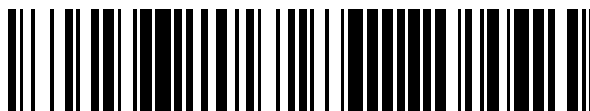


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 397**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/375** (2006.01)  
**A61K 31/4045** (2006.01)  
**A61K 31/05** (2006.01)  
**A61K 36/87** (2006.01)  
**A61K 36/63** (2006.01)  
**A61K 36/28** (2006.01)  
**A61P 17/00** (2006.01)  
**A61P 17/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.10.2009 PCT/EP2009/063943**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.04.2010 WO10046458**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2009 E 09740323 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.02.2018 EP 2362778**

54 Título: **Composiciones que comprenden vitamina C**

30 Prioridad:

**23.10.2008 EP 08018597**

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

**17.05.2018**

73 Titular/es:

**TUTINO, MARCO (100.0%)  
Via Giuseppe Sciuti 14  
90100 Palermo (PA), IT**

72 Inventor/es:

**TUTINO, MARCO y  
TUTINO, GIUSEPPE**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 668 397 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 comprenden vitamina C

5 La presente invención se refiere a composiciones que comprenden vitaminas. En particular, la invención se refiere a composiciones estables con una alta concentración de vitamina C, tal como ácido ascórbico, preferentemente ácido L-ascórbico, que se emplean de forma ventajosa en los campos médico y cosmético, por ejemplo para el tratamiento cosmético y dermatológico de la piel y membranas mucosas.

10 El ácido L-ascórbico, es decir, la vitamina C, se emplea ampliamente en el campo médico y en particular en el campo alimentario, siendo esta sustancia fundamental para el organismo humano. De hecho, la carencia de esta vitamina induce en el ser humano una enfermedad conocida como "escorbuto". Al ser la vitamina C fundamental para el colágeno, en las últimas décadas ha surgido un considerable interés en el sector farmacéutico cosmético. Además, se conoce la aplicación de la vitamina C como aditivo antimicrobiano y antioxidante para alimentos  
15 nutricionales, o como purificador y desinfectante para preparaciones farmacéuticas tales como cosméticos.

Sin embargo, el ácido ascórbico en una solución de suero tiene tendencia a descomponerse rápidamente de forma natural, incluso cuando permanece perfectamente disuelto. El ácido L-ascórbico se disuelve fácilmente en agua, pero se oxida rápidamente en solución acuosa, y de ese modo no se puede estabilizar con una concentración  
20 suficiente en este disolvente natural. Por otra parte, la solubilidad del ácido L-ascórbico en soluciones acuosas es muy limitada. La inestabilidad del ácido L-ascórbico en soluciones acuosas se debe a su estructura alfa-cetónica, a su interacción con el agua, a la penetración inevitable de oxígeno en la solución cuando ya se ha disuelto la vitamina, al efecto de la exposición a la luz y al tiempo.

25 A lo largo de los años se han sugerido diferentes formas de preparar soluciones de vitamina C (ácido L-ascórbico) estables durante un periodo de tiempo razonablemente largo.

En particular, el documento de Patente WO98/23152 muestra diversos métodos de preparación y acción de vitamina C, tanto en su forma dextrógira (palmitato de ascorbilo) como en su forma levógira (LAA), considerándose esta  
30 última la forma que necesita la célula para activar su metabolismo.

En particular, la estabilización de la vitamina C se describe por solubilización de la vitamina en un disolvente, tal como polietilenglicol, etoxidiglicol, propilenglicol, butilenglicol, carbonato de propileno, glicerina, glicérido cáprico o caprílico, lactato de alquilo, adipato de alquilo, isosorbida, y sus mezclas.  
35

Sin embargo, los métodos conocidos no permiten obtener composiciones de ácido L-ascórbico con una penetración intracelular suficiente.

40 El documento de Patente US2006257502 desvela composiciones que comprenden ácido ascórbico, melatonina y resveratrol.

El documento de Patente FR29123132 desvela composiciones que comprenden ácido ascórbico y un extracto acuoso de *Vitis vinifera*.

45 Kitao et ál. food science and technology research 2006 desvela el efecto estabilizante del extracto de semilla de uva en el ácido ascórbico.

