

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 068**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/41** (2006.01)  
**A61K 8/67** (2006.01)  
**A61Q 19/00** (2006.01)  
**A61Q 19/10** (2006.01)  
**A61K 47/12** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 47/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.01.2007 E 07001730 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2013 EP 1818064**

54 Título: **Métodos de tratamiento de la piel para mejorar el tratamiento terapéutico de esta**

30 Prioridad:

**02.02.2006 US 764410 P**  
**02.02.2006 US 764503 P**  
**22.12.2006 US 644206**  
**26.12.2006 US 645405**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**06.03.2014**

73 Titular/es:

**OMP, INC. (100.0%)**  
**3760 Kilroy Airport Way, Ste. 500**  
**Long Beach, CA 90806, US**

72 Inventor/es:

**RAMIREZ, JOSÉ E. y**  
**FARYNIARZ, JOSEPH**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 446 068 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Métodos de tratamiento de la piel para mejorar el tratamiento terapéutico de esta

Antecedentes

Campo Técnico

- 5 La presente divulgación se refiere a los métodos para lograr una excelente absorción percutánea de los activos aplicados por vía tópica. Más específicamente, esta divulgación se refiere a un pre-tratamiento de una zona de la piel de un usuario con uno o más constituyentes catiónicos para mejorar la penetración de un activo. El alcance de la protección se define por las reivindicaciones.

Antecedentes de la Técnica Relacionada

- 10 El documento Monti D et al.: " Comparison of the effect of ultrasound and of chemical enhancers on transdermal permeation of caffeine and morphine through hairless mouse skin in vitro", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS 20011028 NL, vol. 229, no. 1-2, 28 October 2001 (2001-10-28), pages 131-137, XP002523797, ISSN: 0378-5173 describe el efecto de pretratamiento de la piel con diferentes potenciadores químicos incluyendo cloruro de benzalconio en la permeación de la cafeína y la morfina a través de piel de ratón sin pelo, en donde se menciona que dicho pretratamiento aumenta significativamente la permeación de la morfina. Adicionalmente, el documento WO 2006/060515 se dirige a la aplicación secuencial de un limpiador, un tónico y una composición que contiene un ingrediente activo para la piel, en donde el dicho limpiador incluye los ingredientes catiónicos como cocamidopropil betaína.
- 15

- 20 La aplicación tópica de los ingredientes activos para mejorar las características de la piel pocas veces, alcanza el máximo beneficio posible. La condición de la piel a la cual el activo se aplica puede disminuir la efectividad del activo. Por ejemplo, la disponibilidad de moléculas cargadas positivamente en la superficie de la piel puede afectar a la capacidad de ciertos fármacos para ser absorbidos en la piel una vez aplicados y disminuir la efectividad del ingrediente activo. La baja disponibilidad de moléculas cargadas positivamente puede conducir a una baja absorción y disminuir significativamente la efectividad del ingrediente activo dando lugar a la necesidad de una aplicación frecuente y/o prolongada del activo para obtener un efecto beneficioso deseado.
- 25

- 30 La técnica previa es problemática en que no demuestra una mejora en la absorción percutánea de un ingrediente activo, mediante el pre-tratamiento de la piel con un constituyente catiónico para la penetración inmediata del fármaco o ingrediente activo. Por consiguiente, sigue habiendo un espacio para la mejora en los regímenes de tratamiento de la piel, que mejore la absorción percutánea de un ingrediente activo en la piel necesitada de tratamiento.

Resumen

- 35 La presente invención provee el uso de una sal de una alquildimetilbencilamina, para la fabricación de una composición para mejorar la absorción percutánea del ácido ascórbico aplicado por vía tópica a la piel de un usuario, según se define por la reivindicación 1. Las modalidades preferidas de la invención se establecen en las reivindicaciones dependientes.

El pre-tratamiento de la piel, mediante la aplicación por vía tópica de uno o más constituyentes catiónicos tales como solución que contiene cationes o sales catiónicas, y a continuación la aplicación tópica de un ingrediente activo aumenta la absorción percutánea del ingrediente activo en la piel.

- 40 Los métodos de acuerdo con las modalidades de la presente divulgación involucran las etapas específicas en un sistema de tratamiento o terapia de la piel que puede ser mejor que las etapas individuales realizadas solas. El sistema de tratamiento de la piel de acuerdo con esta divulgación incluye las etapas secuenciales de pre-tratamiento de la piel con uno o más constituyentes catiónicos tales como solución que contiene cationes o sales catiónicas, para hacer que la zona sea más receptiva a la aplicación de un fármaco o ingredientes activos para la misma; y la aplicación a la zona tratada previamente de uno o más fármacos u otros ingredientes activos.

- 45 La presente divulgación además se refiere a un método que incluye la etapa de aplicación de uno o más agentes de pre-tratamiento a una zona de la piel con el fin de mejorar activamente la penetración de los ingredientes activos, y/o mejorar la penetración a largo plazo de uno o más fármacos o ingredientes activos. En las modalidades, la presente divulgación se refiere a la aplicación de un constituyente catiónico de pre-tratamiento. Los actuales métodos pueden resultar en un aumento en la presencia de un ingrediente activo en dos niveles de la piel (i.e., la epidermis, y la dermis), en comparación con la aplicación del ingrediente activo solo.
- 50

#### Descripción de las modalidades preferidas

Los regímenes de tratamiento de acuerdo con esta divulgación incluyen las etapas secuenciales de: pre-tratamiento de la superficie de la piel con un constituyente catiónico; y la aplicación de un ingrediente activo a la piel, en donde la absorción percutánea del ingrediente activo se incrementa en comparación con la aplicación del ingrediente activo a la piel no tratada.

La primera etapa del presente método es el pre-tratamiento. La etapa de pre-tratamiento del régimen de tratamiento de la presente divulgación está diseñada para hacer más receptiva, la zona de la piel que se trata a la aplicación del fármaco(s) o ingredientes activos para esta. Se ha encontrado que la aplicación de un constituyente catiónico tal como solución catiónico o salina promueve activamente la penetración de fármacos e ingredientes activos aplicados a la superficie de la piel. La limpieza y tonificación en combinación con el constituyente catiónico además puede promover la penetración del fármaco.

Los materiales apropiados para utilizar como agentes de pre-tratamiento incluyen composiciones preparatorias pre-seleccionadas para aplicar carga positiva a la piel necesitada de tratamiento, y/o limpiar o tonificar la piel. Ejemplos no limitantes de las composiciones preparatorias se enumeran a continuación e incluyen los constituyentes catiónicos tales como composiciones de sales catiónicas y soluciones catiónicas, composiciones del limpiador, y/o composiciones del tónico.

#### Composiciones preparatorias

De acuerdo con la presente divulgación, uno o más constituyentes catiónicos pueden ser aplicados en cantidades que proporcionan el beneficio a la piel del usuario, tales como en una cantidad suficiente para cubrir la superficie de la piel con moléculas cargadas positivamente. Como se utiliza en este documento, constituyente catiónico se refiere a cualquier ingrediente con una o más fracciones cargadas positivamente que aplican carga positiva a la piel. Ejemplos no limitantes de constituyentes catiónicos incluyen una o más moléculas catiónicas tales como sales catiónicas, aminoácidos cargados positivamente, sales de amonio cuaternario, polímeros catiónicos, y combinaciones de estos constituyentes catiónicos.

