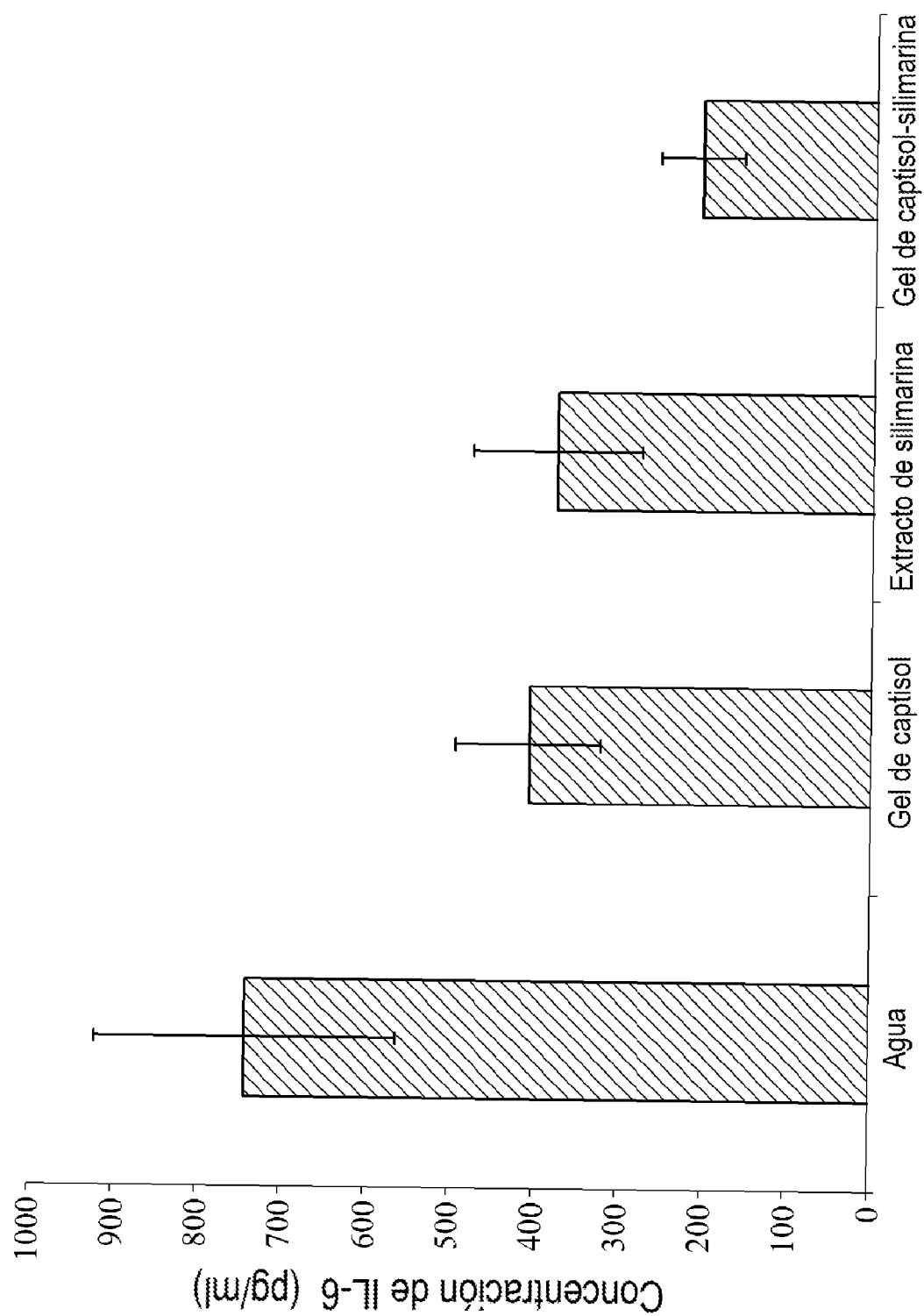


FIG. 14

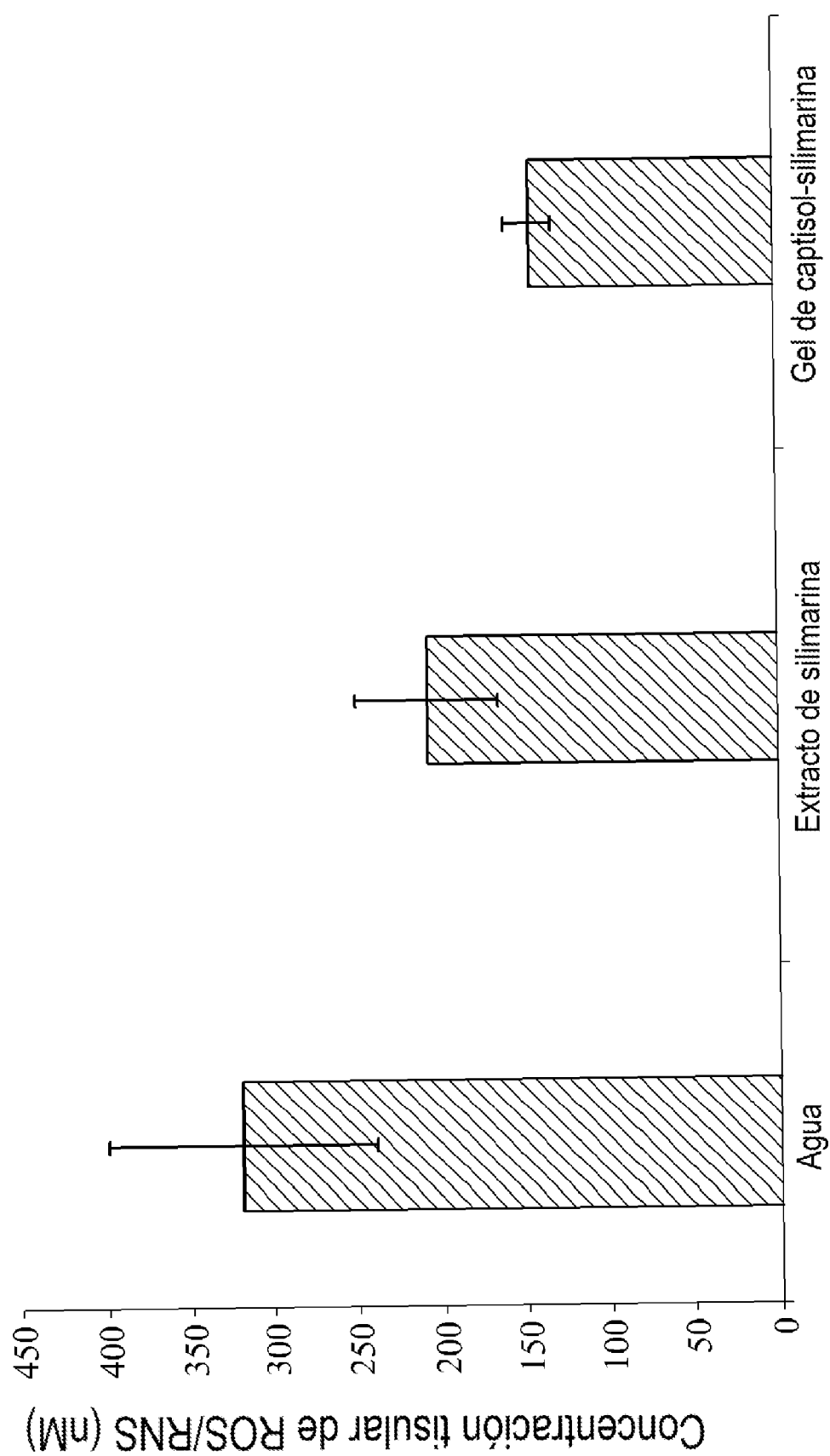