En vista de lo expuesto anteriormente, un objetivo de la invención es proporcionar nuevas composiciones alternativas capaces de estabilizar la vitamina C, solucionando las desventajas de las composiciones conocidas.  
50

Los objetivos se solucionan mediante las composiciones de la reivindicación 1. La invención se define mediante las reivindicaciones anexas. La descripción que sigue a continuación está sujeta a esta limitación. En una realización, las composiciones comprenden además uno o más compuestos elegidos entre el grupo que comprende éteres poliméricos, alcoholes monohídricos, alcoholes polihídricos, tetraboratos o tiosulfatos.  
55

En una realización preferente, los éteres poliméricos son polímeros de etileno u óxidos de propileno y/o en la que el alcohol polihídrico es etoxidiglicol.

60 En una realización, la composición comprende además uno o más compuestos elegidos entre el grupo que comprende trifosfato de adenosina, difosfato de adenosina, fosfoenolpiruvato, fosfato de creatina, fosfato inorgánico, y/o comprende además una o más sustancias incluidas en el grupo que comprende colágeno, en particular colágeno de tipo I, pegamento de fibrina, fibrina y sus derivados, duramadre, y/o comprende además uno o más compuestos elegidos entre el grupo que comprende ácido hialurónico o sus derivados, hidroximetilcelulosa, maltodextrinas, aminoácidos.  
65

- 5 En una realización, las composiciones están en forma de suero, emulsiones de gel, cremas, dispositivos médicos, tales como gasas, vendas, tiritas, barras de silicona. En una realización están presentes polímeros de ioneno en una concentración entre un 0,001 % y un 10 % o entre un 1,5 % y un 3,2 %. En una realización, los polímeros de ioneno tienen la fórmula general:  $[-N(CH_3)_2-(CH_2)_x-N(CH_3)_2-(CH_2)_y-]^*2Z$  - en la que x e y son números enteros y Z es un haluro, tal como Br o Cl y/o en la que el polímero de ioneno se obtiene por reacción de 1,4-diclorobutano con tetrametilendiamina.
- 10 En una realización, los polímeros de ioneno se eligen entre los que se obtienen por reacción de 1,4-diclorobutano con poli(dihaluros de oxietileno(dimetilimino)-etileno(dimetilimino)etileno), dihaluros de poli(2-hidroxietileno-dimetilimino-2-hidroxiopropileno-dimetiliminometileno), poli[dihaluros de {alquil-(3-amoniopropil)imino}trimetileno], haluros de poli[dialquilimino]etileno] o con haluros de poli[(hidroxidialquilimino)etileno].
- 15 En una realización, está presente ácido ascórbico en una concentración entre un 0,1 % y un 35 % o preferentemente entre un 10 % y un 25 % o más preferentemente entre un 12 % y un 20 %.
- En una realización, está presente vitamina A en una concentración entre un 0,01 % y un 5 %.
- En una realización, está presente vitamina E en una concentración entre un 0,01 % y un 5 %.
- 20 En una realización preferente, está presente extracto de *Vitis vinifera* en una concentración entre un 0,1 % y un 95 %, o preferentemente entre un 5 % y un 50 % o más preferentemente entre un 15 % y un 30 %, y/o están presentes éteres poliméricos en una concentración entre un 5 % y un 50 % y/o están presentes alcoholes mono y/o polihídricos en una concentración entre un 5 % y un 50 %, y/o están presentes tiosulfatos en una concentración entre un 0 % y un 5 %, preferentemente entre un 0,01 % y un 3 %, y/o están presentes *Echinacea purpurea* y/o uno o más de sus principios activos en una concentración entre un 0,001 % y un 10 %, y/o están presentes uno o más compuestos del grupo que comprende trifosfato de adenosina, difosfato de adenosina, fosfoenolpiruvato, fosfato de creatina, fosfato inorgánico en una concentración entre un 0,001 % y un 35 %.
- 25 En una realización preferente, se proporcionan tiosulfatos en forma de sales de potasio y/o sodio y/o amonio.
- 30 En una realización preferente, la composición comprende además un 20 % de agua, preferentemente agua bidestilada, un 20 % de ácido L-ascórbico, un 2,66 % de resveratrol y melatonina, un 0,3 % de tiosulfato potásico, un 15 % de extracto acuoso de *Vitis vinifera*, un 42 % de una mezcla 50:50 de propilenglicol y 1,2-butilenglicol, o comprende un 20 % de agua, preferentemente agua bidestilada, un 20 % de ácido L-ascórbico, un 2,66 % de polímero de ioneno que tiene la fórmula (I), con x = 3 e y = 3, un 0,3 % de tiosulfato potásico, un 22 % de extracto acuoso de *Vitis vinifera*, un 15 % de polímero de polioxietileno/polioxipropileno, un 20 % de una mezcla 50:50 de propilenglicol y 1,2-butilenglicol, o comprende un 15 % de ácido L-ascórbico, un 0,34 % de resveratrol, un 26,5 % de extracto acuoso de *Vitis vinifera*, un 44 % de etoxidiglicol, un 0,06 % de ácido cítrico, un 15 % de agua depurada, o comprende un 15 % de ácido L-ascórbico, resveratrol y melatonina, un 15 % de extracto acuoso de *Vitis vinifera*, un 44 % de etoxidiglicol, un 0,06 % de ácido cítrico, un 15 % de agua depurada.
- 35 En una realización preferente, las composiciones tienen un valor de pH en el intervalo entre 2,0 y 6,0.
- 40 En una realización preferente, las composiciones comprenden además vitamina A en una concentración entre un 0,01 % y un 5 % y vitamina E en una concentración entre un 0,01 % y un 5 % junto con uno o más polímeros de ioneno, presentes en una concentración entre un 0,001 % y un 10 %, preferentemente entre un 1,5 % y un 3,2 %, junto con uno o más adyuvantes y/o excipientes, farmacéutica o cosméticamente aceptables.
- 45 En una realización preferente, las composiciones comprenden además uno o más compuestos elegidos entre el grupo que comprende ácido cójico, ácido azelaico, ácido fítico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido L-aspártico, ácido L-ascórbico, arbutina y/o dichos uno o más componentes están presentes en una concentración entre un 1,5 % y un 10 %.
- 50 En una realización preferente las composiciones comprenden uno o más emolientes, agentes de flujo, agentes emulgentes, conservantes, agentes tensioactivos, fungicidas, y en particular en las que el emoliente son ésteres de cetilo en una concentración entre un 0,1 % y un 10 %, preferentemente entre un 5 % y un 9 %, y/o en las que los agentes de flujo se seleccionan entre un alcohol estearílico en una concentración entre un 0,1 % y un 15 %, preferentemente entre un 5 % y un 12 %, alcohol cerílico en una concentración entre un 5 % y un 12 %, y/o en las que los agentes emulgentes se eligen entre alcohol cetílico en una concentración entre un 0,1 % y un 6 % o entre un 2 % y un 5 %, glicerina entre un 0,1 % y un 18 % o entre un 2 % y un 12 %, laurilsulfato sódico entre un 0,1 % y un 1,5 % o un 0,5 % y un 1,0 %, y/o en las que el conservante es metilparabeno en una concentración entre un 0,1 % y un 0,4 % o un 0,05 % y un 0,3 %, y/o en las que el agente tensioactivo está presente en una concentración entre un 0,01 % y un 0,15 % o un 0,05 % y un 0,12 %, y/o en las que el fungicida es propil parabeno en una concentración entre un 0,01 % y un 0,1 % o un 0,02 % y un 0,05 %, y/o fenoxietanol, metilcloroisotiazolinona, metilisotiazolinona en una concentración de un 0,01 % a un 0,50 % y/o fitosfingosina de un 0,1 % a un 5,0 %.
- 55
- 60
- 65