En las modalidades, las sales catiónicas apropiadas para utilizar como un pre-tratamiento de acuerdo con la presente divulgación incluyen las sales catiónicas que no son sustancialmente tóxicas en la dosificación administrada para lograr el efecto deseado y no poseen independientemente actividad farmacológica significativa. Ejemplos no limitantes de las sales catiónicas apropiadas incluyen las sales catiónicas formadas en cualquier grupo ácido (por ejemplo, carboxilo); sales catiónicas multivalentes, incluyendo cationes de los metales alcalinotérreos (Grupo IIA), metales de transición (Grupos IIB, IVB, VB, VIIB, VIIIB, VIIIIB, IB, IIB, IIA, IVA) y elementos no-metálicos (Grupos IVA, VA) para utilizar solos o combinados juntos, o en combinación con otros constituyentes catiónicos descritos en este documento. En las modalidades, las sales catiónicas incluyen sales de carboximetilcelulosa (CMC) cargadas positivamente. En las modalidades, las sales catiónicas incluyen las sales de metal alcalino (tales como, por ejemplo, sodio y potasio), sales de metal alcalinotérreo (tales como, por ejemplo, magnesio y calcio), y las sales orgánicas.

Las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables apropiadas para utilizar de acuerdo con la presente divulgación incluyen cualquiera de las sales formadas por la neutralización del grupo ácido carboxílico libre de compuestos activos farmacológicamente. La neutralización se produce por el contacto de los compuestos que contienen ácido carboxílico con una base de un metal, amonio y amina farmacéuticamente aceptable. Ejemplos no limitantes de tales metales son sodio, potasio, calcio y magnesio. Ejemplos no limitantes de tales aminas son N-metilglucamina y etanolamina.

En las modalidades, las sales catiónicas incluyen las aminas primarias, secundarias y terciarias orgánicas, como por ejemplo, trialkilaminas, incluyendo trietilamina, procaina, dibencilamina, 1-etenamina, N,N'-dibenciletildiamina, dihidroabietilamina, N-(inferior)alquilpiperidina, y cualquier otra amina apropiada. Las sales alquidimetilbencilamina son sales catiónicas particularmente útiles.

En las modalidades, los constituyentes catiónicos apropiados contienen aminoácidos que tienen una carga positiva. Ejemplos no limitantes de aminoácidos apropiados que pueden ser cargados positivamente incluyen alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico; glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, y valina.

En las modalidades, los aminoácidos básicos son apropiados para utilizar en este documento. Los aminoácidos básicos son los aminoácidos donde en una solución neutra, el grupo R del aminoácido puede ganar un protón y se carga positivamente. Ejemplos no limitantes de los aminoácidos básicos apropiados incluyen lisina, arginina, e histidina.

Ejemplos no limitantes de compuestos cuaternarios apropiados incluyen: cloruros de benzalconio y/o cloruros de benzalconio sustituidos, dialquil cuaternario, cloruros de N-(3-cloroalilo) hexaminio, cloruro de bencetonio, metilcloruro de bencetonio, y cloruro de cetilpiridinio. En las modalidades, el cloruro de benzalconio tal como, por ejemplo, una solución al 5% se puede aplicar a la piel antes de la aplicación de una solución del activo tal como una formulación de vitamina C.

Ejemplos no limitantes de polímeros catiónicos apropiados para utilizar de acuerdo con la presente divulgación incluyen polisacáridos catiónicos, copolímeros catiónicos de sacáridos y monómeros catiónicos sintéticos, y polímeros sintéticos.

Ejemplos no limitantes de polisacáridos catiónicos incluyen polímeros basados en azúcares de 5 o 6 carbonos y derivados, que se han hecho catiónicos por medio de la adición de fracciones catiónicas sobre el esqueleto del polisacárido. Tales polisacáridos catiónicos pueden estar compuestos de un tipo de azúcar o de más de un tipo, i.e. copolímeros. Los monómeros pueden estar en configuración geométrica de cadena ramificada o cadena lineal. Adicionales polímeros polisacáridos catiónicos apropiados incluyen: celulosas catiónicas e hidroxietilcelulosas, almidones catiónicos y almidones hidroxialquilo, polímeros catiónicos basados en monómeros de arabinosa, polímeros catiónicos derivados de polímeros de xilosa, polímeros catiónicos derivados de polímeros de fucosa, polímeros catiónicos derivados de polímeros de fructosa, polímeros catiónicos basados en azúcares que contienen ácido tales como ácido galacturónico y ácido glucurónico, polímeros catiónicos basados en azúcares de amina tales como galactosamina y glucosamina, polímeros catiónicos basados en polialcoholes de anillo de 5 y 6 miembros, polímeros catiónicos basados en monómeros de galactosa que se encuentran en gomas vegetales y mucilagos, los polímeros catiónicos basados en monómeros de manosa, y polímeros catiónicos basados en copolímero de galactomanano conocido como goma guar.

Los copolímeros catiónicos de sacáridos y monómeros catiónicos sintéticos de acuerdo con la presente divulgación incluyen aquellos que contienen los siguientes sacáridos: glucosa, galactosa, manosa, arabinosa, xilosa, fucosa, fructosa, glucosamina, galactosamina, ácido glucurónico, ácido galacturónico, y polialcoholes de anillo de 5 o 6 miembros. También se incluyen los derivados de hidroximetilo, hidroxietilo e hidroxipropilo de los anteriores sacáridos. Cuando los sacáridos se unen entre sí en los copolímeros, pueden estar unidos a través de cualquiera de varias configuraciones, tales como 1, 4-.alfa.; 1, 4-.beta.; 1, 3-.alfa.; 1, 3-.beta. y 1, 6 enlaces. Los monómeros catiónicos sintéticos para utilizar en estos copolímeros pueden incluir cloruro de dimetildialilamonio, dimetilaminoetilmetilacrilato, cloruro de dietildialil amonio, haluros de N,N dialil, N-N-dialquil amonio, y similares. En las modalidades, el polímero catiónico es Policuaternio -5, -6, -7, y las combinaciones de estas composiciones de policuaternio.

Ejemplos no limitantes de copolímeros de sacáridos y monómeros catiónicos sintéticos incluyen los compuestos de los derivados de celulosa (por ejemplo hidroxietilcelulosa) y cloruro de N,N-dialil,N-N-dialquil amonio.

Ejemplos no limitantes de polímeros catiónicos sintéticos incluyen: iminas de polialquileno catiónicas, iminas de etoxipolialquileno catiónicas, poli [N-[3-(dimetilamonio)propil]-N'[3-(etilenooxietileno dimetilamonio)propil]urea dicloruro] catiónicas, y polímeros que tienen un amonio cuaternario o ion de amonio sustituido. En las modalidades, agentes acondicionadores de la piel poliméricos catiónicos son los polisacáridos catiónicos de la goma guar catiónica con pesos moleculares de 1,000 a 3,000,000. Tales polímeros tienen un esqueleto de polisacárido compuesto de unidades de galactomanano y un grado de sustitución catiónica que varía de aproximadamente 0.04 por unidad de glucosa anhidra a aproximadamente 0.80 por unidad de glucosa anhidra, siendo el grupo catiónico el aducto de cloruro de 2,3-epoxipropil-trimetil amonio para el esqueleto de polisacárido natural.

Ejemplos adicionales no-limitantes de polímeros catiónicos incluyen los materiales polimerizados tales como ciertas sales de amonio cuaternario, copolímeros de diversos materiales tales como la hidroxietilcelulosa y el cloruro de dialquildimetilamonio, acrilamida y metosulfato de beta metacriloxietil trimetil amonio, la sal de amonio cuaternario de dimetilaminoetil metacrilato de metilo y de estearilo cuaternizada con dimetilsulfato, polímero de amonio cuaternario formado mediante la reacción de dietilsulfato, un copolímero de vinilpirrolidona y dimetil aminoetilmetacrilato, gomas de guar y guares cuaternizados y similares.