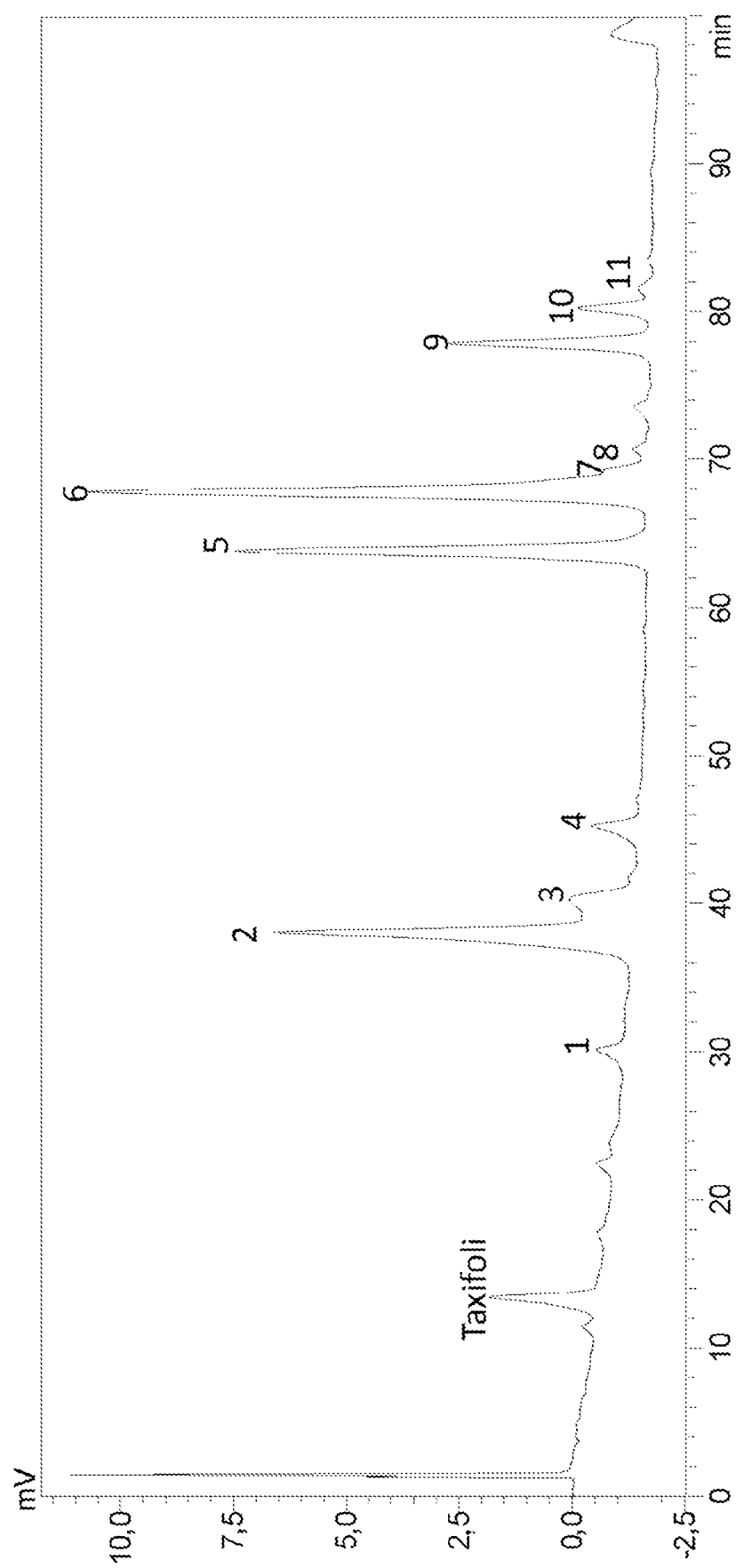
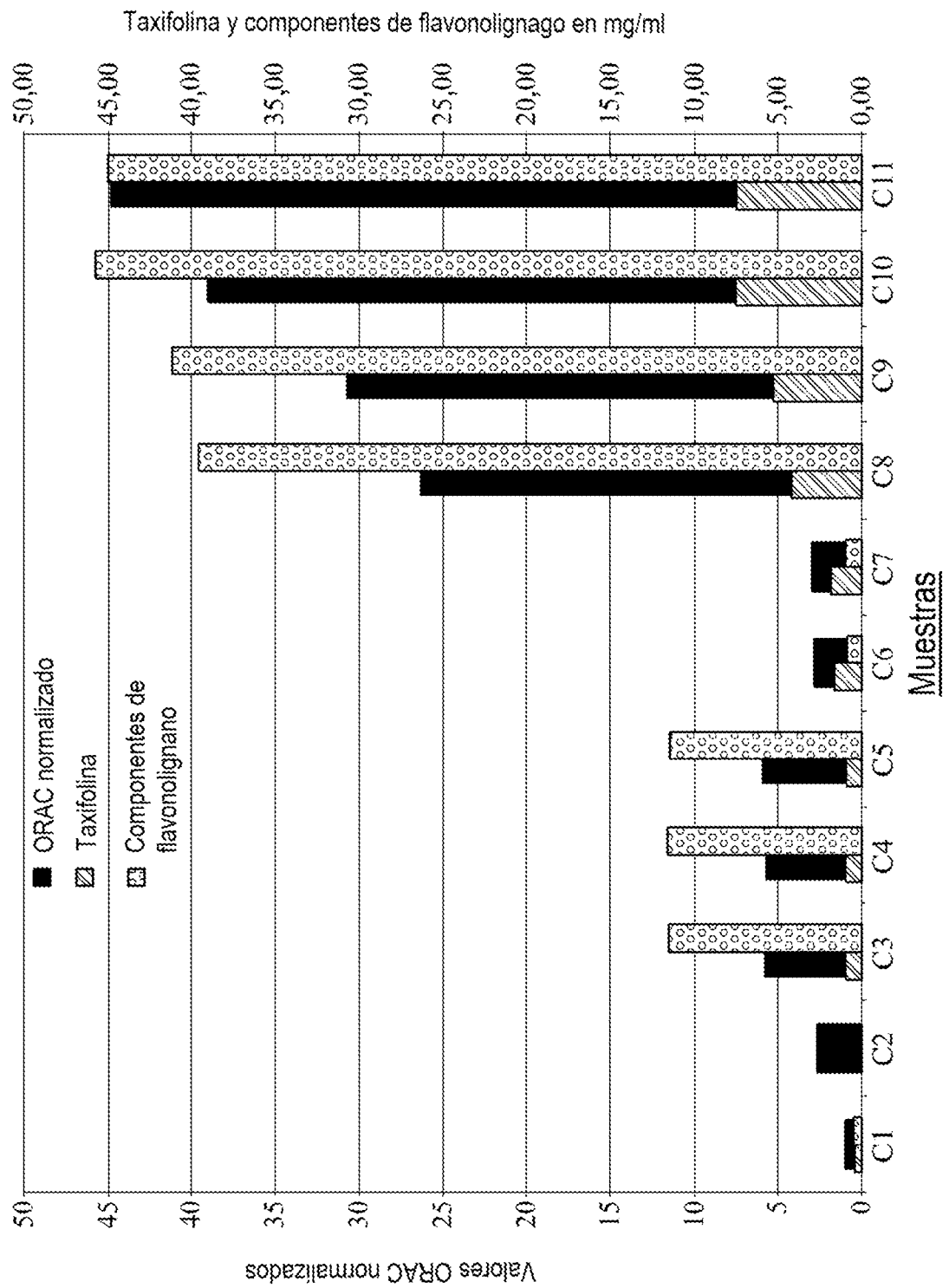