5 En una realización preferente, las composiciones comprenden además polímero de ioneno entre un 0,01 % y un 10 % en peso, ácido cítrico entre un 1 % y un 10 % en peso, ácido azelaico entre un 1 % y un 30 % en peso, ácido glicólico y/o láctico entre un 1,5 % y un 15 % en peso, ácido trans-cis retínico entre un 0,01 % y un 5 % en peso, acetato de vitamina E entre un 0,5 % y un 5 % en peso, crema base hidratante que comprende al menos un emoliente o agente humectante seleccionado entre un grupo que comprende ésteres de cetilo, alcohol cetílico, glicerina, un conservante seleccionado entre el grupo que comprende metil parabeno, propil parabeno y laurilsulfato sódico como agente emulgente, y finalmente agua hasta un 100 % en peso, y/o fenoxietanol, metilcloroisotiazolinona, metilisotiazolinona, como conservantes.

10 En una realización preferente, las composiciones son para uso en el campo médico o para tratamiento cosmético, tal como el tratamiento de arrugas y/o el tratamiento de manchas en la piel, y/o el tratamiento antienvjecimiento preventivo.

15 En una realización preferente, las composiciones son para su uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de queratosis actínica y/o para el tratamiento de heridas y/o para el tratamiento de úlceras y/o para el tratamiento de úlceras cutáneas diabéticas, y de lesiones de la piel agudas y crónicas y/o para el tratamiento de lesiones de la mucosa oral y/o para la prevención y el tratamiento de tumores de la piel y/o para el tratamiento de psoriasis y/o para el tratamiento de crecimiento capilar como crema equilibrante del tono de la piel y/o como modulador de procesos de TNF e inflamatorios y/o para el tratamiento de melasma por hiperpigmentación inflamatoria y/o para el tratamiento de complicaciones de láser.