En las modalidades, los polímeros catiónicos incluyen: policuaternio, -5 (el copolímero de acrilamida y metosulfato de beta-metacriloxietil trimetil amonio), -6 (un polímero de cloruro de dimetil dialil amonio), -7 (la sal de amonio cuaternario polimérica de acrilamida y monómeros de cloruro de dimetil dialil amonio), y las combinaciones de estos polímeros catiónicos.

En las modalidades, los polímeros catiónicos incluyen: goma guar hidroxipropilo, y/o cloruro de guar hidroxipropiltrimonio.

Las cantidades de dicho polímero catiónico por lo general están en un mínimo de aproximadamente 0.05 % en peso de la formulación. Generalmente, la cantidad máxima no es más de aproximadamente 10 % en peso de la formulación.

5 De acuerdo con la presente divulgación, las composiciones preparatorias de limpieza se pueden aplicar a la piel en cantidades que proporcionan el beneficio a la piel del usuario, tales como en una cantidad suficiente para eliminar la suciedad y la grasa de la piel. Generalmente, los limpiadores son libres de jabón e incluyen agua, detergente, agente tensoactivo, humectantes, agente acondicionador de la piel, ajustador de pH, extractos, conservantes, fragancia y colorante, sin embargo, se puede utilizar cualquier limpiador apropiado para eliminar la suciedad y la grasa de la piel. Los limpiadores apropiados están disponibles comercialmente y por lo general incluyen una combinación de  
10 agentes tensoactivos aniónicos, catiónicos, anfotéricos y/o no iónicos en un vehículo acuoso. El limpiador ventajosamente puede incluir una combinación de compuestos para compensar el hecho bien conocido de que los agentes de limpieza, por su propia naturaleza, no son siempre bien tolerados por la piel. La característica de un limpiador para la eliminación de la grasa, puede causar resequedad de la piel, e irritación de la piel. Mediante la incorporación de diversos agentes de protección en el proceso de limpieza el limpiador supera las deficiencias encontradas en muchos productos alternativos. Una composición preparatoria disponible comercialmente es el limpiador Obagi Nu-Derm® de OMP, Inc. of Long Beach, CA. El limpiador Obagi Nu-Derm® contiene una combinación de agua, cocamidopropil betaína, sodio lauroil, aminoácidos de avena, lauril sulfato de sodio, glicerina, gel de aloe barbadensis, glicerilo-7, trietanolamina de albaricoque, extracto de salvia, extracto de borraja, fenoxietanol, metilparabeno, propilparabeno, etilparabeno, butilparabeno, saponinas, fragancia, y colorante.

20 Opcionalmente, se puede aplicar una composición preparatoria en gel espumoso, en cantidades que proporcionan el beneficio a la piel del usuario, tales como en una cantidad suficiente para eliminar la suciedad, la grasa y/o las impurezas para limpiar la piel y dejarla más receptiva al tratamiento. Generalmente, los geles espumantes incluyen agua, detergente, agente tensoactivo, humectantes, agente acondicionador de la piel, ajustador de pH, extractos, conservantes, fragancia y colorante; (sin embargo, se puede aplicar cualquier gel espumoso que limpie la piel eliminando la suciedad y/o la grasa). Una composición disponible comercialmente es el gel espumoso Obagi Nu-Derm® de OMP, Inc. of Long Beach, CA. El gel espumoso Obagi Nu-Derm® contiene una combinación de agua, sodio lauril aminoácidos de avena, cocamidopropil betaína, lauril sulfato de sodio, gel de aloe barbadensis, extracto de alfalfa, extracto de borraja, cloruro de sodio, goma xantana, saponinas, fenoxietanol, metilparabeno, propilparabeno, etilparabeno, butilparabeno, fragancia y colorante. Este limpiador libera la piel de contaminantes sin  
30 dañar el contenido de humedad natural propio de la piel.

Opcionalmente, se puede aplicar tonificante en cantidades que proporcionen el beneficio a la piel del usuario, tales como en una cantidad suficiente para hidratar y tonificar la piel mientras que se reduce el pH de la piel. El tonificante también puede ayudar eliminando la suciedad, las grasas, y mugre sin resecar excesivamente la piel sensible. Generalmente, los tonificantes incluyen agua, acondicionador de la piel, astringente, minerales, agente de humectación, vitaminas y complejos de estos, anti-microbiano, limpiador, extracto, agente tensoactivo, anti-irritante, fragancia y colorante; sin embargo se puede utilizar cualquier tónico de la piel disponible comercialmente. Una composición disponible comercialmente es el tónico Obagi Nu-Derm® disponible de OMP, Inc. of Long Beach, CA para mejorar potencialmente los efectos de resecamiento y dureza del extracto de árbol de hamamelis. El tónico Obagi Nu-Derm® contiene una combinación de agua, gel de aloe barbadensis, destilado de extracto de árbol de hamamelis, alumbre de potasio, PCA de sodio, pantenol, DMDM hidantoína, polisorbato 80, alantoina, extracto de salvia, extracto de calendula officinalis, saponinas, fragancia, y colorante.

La composición de pre-tratamiento se pre-selecciona de acuerdo con el tipo de fármaco que se aplica a la zona que se trata. Otros factores de pre-selección incluyen el tipo de piel que se trata, la presentación original de la piel, el tipo de enfermedad o afección que se trata, y las combinaciones de estos factores.

#### 45 Ingredientes activos y fármacos

De acuerdo con la presente divulgación, la piel pre-tratada también puede ser tratada por la aplicación de uno o más ingredientes activos para la piel. Apropriados fármacos o ingredientes farmacéuticos aplicados por vía tópica son bien conocidos y disponibles comercialmente. Tales composiciones incluyen ingredientes activos e inactivos que estabilizan y mantienen la composición farmacéutica o fármaco dentro de la formulación.

50 Ejemplos no limitantes de fármacos o agentes activos que se pueden aplicar a la piel pre-tratada se enumeran a continuación. Los fármacos e ingredientes activos se aplican en cantidades que proporcionan un beneficio a la piel de un usuario. Mientras que la cantidad de activo utilizado dependerá de un número de factores incluyendo el activo específico elegido y el beneficio que se logra, generalmente, son apropiadas las cantidades de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 10 % en peso de la composición total que contiene el activo. En las modalidades, el activo está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5% en peso de la composición total.

Los fármacos o ingredientes activos apropiados se clasifican en diversas clases, sin embargo esta clasificación no tiene la intención de limitar los activos de ningún modo solo para aquellos activos que pertenecen a las categorías mencionadas en este documento.

#### Activos Antimicrobianos

- 5 Los antimicrobianos que se pueden aplicar a una zona pre-tratada de la piel incluyen todos los antibióticos, los agentes antimicrobianos y los péptidos antimicrobianos. Los antibióticos que se puede utilizar incluyen *inter alia* sales de tetraciclina y derivados de tetraciclina, gentamicina, kanamicina, estreptomina, neomicina, capreomicina, lineomicina, paromomicina, tobramicina, eritromicina, triclosan, octopirox, paraclorometaxilenol nistatina, tolnaftato, clorhidrato de miconazol, gluconato de clorhexidina, clorhidrato de clorhexidina, hipurato de metanamina, mandelato de metanamina, clorhidrato de minociclina, clindamicina, cleocin, derivados b-lactámicos dermatológicamente aceptables, tales como aminopenicilina y mezclas de estos. Una modalidad para utilizar en este documento incluye el gluconato de clorhexidina y el triclosan.