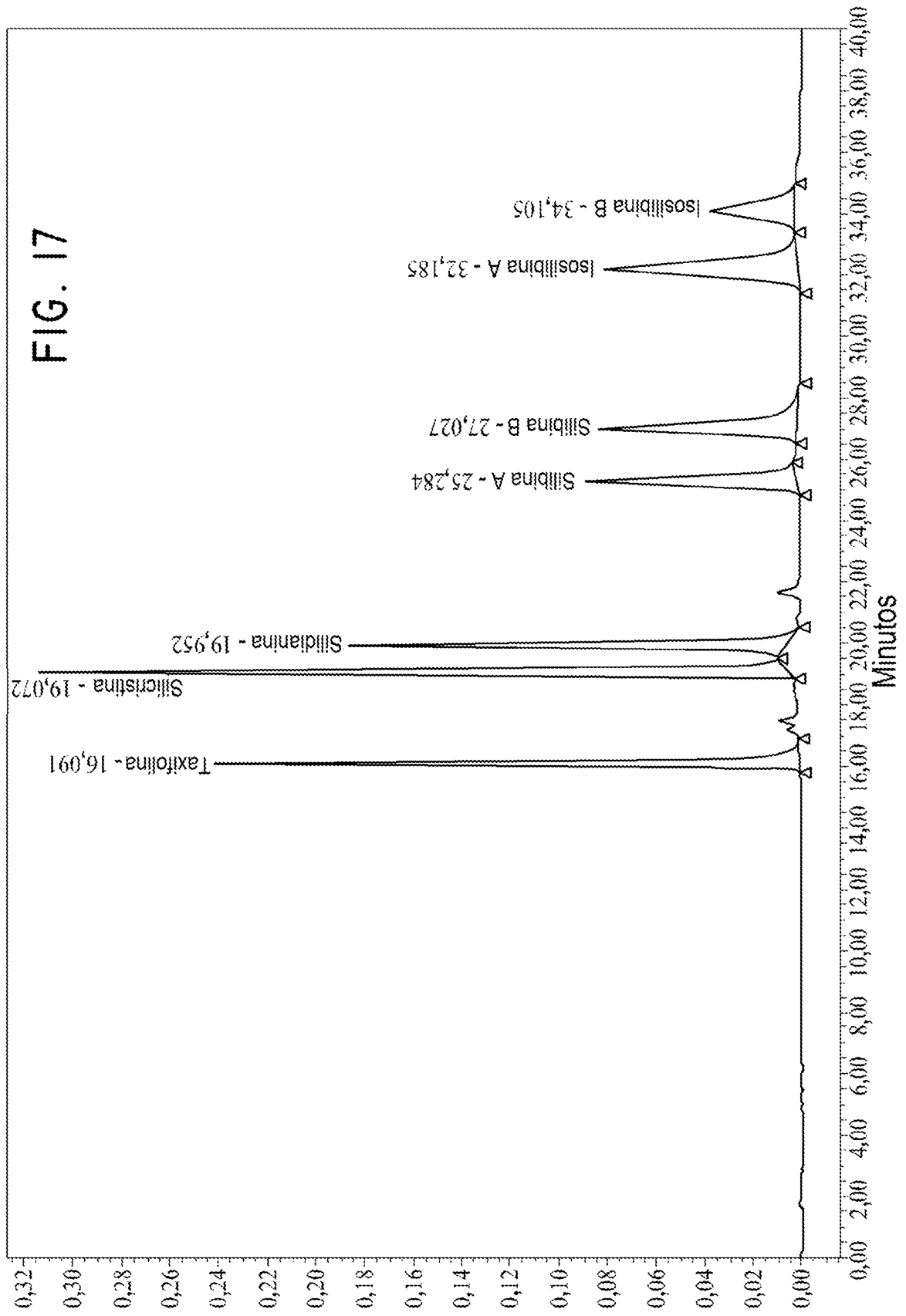
FIG. 15



1. Desconocido, 2. Silicristina A, 3. Silidianina, 4. Silicristina B, 5. Silibina A, 6. Silibina B, 7. 2,3-cis-silibina A, 8. 2,3-cis-silibina B, 9. Isosilibina A, 10. Isosilibina B, 11. Isómero de 2,3-cis-isosilibina