20 El solicitante de la presente invención ha descubierto recientemente que algunos compuestos empleados habitualmente de forma separada en las formulaciones farmacéuticas, dermatológicas y cosméticas, tales como *Vitis vinifera*, resveratrol, melatonina, polifenoles, y antocianidinas, algunas veces en presencia de éteres poliméricos, tetraboratos o tiosulfato, permiten estabilizar el ácido L-ascórbico en composiciones acuosas. Las composiciones mencionadas anteriormente permiten preparar composiciones estables con una mayor concentración de ácido L-ascórbico de un modo tal que se consigue una forma de preparación de dichas composiciones más eficaz, mejorando la penetración intracelular, intranuclear, intramitocondrial y optimizando la biodisponibilidad al aprovechar la saturación intracelular. Además, la asociación entre ácido L-ascórbico y *Vitis vinifera* y/o resveratrol y/o melatonina y/o extracto de polifenoles desarrolla un efecto sinérgico entre los compuestos de la composición que permite de ese modo aumentar la eficacia de cada componente.

25 El extracto acuoso de *Vitis vinifera* resveratrol y sus derivados, incluyendo viniferina, melatonina y ácido ascórbico se ha usado en contadas ocasiones hasta la fecha como tratamiento tópico cosmético. Esta sustancia es un potente antioxidante y microbicida y, además, mediante algunas sustancias peculiares, entre las que se encuentran polifenoles, antocianidinas, etc., ejerce una importante acción antitumoral. La eficacia de las sustancias contenidas en el extracto acuoso de *Vitis vinifera* (resveratrol y polifenoles) se emplea en la medicina natural y para el tratamiento de algunas afecciones dermatológicas y cardiovasculares. En ocasiones, dicha sustancia se usa para ejercer una acción de regulación del sistema inmunitario, también en el caso de alergia. En la actualidad, se han usado vitamina C, resveratrol, polifenoles y melatonina en combinación con *Vitis vinifera* con ácido ascórbico.

30 La *Vitis vinifera*, la melatonina y el ácido L-ascórbico (LAA) tienen importantes funciones biológicas para la piel y todos los tejidos celulares:

- 35
- tienen una acción antioxidante que se opone a los "radicales libres de oxígeno" estimulados por el mismo metabolismo celular y por el humo, por la exposición a la luz ultravioleta, y por otros ataques de contaminantes, y se oponen al envejecimiento celular;
  - tienen una acción antiinflamatoria debido al fortalecimiento del sistema inmunitario;
  - refuerzan la respuesta celular a los estímulos nociceptivos exteriores e intracelulares;

40

  - ejercen una acción considerable en la modulación de la respuesta inmunitaria;
  - intervienen en una importante acción antioxidante en las zonas del cuerpo en las que está presente una alteración del crecimiento celular que tiene un origen tumoral, una alteración displásica y/o una atrofia del tejido;
  - estimulan la síntesis del colágeno en fibroblastos de la piel humana;
  - y, particularmente el ácido L-ascórbico (LAA) interviene en la homeostasis del sistema conectivo del organismo humano.

45

  - Además, el ácido L-ascórbico (LAA) actúa para aumentar la síntesis de proteínas y colágeno, con efectos antiarrugas, acción quelante con respecto a iones férricos, prevención de daños de la piel debidos a una exposición excesiva al sol (J Invest Dermatol. 1997, Radial Res. 2003).

50 El ácido L-ascórbico, la *Vitis vinifera*, el resveratrol, la melatonina y los polifenoles desempeñan un importante papel en el tratamiento y la prevención de cáncer, y esto se debe a la acción particular de algunas sustancias contenidas en la *Vitis vinifera*, tales como resveratrol, polifenoles, etc. combinadas con vitamina C, que causan que la vitamina tenga una acción directa intracelular, intramitocondrial y citoplasmática.

55 En la presente invención, ácido ascórbico pretende significar ácido L-ascórbico LAA.

Mediante el término "*Echinacea*", se indican diferentes especies de plantas endémicas de Norteamérica. *Echinacea* es de la familia *Compositae*, y en la presente clasificación de la clase *Echinacea* se indican nueve especies y dos variedades. Sin embargo, solo se usan en terapia *E. purpurea*, *E. angustifolia* y *E. pallida*.