Los agentes antimicrobianos que se pueden utilizar de acuerdo con la presente divulgación, ya sea solos o en combinación incluyen por ejemplo peróxido de benzoilo y ácido salicílico.

- 15 Los péptidos antimicrobianos útiles en este documento son por ejemplo magainina, nicina y cecropina.

#### Activos Anti-acné

- Los activos anti-acné que se pueden aplicar a una zona pre-tratada de piel incluyen todos los compuestos anti-acné conocidos. Los activos anti-acné incluyen sin limitación agentes queratolíticos incluyendo ácido láctico, ácido pirúvico, ácido salicílicos, urea y N-acetilcisteina; retinoides, y análogos de retinoides tales como tretinoína, ácido cis y trans retinoico, retinol y palmitato de retinol, ácido isotretinoína-13-cis-retinoico; antibióticos y agentes antimicrobianos tales como tetraciclina, eritromicina, minociclina, clindamicina, trimetoprim-sulfametazol y péptidos anti-microbianos (por ejemplo, nicina); esteroides, tales como hidrocortisona; ácido gamma-linolénico y mezclas de estos. Otros activos anti-acné que se puede utilizar incluyen sin limitación peróxido de benzoilo; ácidos alfa y beta hidroxí; sulfacetamida y azufre y mezclas de estos. Otros activos utilizados en este documento son el ácido salicílico, y los retinoides.

#### Activos Anti-Psoriasis

- Los activos anti-psoriasis que se pueden aplicar a una zona pre-tratada de la piel incluyen todos los compuestos anti-psoriasis conocidos. Los activos anti-psoriasis para utilizar de acuerdo con la presente divulgación incluyen sin limitación ácido salicílico; mometasona furoato; esteroides incluyendo corticoesteroides tales como cortisona y olux propionato de clobetasol; 5-fluorouracilo; epinefrina; antralina; análogos de vitamina D3, tales como calcipotrieno; metotrexato; masprocol; gluconato de trimetaxato; retinoides; ciclosporina; paclitaxel; ácido 5-aminolevulínico; bergasol; purpurin de etilo de estaño etio; derivados de benzoporfirina; anticuerpos, tales como anticuerpo ABX-IL8, CD11 un anticuerpo monoclonal y anticuerpo monoclonal ICM3; inhibidores de la enzima, incluyendo inhibidor de la triptasa e inhibidores de la fosfolipasa A-2; agentes de bloqueo de angiogénesis; agentes de bloqueo de la célula T y mezclas de estos.

#### Activos Anti-Eczema

- Los activos anti-eczema que se pueden aplicar a una zona pre-tratada de la piel incluyen todos los compuestos anti-eczema conocidos. Los activos anti-eczema útiles en este documento incluyen urea; aceite de primavera nocturna; extractos de planta; hidrocortisona; un inmunomodulador; alquitrán combinados con ácidos grasos obtenidos a partir de plátano; y mezclas de los mismos.

#### Activos Anestésicos Tópicos

Los activos anestésicos tópicos para utilizar con la presente divulgación incluyen tetracaína, lidocaína, editocaína, bupivacaína, pramoxina; y mezclas de los mismos.

#### Activos Anti-inflamatorios

- 45 Los activos anti-inflamatorios para utilizar de acuerdo con la presente divulgación incluyen activos esteroideos tales como hidrocortisona también como activos no-esteroideos incluyendo derivados propiónicos; derivados del ácido acético; derivados del ácido bifenilcarboxílico; derivados del ácido fenámico; y oxicams. Ejemplos de activos anti-inflamatorios incluyen sin limitación acetaminofen, oxaprozin, pranoprofen, benoxaprofen, ácido buclóxico, elocon, y mezclas de los mismos.

Activos Vitaminas

5 Los activos vitaminas para utilizar de acuerdo con la presente divulgación incluyen vitamina A y sus derivados, incluyendo ácido retinoico, retinal aldehído, retin A, retinil palmitato, adapaleno, y beta-caroteno; vitamina B (pantenol, provitamina B5, ácido panténico, complejo vitamina B factor); vitamina C (ácido ascórbico y sales de este) y derivados tales como ascorbil palmitato; vitamina D incluyendo calcipotrieno (un análogo de vitamina D3) vitamina E incluyendo sus constituyentes individuales alfa-, beta-, gamma-, delta-tocoferol y tocotrienoles y mezclas de estos y los derivados de vitamina E incluyendo vitamina E palmitato, vitamina E linolato y vitamina E acetato; vitamina K y derivados; vitamina Q (ubiquinona) y mezclas de estos. Además a continuación se describen las formulaciones estables de vitamina C.

10 Activos Proteínas

15 Una clase de activos para utilizar de acuerdo con la presente divulgación son las proteínas y péptidos. En principio, cualquier proteína o péptido deseado se puede producir utilizando esta tecnología y los cuerpos oleosos que comprenden estas proteínas recombinantes se pueden incorporar en las emulsiones de la presente divulgación. Los péptidos y proteínas que se pueden utilizar de acuerdo con la presente divulgación incluyen enzimas tales como proteasas (por ejemplo bromelaina, papaína, colagenasa, elastasa), lipasas (por ejemplo fosfolipasa C), esterasas, glucosidasas, enzimas exfoliantes; anticuerpos y activos derivados de los anticuerpos, tales anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, anticuerpos de cadena sencilla y similares; reductasas; oxidasas; hormonas peptídicas; proteínas de la piel estructural natural, tales como elastina, colágeno, reticulina y similares; factores de crecimiento tales como factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento derivado de la epidermis (EGF); anti-oxidantes tales como superóxido dismutasa, catalasa y glutatión; proteínas depuradoras de radicales libres; enzimas de reparación del ADN, por ejemplo T4 endonucleasa 5 y P53; péptidos antimicrobianos, tales como magainina y cecropina; una proteína de la leche; un péptido o proteína de la seda; y cualquiera de los fragmentos activos, derivados de estas proteínas y péptidos; y mezclas de los mismos.

Activos anti-arrugas y anti-envejecimiento

25 Los activos anti-arrugas y anti-envejecimiento para utilizar de acuerdo con la presente divulgación incluyen sin limitación ácidos hidroxil incluyendo ácidos alfa- hidroxil C<sub>2</sub> -C<sub>30</sub> tales como ácido glicólico, ácido láctico, ácido 2-hidroxil butanoico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido alfa-hidroxiacetico, ácido hidroxicaprílico y similares; ácidos beta hidroxil incluyendo ácido salicílico y ácidos polihidroxil incluyendo gluconolactona (G4); y mezclas de estos ácidos. Agentes antiarrugas adicionales incluyen ácido retinoico, ácido gamma-linolénico; ácidos de frutas, extracto de caña de azúcar y glicómero en alfa nutrium reticulado; y mezclas de estos. Los agentes de exfoliación de la piel por ejemplo fenol, ácido fítico y ácido acético también pueden ser utilizados de acuerdo con la presente divulgación. También son para el uso en este documento, el ácido salicílico, el ácido láctico y el ácido glicólico.

Activos de Blanqueamiento y de Decoloración

35 Los agentes de blanqueamiento y de decoloración incluyen ácido kójico, ácido láctico, ácido ascorbilo y los derivados tales como magnesio ascorbil fosfato; arbutina; hidroquinona, y raíz de regaliz.