FIG. 16





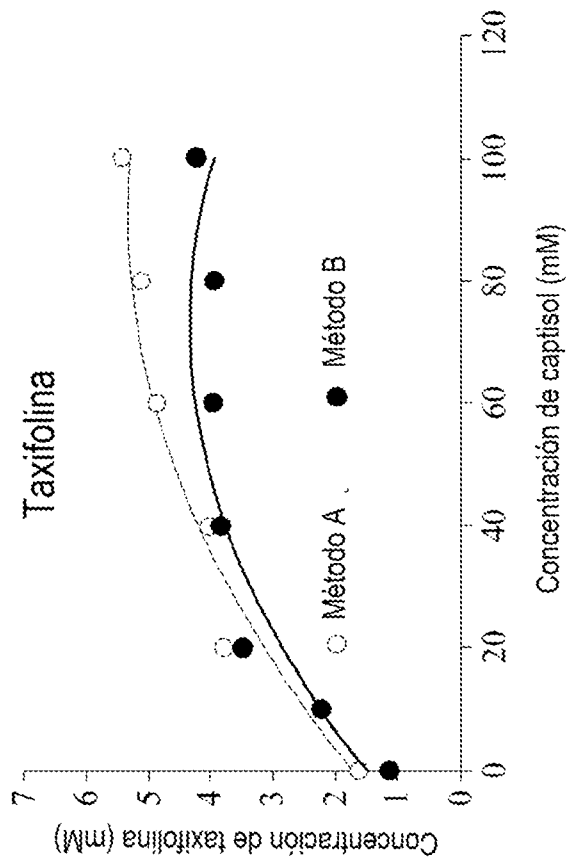
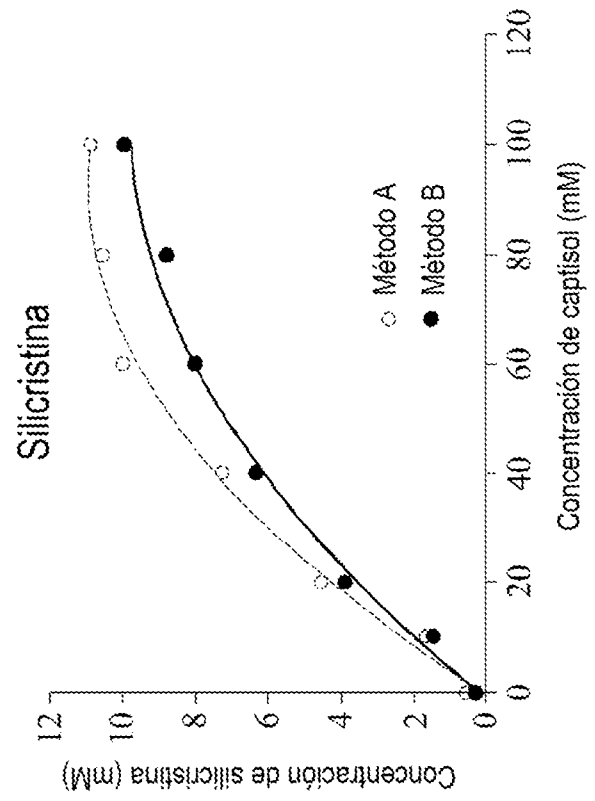


FIG. 18A

FIG. 18B



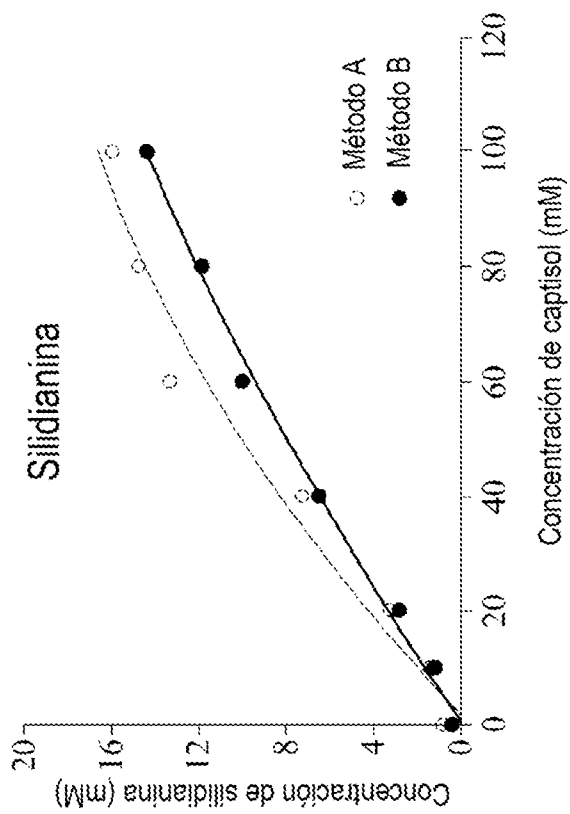
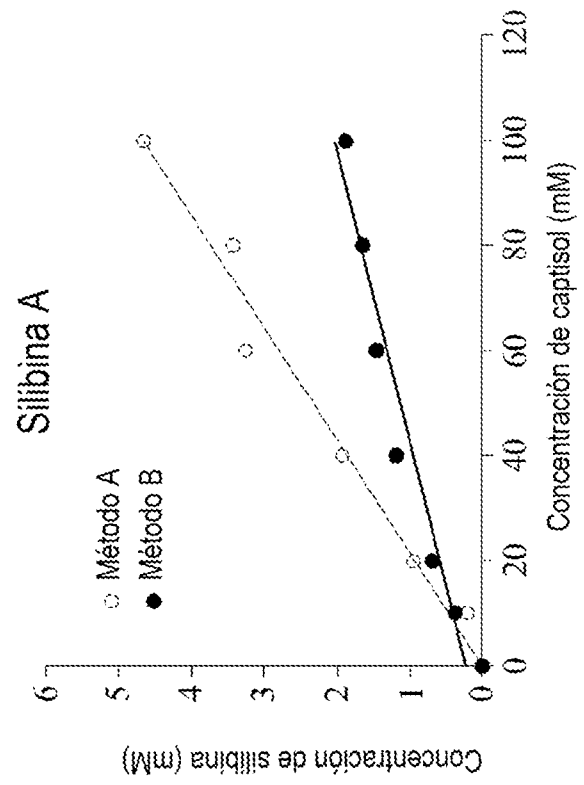


FIG. 18C

FIG. 18D



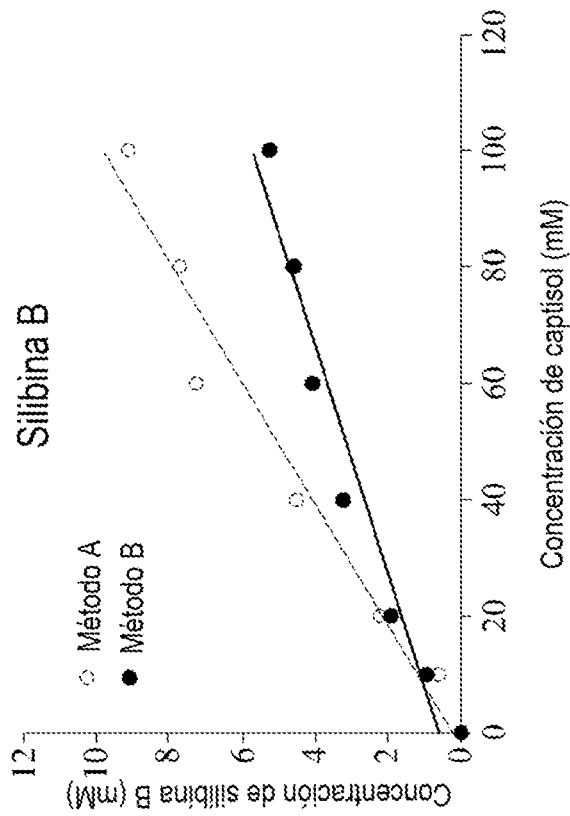


FIG. 18E

FIG. 18F