Activos de Bronceadores sin sol

40 Los activos de bronceadores sin sol incluyen dihidroxiacetona (DHA); gliceril aldehído; tirosina y derivados de tirosina tales como maliltirosina, tirosina glucosinato, y etil tirosina; fosfo-DOPA, indoles y los derivados; y las mezclas de los mismos.

Fármacos no-esteroidales

Otros fármacos útiles incluyen Fármacos no-esteroides para retirar el dolor e incluyen, por ejemplo, ketoprofeno, fellinac, ibuprofeno, piroxicam, compuestos bis (indol) alcaloides y similares.

Ingredientes Activos Variados

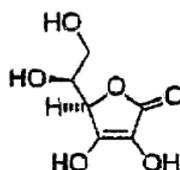
45 Otros ingredientes activos para utilizar de acuerdo con la presente divulgación incluyen un aminoácido y derivado de aminoácido; un repelente de insectos; un fungicida (tales como ketoconazol, itraconazol, saperconazol); un agente anti-viral (tal como aciclovir); un agente contra el cáncer; un extracto de planta; un compuesto antihemorroides; un compuesto anti-caspa; un compuesto estimulante del crecimiento del cabello tal como minoxidil y Revivogen; un compuesto que estimula la pérdida del cabello; un ácido nucleico (ADN, ARN y los derivados); un agente anti-sarna (tal como permetrina); un agente anti- verrugas (tal como podofilotoxina); y mezclas de estas.

De esta manera las composiciones para utilizar de acuerdo con la presente divulgación incluyen composiciones que contienen cortisona, bacitracina; antibióticos, tales como Neosporina; hidroquinona; composiciones antibacterianas; fármacos gastrointestinales; fármacos antifúngicos; modificadores de adicción; fármacos para el tratamiento cardiovascular, cardio-pulmonar y pulmonar; compuestos anti-inflamatorios; compuestos hipo-alérgicos, compuestos analgésicos, fármacos para el tratamiento de hipertensión; fármacos para el tratamiento de la diabetes o compuestos farmacéuticos, tratamientos neurológicos y similares, también como aplicaciones secuenciales de los mismos, y similares. Antibióticos tales como nicotinamida, clindamicina y eritromicina pueden ser aplicados por vía tópica en tratamiento contra el acné. Otros fármacos y antibióticos útiles incluyen, por ejemplo, 5F-U para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer, minoxidil, y similares.

10 Composiciones Estables de Vitamina C

Las composiciones que contienen el activo de la presente divulgación incluyen composiciones estables de vitamina C, formuladas de tal manera que permiten que la vitamina C permanezca estable cuando se mezcla con agua. Las composiciones de acuerdo con algunas modalidades de esta divulgación son efectivas en la mejora de la penetración de la vitamina C en la piel.

15 Las composiciones de la presente divulgación contienen vitamina C y una mezcla única de ingredientes en una solución acuosa. El término "vitamina C" como se utiliza en este documento aplica a las sustancias que poseen actividad antiescorbútica. Tales sustancias incluyen, por ejemplo, ácido L-ascórbico, comúnmente llamado ácido ascórbico, sales de ácido L-ascórbico, ácido L-dehidroascórbico y sales de ácido L-dehidroascórbico. El ácido L-ascórbico es un compuesto bien conocido de fórmula general:



20 Las formas de sales apropiadas de vitamina C incluyen cualquier sal formada a partir de la neutralización de ácido ascórbico. Ejemplos ilustrativos incluyen ascorbato de sodio formado por la neutralización del ácido ascórbico con sodio para formar la sal monosódica del ácido L-ascórbico. Otras formas útiles incluyen ascorbato de calcio, ascorbato de magnesio, ascorbato de potasio, ascorbato de manganeso, ascorbato de zinc, ascorbato de molibdeno, ascorbato de cromo, y combinaciones de los mismos.

25 La vitamina C está presente en cantidades que proporcionan un beneficio a la piel de un usuario. En las modalidades, la vitamina C está presente en una cantidad suficiente para promover un tratamiento terapéutico o correctivo de la piel de un usuario. La vitamina C presente puede ser en forma de ácido, forma de sal, o mezclas de estas. Como un ejemplo ilustrativo, pueden ser apropiadas las cantidades de vitamina C entre aproximadamente 5 y aproximadamente 40% en peso de la composición total. En las modalidades, la vitamina C está presente en una cantidad entre aproximadamente 15 y aproximadamente 25% en peso de la composición total. En otras modalidades, la cantidad de vitamina C está entre aproximadamente 18 y aproximadamente 22% en peso de la composición total.

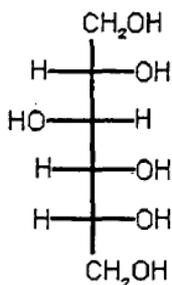
30 La solución acuosa de la composición estable de Vitamina C, además puede incluir agua, uno o más azúcares reductores, uno o más conservantes antimicrobianos, una o más sales, uno o más agentes reductores; uno o más agentes tensoactivos, uno o más acondicionadores tales como Hialurato de Na, fragancia, y combinaciones de los mismos. En las modalidades, se utiliza agua purificada, tal como, por ejemplo agua desionizada o agua USP.

35 Los azúcares reductores apropiados para composiciones estables de vitamina C, incluyen azúcares con un grupo cetona o aldehído de manera que el azúcar sea capaz de actuar como un agente reductor. Ejemplos ilustrativos de azúcares reductores incluyen manitol, sorbitol, xilitol, maltitol, lactitol, o combinaciones de los mismos. En las composiciones de vitamina C y azúcares reductores, se cree que el azúcar reductor se oxida primero y retrasa el inicio de cualquier oxidación de la vitamina C, de tal manera que la oxidación excesiva en agua se retrasa o evita totalmente. En las modalidades, los azúcares reductores están presentes entre aproximadamente 0.1 % peso/v a aproximadamente 10.0% peso/v de la formulación. En las modalidades, los azúcares reductores están presentes entre aproximadamente 0.5% peso/v a aproximadamente 5.0% peso/v de la formulación.

45 Opcionalmente, los azúcares reductores se pueden mezclar con agua para formar una solución de azúcar reductor que puede ser utilizada para formular una composición estable de vitamina C de acuerdo con esta divulgación. La solución de azúcar reductor puede contener, por ejemplo, azúcar reductor en una cantidad entre aproximadamente 1% a aproximadamente 99% en peso de la composición total. En las modalidades, la solución de azúcar reductor

puede contener aproximadamente 70% en peso de la composición total. La cantidad de solución de azúcar reductor, utilizada para formular la composición estable de vitamina C dependerá de un número de hechos incluyendo la concentración de azúcar reductor en la solución. Generalmente, sin embargo, para una solución al 70%, se puede adicionar la solución de azúcar reductor a la composición de aproximadamente 0.25% v/v a aproximadamente 10.0% v/v de la formulación. En las modalidades, dicha solución de azúcar reductor se mezcla entre aproximadamente 1 % a aproximadamente 5% v/v de la formulación total.

En las modalidades de la composición de vitamina C, se puede utilizar sorbitol como un azúcar reductor. El sorbitol, conocido también como glucitol es un alcohol de azúcar que tiene la fórmula general:



10 Sorbitol es un alcohol de azúcar (conocido también como poliol, alcohol polihídrico, o polialcohol) el cual es una forma hidrogenada de carbohidrato, cuyo grupo carbonilo (aldehído o cetona, azúcar reductor) ha sido reducido a un grupo hidroxilo primario o secundario. En una modalidad, el sorbitol se mezcla con agua para formar una solución al 70% apropiada para utilizar como un ingrediente en la formación de composiciones de acuerdo con la presente divulgación.

15 Los conservantes antimicrobianos se pueden utilizar para prevenir o inhibir el crecimiento de microorganismos que podrían presentar un riesgo de infección al usuario o degradar la vitamina C. Por lo tanto, los conservantes antimicrobianos apropiados incluyen ingredientes capaces de retardar la oxidación de vitamina C y/o ampliación de la vida media de ingredientes activos. Las propiedades de estas sustancias antimicrobianas por lo general incluyen grupos químicos que son agresivos hacia las células vivas. Ejemplos de apropiados conservantes incluyen las sales de amonio cuaternario, fenoxietanol, sales de amina, Metabisulfito de Na y las combinaciones de estos. Los conservantes antimicrobianos pueden estar presentes entre aproximadamente 0.1 % peso/peso a aproximadamente 5.0% peso/peso de la formulación.

25 Las sales apropiadas que pueden ser empleadas en la fabricación de las composiciones estables de vitamina C de acuerdo con la presente divulgación incluyen sales de adición de ácido y base. Ejemplos ilustrativos de tales sales de ácido incluyen: sales de adición de ácido inorgánico tales como hidrocloreuro, sulfato, y fosfato; y sales de adición de ácido orgánico tales como acetato, maleato, fumarato, tartrato, y citrato. Ejemplos de apropiadas sales básicas incluyen: sales metálicas tales como las sales de metal alcalino tales como la sal de sodio y sal de potasio; sales de metal alcalinotérreo tales como sal de magnesio y sal de calcio; y otras sales tales como sal de aluminio, y sal de zinc. Ejemplos de apropiadas sales de amonio son la sal de amonio y la sal de tetrametilamonio. Ejemplos de apropiadas sales de adición de aminos son las sales con morfolina y piperidina. Ejemplos de apropiadas sales de adición de amino ácido incluyen las sales con lisina, glicina, y fenilalanina. Una o más sales pueden estar presentes entre aproximadamente 0.01 % peso/peso a aproximadamente 4.0% peso/peso de la formulación. En las modalidades se ha encontrado que las mezclas de sales además promueven la estabilidad, especialmente, cuando se combina con un azúcar reductor tal como sorbitol. En una modalidad, el hidróxido de Ca (por ejemplo, entre aproximadamente 0.01 - 0.5% peso/v de la formulación total) se combina con Cloruro de Zn (por ejemplo, entre aproximadamente 0.01 - 2.0% peso/v de la formulación total). Se encontró que la combinación de mezcla de sal con azúcar reductor promueve la estabilidad de soluciones acuosas de ácido ascorbilo.

40 En las modalidades, las sales de metal alcalinotérreo tales como sales de calcio y magnesio se pueden proveer en una mezcla única que promueve la estabilidad. Se cree que la combinación de tales iones metálicos en solución promueve la estabilidad de las composiciones. Otras mezclas de sales tales como sales de zinc y sales de aluminio también promueven la estabilidad.

45 En las modalidades, la composición estable de Vitamina C opcionalmente puede incluir agentes tensoactivos. Agentes tensoactivos apropiados para utilizar con las composiciones de la presente divulgación incluyen agentes tensoactivos iónicos o no-iónicos, utilizados solos o en mezcla. Agentes tensoactivos ilustrativos incluyen alcohol cetearílico y cetearil sulfato de sodio, alquildimetilbencilaminas, PEG-1000 monocetil éter, o las sales de amonio cuaternario tales como bromuro de alquil trimetil amonio; poliol ester de glicerol monoestearato y estearato de potasio, sodio lauril sulfato, alcoholes grasos etoxilados y combinaciones de estos. Los ácidos grasos como ácidos

esteáricos se pueden incluir para regular la consistencia de la composición. Opcionalmente, los polímeros tales como carbómeros se pueden incluir en la presente composición. Agentes tensoactivos particularmente útiles para utilizar en la fase acuosa son lauril sulfato de sodio, saponinas o combinaciones de estos. Los agentes tensoactivos pueden estar presentes entre aproximadamente 0.0 y aproximadamente 20% en peso de la composición total. En las modalidades, los agentes tensoactivos están presentes en una cantidad entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 5% en peso de la composición total.

La inclusión de diversos agentes tensoactivos en las composiciones de la presente divulgación aumenta la absorción percutánea de la vitamina C, cuando las soluciones se aplican a la piel. Se cree que por medio de la adición de agentes tensoactivos a las soluciones estables de ácido ascórbico, la tensión superficial de la solución se reduce permitiendo una mejor absorción a través de la piel. Por lo tanto los métodos de aplicación de soluciones que contienen el agente tensoactivo a la piel con el fin de aumentar los niveles de vitamina C absorbidos en la piel también se describen en este documento. Por consiguiente, también se puede incluir el agente tensoactivo en las composiciones de la presente divulgación en cantidades suficientes para aumentar la absorción de la vitamina C a través de la piel. Por ejemplo, por medio de la adición de SLS (solución al 30%) en una cantidad de aproximadamente 0.1 a 5% en peso de la composición total, y a continuación la aplicación de la solución a la piel, la absorción percutánea de la vitamina C a través de piel se aumenta en comparación con las soluciones de vitamina C que no tienen agente tensoactivo.

El pH de la solución acuosa se puede ajustar para estar entre aproximadamente 2 a aproximadamente 6, y, en algunas modalidades particularmente útiles por debajo de 5. El pH de la composición garantiza que la mayor parte del ácido ascórbico permanezca en la forma protonada, sin carga. Se cree que la forma protonada del ácido ascórbico utilizado en las composiciones de la presente divulgación elimina la repulsión iónica de los dos grupos de oxígeno, ayudando así a estabilizar la molécula. También debido a que la forma protonada del ácido ascórbico es sin carga, se cree que se facilita la entrada en la piel (la cual por si misma tiene un pH de aproximadamente 3-5). Los agentes apropiados para ajustar el pH de la fase acuosa incluyen, pero no se limitan a ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido láctico o ácido glicólico. Los agentes de ajuste del pH pueden estar presentes entre aproximadamente 0.01 a aproximadamente 5% en peso de la composición total. En las modalidades, el agente de ajuste del pH está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1.0% en peso de la composición total.

Los agentes reductores apropiados que pueden ser utilizados en las composiciones estables de Vitamina C incluyen, pero no se limitan a galato de propilo y sulfitos, incluyendo pero ni limitado a sulfitos, bisulfitos, metabisulfitos, sus sales, y sus derivados, en modalidades metabisulfito de sodio. Dado que la vitamina C tiene una tendencia a oxidarse, estos antioxidantes pueden ser ventajosos porque tienen una mayor tendencia a oxidarse que la vitamina C. El metabisulfito de sodio tiene la ventaja añadida de que no se decolora por la oxidación. En las composiciones de vitamina C y metabisulfito de sodio, se cree que el metabisulfito de sodio se oxida primero y retrasa el inicio de cualquier oxidación de la vitamina C, de tal manera que la oxidación excesiva se retrasa o evita totalmente. Los agentes reductores pueden estar presentes entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 10% en peso de la composición total. En algunas modalidades, los agentes reductores están presentes en una cantidad de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 5% en peso de la composición total.

La fase acuosa se puede preparar mezclando los diversos ingredientes durante el mezclado y calentamiento entre 70-75°C.