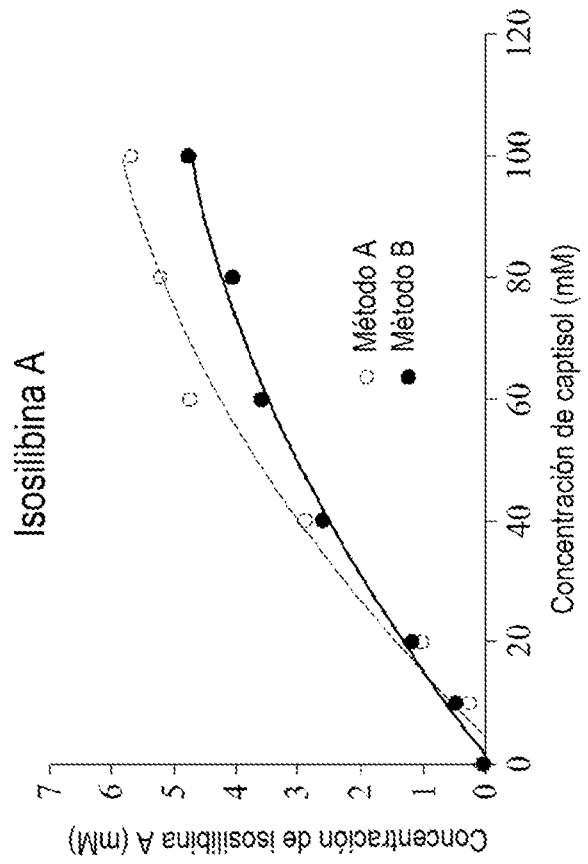
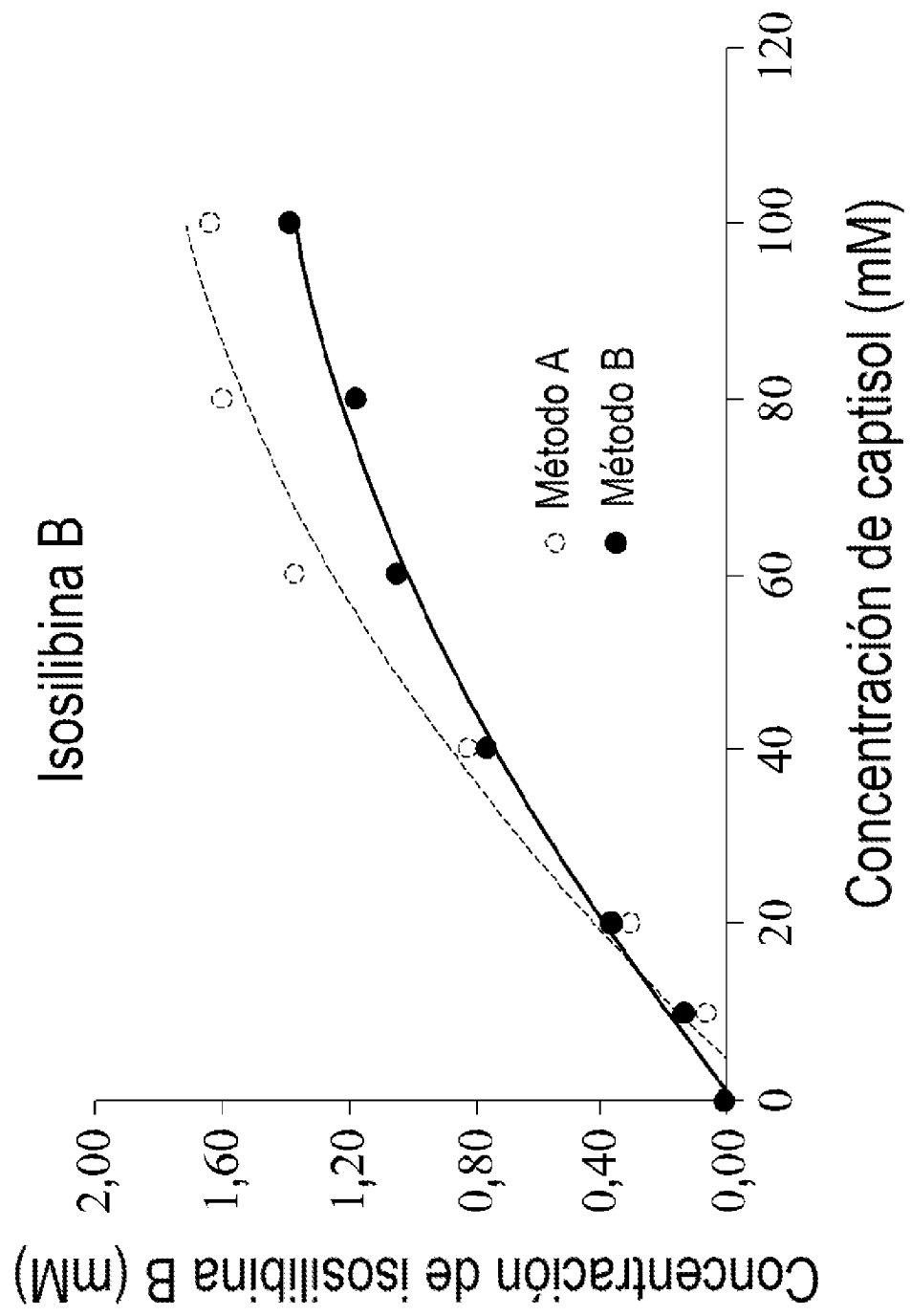
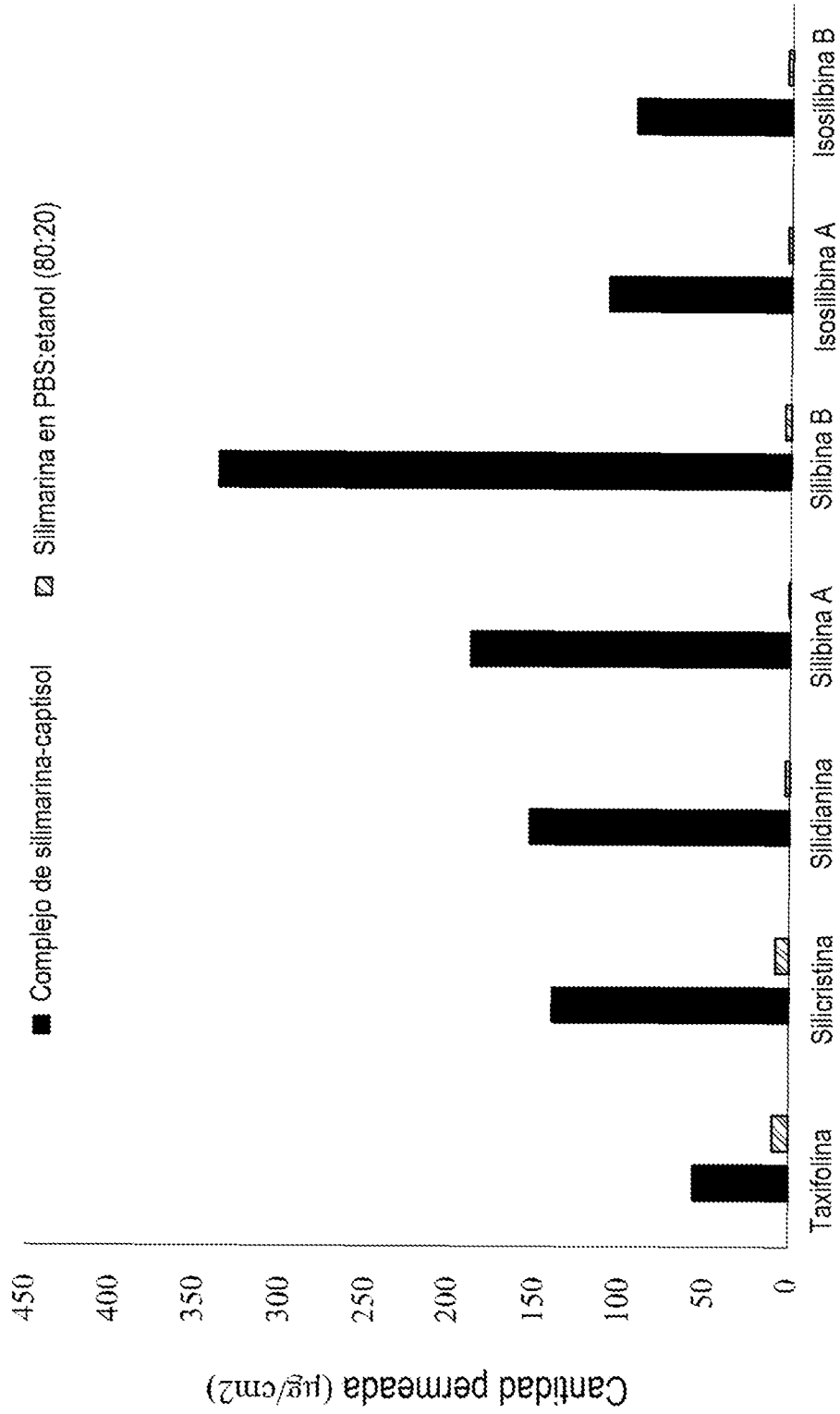


FIG. 18G



PERMEACIÓN EN INTESTINO PORCINO



Componentes de silimarina

FIG. 19

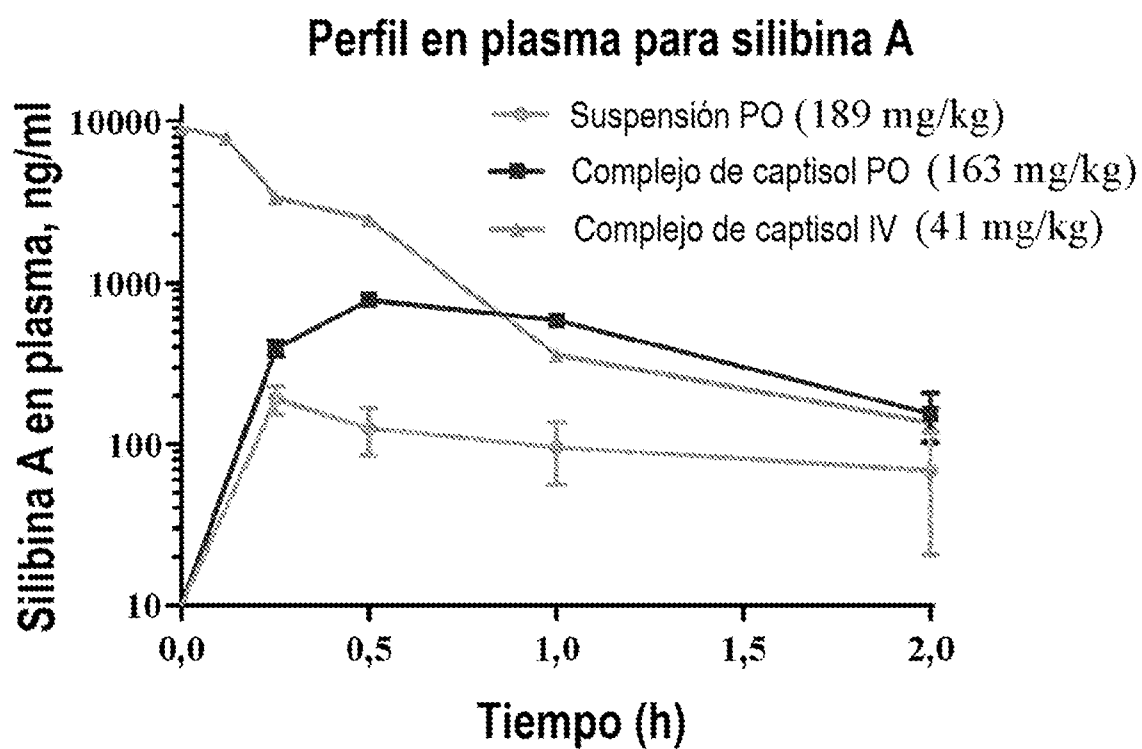


FIG. 20A

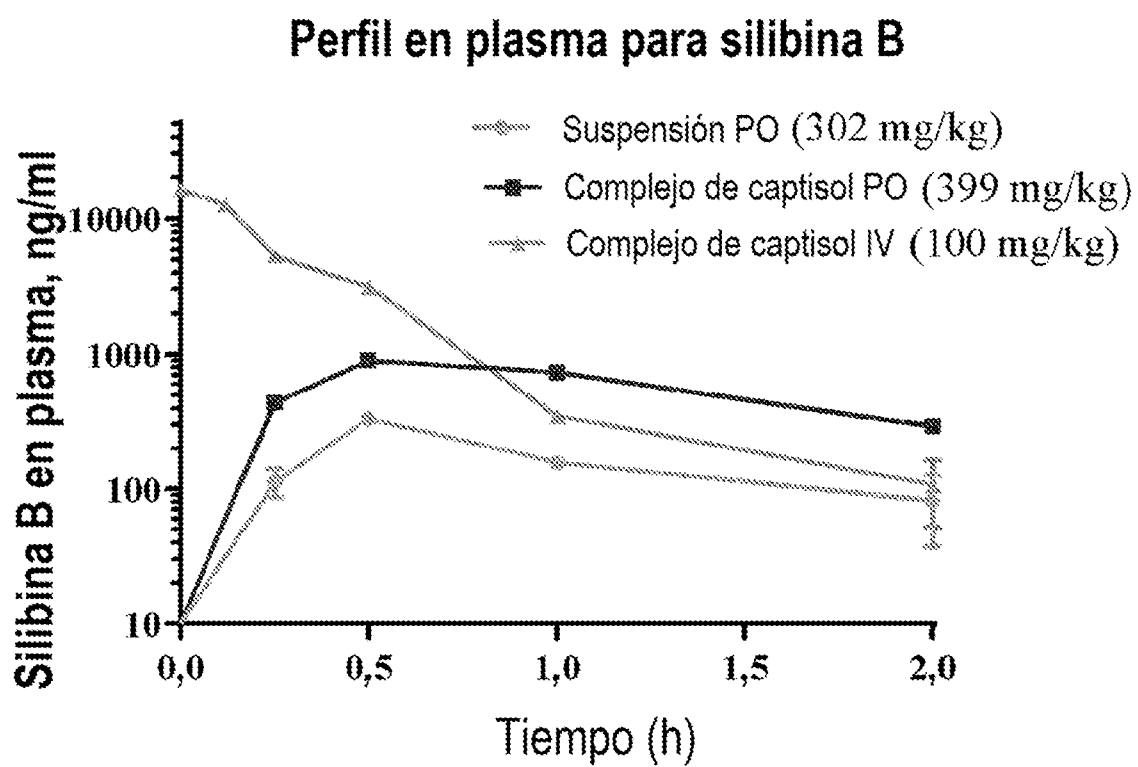


FIG. 20B