Otros ingredientes opcionales apropiados incluyen agentes humectantes tales como solución de Hialurato de Na y fragancia. El agente humectante Hialurato de Na que es sinónimo y se refiere a la sal de sodio del ácido hialurónico; hialuronato de sodio; ácido hialurónico; o hialurato de sodio y tiene la fórmula general  $(C_{14}H_{20}NO_{11}Na)_n$ . La solución al 1% de hialurato de Na puede estar presente, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 0.2% peso/v de la composición total, o en cantidades de las formulaciones con hidratación efectiva.

La viscosidad de la composición final de vitamina C puede estar entre aproximadamente 30 a 10,000 centipoises (cps), en modalidades entre aproximadamente 30 y aproximadamente 250 cps. La gravedad específica de la composición final de la Vitamina C puede estar entre aproximadamente 1 y 115 cps, en modalidades entre aproximadamente 102 y aproximadamente 106 cps.

La composición final de vitamina C puede ser un líquido viscoso, sustancialmente claro para una loción semi-viscosa. Aquellos expertos en la técnica contemplaran pruebas para confirmar la vida media de los productos descritos en este documento. Adicionalmente, la metodología de análisis se describe a continuación.

La presente divulgación también se refiere a los métodos de pre-tratamiento de la piel para aumentar la absorción percutánea a través de esta, de los agentes activos tales como Vitamina C. Se ha encontrado que la aplicación a la piel del constituyente catiónico tal como solución que contiene cationes o sales catiónicas antes de la aplicación de las composiciones del fármaco o del agente activo, apropiadas para la aplicación tópica a la piel, aumenta la

absorción percutánea del fármaco o agente activo en la piel. Las soluciones o constituyentes catiónicos de estas se aplican a la piel en cantidades suficientes para aumentar la absorción percutánea de la vitamina C. Por ejemplo, se puede aplicar a la piel un volumen pequeño de una solución de pre-tratamiento que contiene sal catiónica (tal como, por ejemplo, una solución acuosa al 5% de alquildimetilbencilamina) antes de la aplicación de un fármaco o agente activo. La piel se seca y el fármaco o agente activo se adiciona a la piel.

En un método particularmente útil de acuerdo con esta divulgación, un limpiador se utiliza para limpiar la zona de la piel que se trata y el residuo se limpió. El limpiador apropiado incluye el limpiador Obagi Nu-Derm y el gel espumoso Obagi Nu-Derm ambos disponibles comercialmente de OMP, Inc. of Long Beach, CA. El limpiador se aplica en una cantidad apropiada para limpiar la zona de la piel que será limpiada. Posteriormente se puede aplicar a la zona limpiada un tónico y se deja secar. El tónico apropiado incluye el tónico Obagi Nu-Derm disponible comercialmente de OMP, Inc. of Long Beach, CA. El tónico se aplica en una cantidad apropiada para tonificar la zona de la piel que será tonificada. En las modalidades, una formulación de sal catiónica se aplica en cantidades apropiadas para cubrir la piel tonificada, limpia con moléculas cargadas positivamente. Se prepara una composición que contiene el ingrediente activo, tal como Vitamina C y a continuación se aplica a la piel en una cantidad apropiada para obtener el efecto deseado. Las etapas de limpieza, tonificación, y/o carga de la piel para aumentar la absorción percutánea a través de la piel del ingrediente activo del fármaco.

Adicionalmente, los siguientes ejemplos además ilustran esta divulgación.

### EJEMPLOS

A continuación, el **Ejemplo 1** muestra apropiadas composiciones estables de ingrediente activo de Vitamina C, de acuerdo con la presente divulgación.

Ingrediente	% de solución (peso/vol)
Agua	60-96
Sorbitol 70%	0.1-10
Hidróxido de Ca	0.10-0.5
Cloruro de Zn	0.10-2
Hialurato de Na	0.001-0.02
Ácido ascórbico	5-40
SLS (solución al 30%)	0-5
Fenoxietanol	0.1-1
Fragancia	0.0-5
Alquildimetilbencilamina	0-5

A continuación, el **Ejemplo 2** muestra otras composiciones apropiadas que contienen el ingrediente activo de acuerdo con la presente divulgación.

Ingrediente	% de solución (peso/vol)
Agua	60-96
Azúcar Reductor	0.1-10
Sal de Metal o mezclas de estas	0.10-5

(continuación)

Ingrediente	% de solución (peso/vol)
Agente Humectante	0.0-0.02
Ácido ascórbico	5-40
Antimicrobiano	0.0-1
Agente Tensoactivo	0.0-5
Fragancia	0.0-5

5 Las composiciones de la presente divulgación se pueden envasar en recipientes apropiados tales como tubos o botellas. Los recipientes apropiados están disponibles comercialmente a partir de una variedad de proveedores. Una amplia variedad de recipientes y proveedores se enumeran en el CPC Packaging Directory. (Véase, Buyers' Guide under "Containers" en [www.cpcpkg.com](http://www.cpcpkg.com)). En las modalidades, los recipientes se seleccionan con baja permeabilidad de oxígeno. Los recipientes apropiados incluyen polietileno de alta densidad y similares.

**Ejemplo 3**

Estudio de estabilidad de la composición estable que contiene el activo Vitamina C

10 En las composiciones de vitamina C sin azúcar reductor, una solución acuosa de ácido ascórbico al 5% probablemente se descompondrá a menos de 90% de la concentración a temperatura ambiente en 4 semanas de tiempo.

15 Por el contrario, la estabilidad de las composiciones hechas de acuerdo con la presente divulgación muestra una estabilidad mejorada. Tales composiciones se evaluaron mediante la colocación de alícuotas de cada ejemplo en un horno a 5, 25, 30 y 40 grados Centígrados para periodos de tiempo predeterminados y analizando la cantidad de vitamina C presente en la composición, al final de cada periodo de tiempo.

Los siguientes resultados se observaron con las composiciones de acuerdo con el ejemplo 1, que tienen una concentración inicial del 20% de vitamina C, sorbitol 70%, hidróxido de Ca, cloruro de Zn, hialuronato de Na 1%, SLS (solución al 30%), fenoxietanol y fragancia.

Estabilidad de formulación del ejemplo No. 1	% de Vitamina C
Cantidad inicial de Vit. C	20%
6 semanas a 40°C:	16.52%
3 meses a 25°C:	17.50%
3 meses a 40°C:	13.23%
8 meses a 25°C	16%

20 Por el contrario, la composición de vitamina C sin azúcar reductor mostró que solamente permanece un 9.7% de vitamina C, después de 3 meses a 40°C.

**Ejemplo 4**

Estudio de Absorción Percutánea:

5 La absorción percutánea in-vitro de las formulaciones de vitamina C, se comparó utilizando piel intacta de cadáver humano. Se midió la absorción transdérmica acumulada de ácido L- ascórbico radiomarcado [<sup>14</sup>C] a las 24 horas. La piel de cadáver humano fue obtenida de un donante único y dermatomizada a un espesor de aproximadamente 500 micras. Las muestras de piel se montaron en cámaras de vidrio de difusión estática de Franz. Se lavaron las superficies de la piel de aproximadamente 1.77 cm<sup>2</sup> con 0.5 ml de agua a 37°C, durante 10 segundos. El agua se aspiró y la superficie se seca con una almohadilla. Se llevan a cabo los siguientes tratamientos.

Tratamiento A. Se aplicaron 15 mg de una formulación de acuerdo con el ejemplo 1, que tiene ácido ascórbico al 25%, azúcar reductor, e iones metálicos a las muestras de 1.77 cm<sup>2</sup> de piel de cadáver humano.

10 Tratamiento B: La piel tratada previamente con 15 mg de solución de pre-tratamiento (5% de cloruro de benzalconio, una sal catiónica). La piel se secó, y a continuación se aplican a la piel 15 mg de la formulación del Tratamiento A.

TABLA A

Tratamiento	CANTIDAD DE ÁCIDO ASCÓRBICO ABSORBIDO POR LA DERMIS (24 hrs.)	
	En microgramos	como % de cantidad aplicada
A	26.5	8.0
B	93.1	33.6

15 El pre-tratamiento de la piel mediante la aplicación por vía tópica a la piel de una sal catiónica o solución de la misma mejoró la absorción de vitamina C en la dermis, en comparación con la que no fue tratada previamente. Se observaron niveles dérmicos como el aumento de aproximadamente 4 veces.

### Ejemplo 5

Estudio de Absorción Percutánea:

20 La absorción percutánea in-vitro de las formulaciones de vitamina C, se compara utilizando piel intacta de cadáver humano. Se mide la absorción transdérmica acumulada del ácido L- ascórbico radiomarcado [<sup>14</sup>C]. La piel de cadáver humano se obtiene a partir de un donante único y se dermatomizó a un espesor de aproximadamente 500 micras. Las muestras de piel se montan sobre cámaras de vidrio de difusión estática de Franz. Las superficies de la piel de aproximadamente 1.77 cm<sup>2</sup> se lavan con 0.5 ml de agua a 37°C, durante 10 segundos. El agua se aspira y la superficie se seca con una almohadilla. Se llevan a cabo los siguientes procedimientos.

25 Tratamiento A. se aplicaron 15 mg de una formulación de acuerdo con el ejemplo 1, que tiene ácido ascórbico al 25%, azúcar reductor, e iones metálicos a muestras de 1.77 cm<sup>2</sup> de piel de cadáver humano.

Tratamiento B: La piel tratada previamente con 15 mg de solución de pre-tratamiento (5% de policuaternio, -5 (el copolímero de acrilamida y beta-metacriloxietil trimetil amonio metosulfato) (un polímero catiónico). La piel se seca, y a continuación, se aplican a la piel 15 mg de formulación del Tratamiento A.

Se espera que la absorción percutánea de Vitamina C en el Tratamiento B, sea mayor que la del Tratamiento A.

### 30 Ejemplo 6

Estudio de Absorción Percutánea:

35 La absorción percutánea in-vitro de formulaciones de vitamina C se compara utilizando piel intacta de cadáver humano. Se mide la absorción transdérmica acumulada del ácido L- ascórbico radiomarcado [<sup>14</sup>C]. La piel de cadáver humano se obtiene a partir de un donante único y se dermatomizó a un espesor de aproximadamente 500 micras. Las muestras de piel se montan sobre cámaras de vidrio de difusión estática de Franz. Las superficies de la piel de aproximadamente 1.77 cm<sup>2</sup> se lavan con 0.5 ml de agua a 37°C, durante 10 segundos. El agua se aspira y la superficie se seca con una almohadilla. Se llevan a cabo los siguientes procedimientos.

Tratamiento A. Se aplicaron 15 mg de una formulación de acuerdo con el ejemplo 1, que tiene ácido ascórbico al 25%, azúcar reductor, e iones metálicos a muestras de 1.77 cm<sup>2</sup> de piel de cadáver humano.

Tratamiento B: La piel se trata previamente mediante limpieza con una composición de limpieza y tonificación con una composición de tonificante. Además la piel se trata previamente con 15 mg de solución de pre-tratamiento (5% de arginina, un aminoácido básico). La piel se seca, y a continuación, se aplican a la piel 15 mg de formulación del Tratamiento A.

- 5 Se espera que la absorción percutánea de Vitamina C en el Tratamiento B sea mayor que la del de Tratamiento A.

### Ejemplo 7

Estudio de Absorción Percutánea:

10 La absorción percutánea in-vitro de formulaciones de vitamina C se comparan utilizando piel intacta de cadáver humano. Se mide la absorción transdérmica acumulada del ácido L- ascórbico radiomarcado [14C]. La piel de cadáver humano se obtiene a partir de un donante único y se dermatomizó a un espesor de aproximadamente 500 micras. Las muestras de piel se montan sobre cámaras de vidrio de difusión estática de Franz. Las superficies de la piel de aproximadamente 1.77 cm<sup>2</sup> se lavan con 0.5 ml de agua a 37°C, durante 10 segundos. El agua se aspira y la superficie se seca con una almohadilla. Se llevan a cabo los siguientes procedimientos.

15 Tratamiento A. Se aplicaron 15 mg de una formulación de acuerdo con el ejemplo 1, que tiene ácido ascórbico al 25%, azúcar reductor, e iones metálicos, a muestras de 1.77 cm<sup>2</sup> de piel de cadáver humano.

Tratamiento B: La piel tratada previamente con limpiador, se deja secar, a continuación, se aplicaron 15 mg de solución de pre-tratamiento (5% de cloruro de hidroxipropiltrimonio Guar) (un polímero catiónico). La piel se seca, y a continuación, se aplican a la piel 15 mg de formulación del Tratamiento A.

Se espera que la absorción percutánea de Vitamina C en el Tratamiento B sea mayor que la del Tratamiento A.

### 20 Ejemplo 8

Estudio de Absorción Percutánea:

25 La absorción percutánea in-vitro de formulación de tetraciclina (tópica) se compara utilizando piel intacta de cadáver humano. Se mide la absorción transdérmica acumulada de tetraciclina marcada. La piel de cadáver humano se obtiene a partir de un donante único y se dermatomiza a un espesor de aproximadamente 500 micras. Las muestras de piel se montan sobre cámaras de vidrio de difusión estática de Franz. Las superficies de la piel de aproximadamente 1.77 cm<sup>2</sup> se lavan con 0.5 ml de agua a 37°C, durante 10 segundos. El agua se aspira y la superficie se secó con una almohadilla. Se llevan a cabo los siguientes procedimientos.

Tratamiento A. Se aplicaron 5 ml de una formulación tópica de tetraciclina a las muestras de 1.77 cm<sup>2</sup> de piel de cadáver humano.

30 Tratamiento B: La piel tratada previamente con 15 ml de solución de pre-tratamiento (5% de arginina, un aminoácido básico). La piel se seca, y a continuación, se aplican a la piel 5 ml de formulación del Tratamiento A.

Se espera que la absorción percutánea de Vitamina C en el Tratamiento B sea mayor que la del Tratamiento A.

35 Aunque se han descrito varias modalidades de la divulgación, no se pretende que la divulgación esté limitada a estas, ya que se pretende que la divulgación sea tan amplia en alcance como lo permita la técnica y que la memoria descriptiva sea leída igualmente.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Uso de una sal de una alquildimetilbencilamina para la fabricación de una composición para mejorar la absorción percutánea del ácido ascórbico aplicado por vía tópica a la piel de un usuario, que comprende: el tratamiento previo de una zona de la piel de un usuario mediante la aplicación por vía tópica de una sal de una alquildimetilbencilamina; y la aplicación tópica a la zona pretratada de una composición que contiene ácido ascórbico.
2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal de una alquildimetilbencilamina es un cloruro de benzalconio.
- 10 3. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en donde la etapa de pre-tratamiento de la superficie comprende la aplicación de una composición preparatoria en la superficie, en donde la composición preparatoria comprende un limpiador, un gel espumante, un tónico o las combinaciones de los mismos.