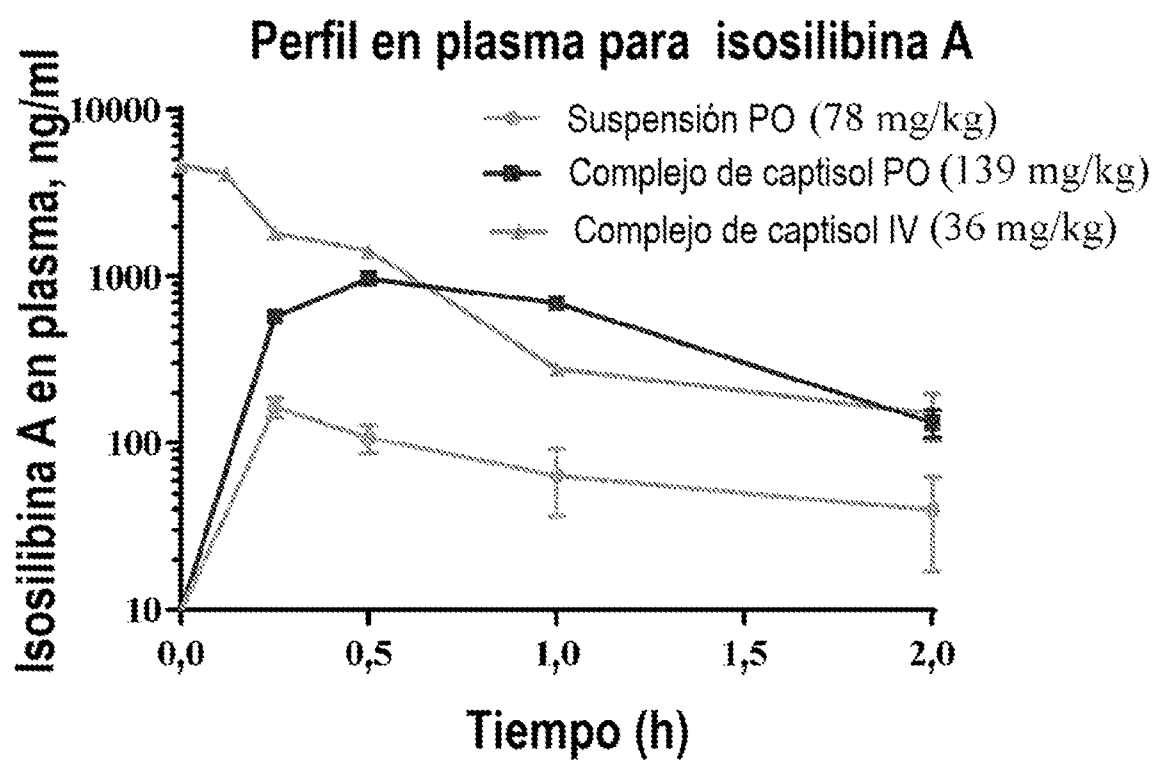


FIG. 20C

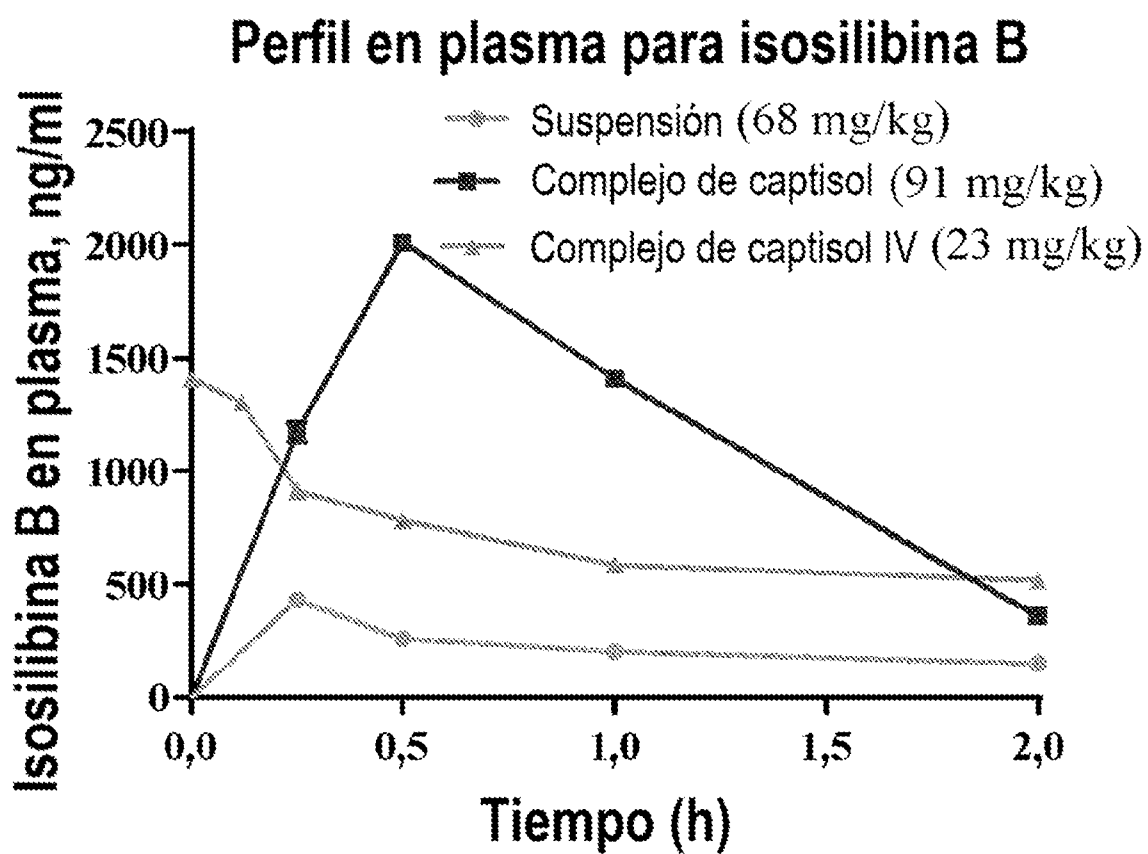


FIG. 20D

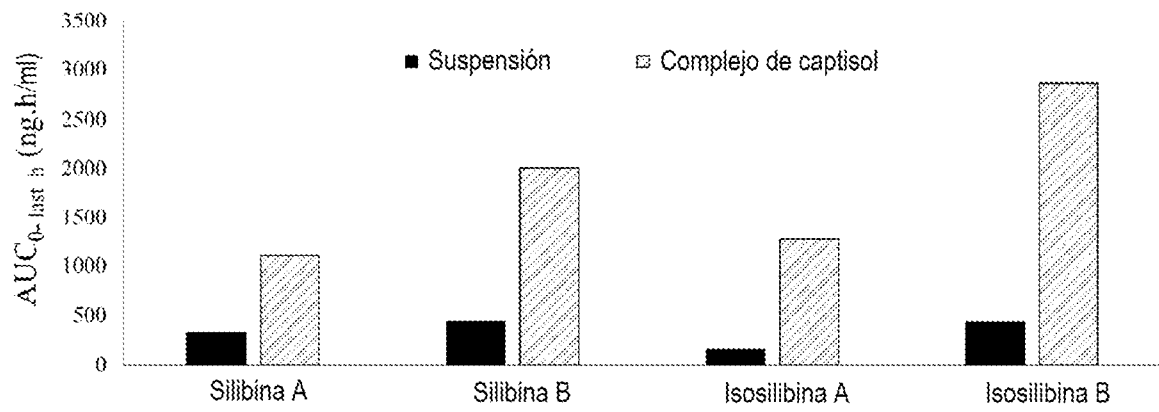


FIG. 21A

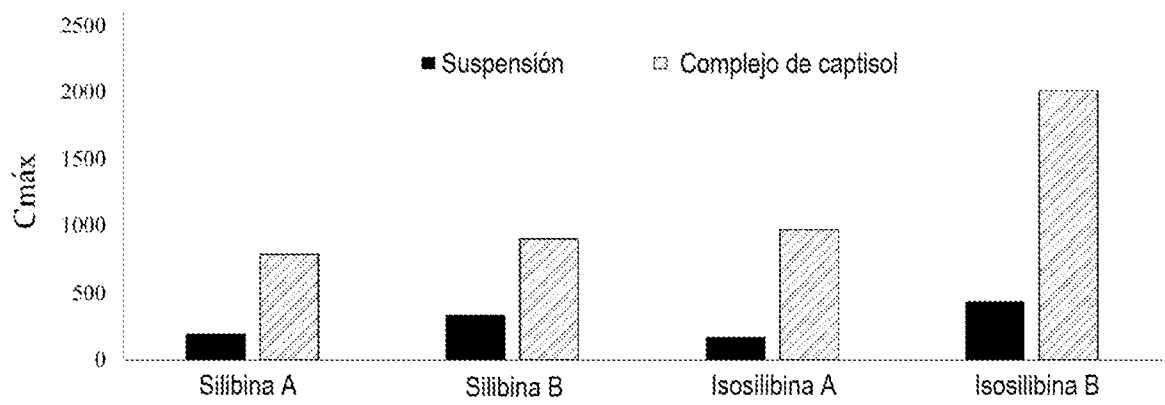


FIG. 21B