5 Los resultados de numerosos estudios farmacológicos han demostrado que las diversas preparaciones que se pueden obtener mediante las partes aéreas y mediante las raíces de las plantas medicinales de la clase *Echinacea* tienen la capacidad de estimular la actividad del sistema inmune, fortaleciendo las funciones de las células asesinas naturales y la citotoxicidad dependiente de anticuerpos de las células mononucleares de la sangre periférica. Los componentes químicos responsables de dicha acción farmacéutica son una pluralidad: principalmente polisacáridos (equinacósido, *Echinacea*), terpenos, flavonoides (de las hojas), rutina, cariofileno. Los efectos farmacéuticos adicionales de *Echinacea* son actividades antiviral, bacteriostática, fungistática, antiinflamatoria, cicatrizante. La presente invención proporciona composiciones que comprenden vitamina C junto con un extracto de *Vitis vinifera*, preferentemente un extracto acuoso, y/o uno o más de sus componentes, tales como resveratrol, polifenoles, antocianidinas, y/o uno o más polímeros de ioneno, junto con uno o más adyuvantes y/o excipientes farmacéuticamente activos o cosméticamente aceptables.

15 Las vitaminas adicionales, ya sean vitaminas hidrosolubles o liposolubles, que pueden estar presentes en las composiciones de acuerdo con la presente invención se eligen en el grupo que comprende vitamina A, B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, D, E, K.

20 Las composiciones de acuerdo con la invención pueden comprender además extracto de *Echinacea purpurea*, *angustifolia* o *pallida* y/o uno o más principios activos contenidos en las mismas, tales como, por ejemplo, heteroxilanos, ramno-arabino-galactanos, glucoproteína, ácido cicórico, alquilamidas, derivados del ácido cafeico tales como, por ejemplo, equinacósido y *Echinacea*, terpenos, flavonoides tales como, por ejemplo, rutina, cariofileno. De hecho, el extracto de *Echinacea* o sus principios activos, además de tener actividad farmacéutica, puede estabilizar además vitaminas, particularmente vitamina C.

25 Además, las composiciones pueden comprender uno o más compuestos elegidos entre el grupo que comprende éteres poliméricos, por ejemplo polímeros de etileno u óxidos de propileno, alcoholes monohídricos, alcoholes polihídricos, por ejemplo etoxidiglicol, por ejemplo Transcutol®, también conocido como APV, tetraboratos o tiosulfatos.

30 De acuerdo con una realización particular de la presente invención, las composiciones pueden comprender uno o más compuestos elegidos entre el grupo que comprende trifosfato de adenosina, difosfato de adenosina, fosfoenolpiruvato, fosfato de creatina, y fosfato inorgánico. Estos compuestos representan una fuente de energía celular para la regeneración del gradiente de protones.

35 Las composiciones mencionadas anteriormente también pueden comprender una o más sustancias incluidas en el grupo que comprende colágeno, particularmente colágeno de tipo I, pegamento de fibrina, fibrina y sus derivados, duramadre. La asociación de ácido ascórbico o sus derivados con una o más de las sustancias anteriores es particularmente ventajosa en el tratamiento de heridas. De hecho, estos componentes son agentes quimiotácticos tópicos de neutrófilos, fibroblastos y/o células endoteliales. La combinación mencionada anteriormente se puede usar en dispositivos médicos, tales como gasas, vendas, tiritas, barras de silicona, tratados con la composición de acuerdo con la invención o se puede emplear, por ejemplo, en forma de una emulsión, gel, polvo, pasta, dispersión, solución. Las heridas que se pueden tratar con las composiciones de acuerdo con la invención son heridas de la piel, quemaduras, úlceras, feridas quirúrgicas, y lesiones crónicas y agudas de la piel o de la mucosa. La curación de las heridas se acelera y se reduce la formación de cicatriz anestésica, tales como queloides, cicatriz hipertrófica, estimulándose la producción de colágeno de tipo I, y se regulan los procesos de regeneración de la matriz celular y extracelular junto con todos los componentes pertinentes.

40 Las composiciones de acuerdo con la invención pueden comprender además uno o más compuestos elegidos entre el grupo que comprende ácido hialurónico y/o sus derivados, por ejemplo ésteres, derivados reticulados o amídicos, por ejemplo en forma de gel, hidroximetil celulosa, maltodextrinas, por ejemplo en forma inyectable, que se usan como carga. Además, las composiciones de acuerdo con la invención pueden comprender uno o más aminoácidos tales como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, cisteína, treonina, metionina, fenilalanina, tiroxina, triptófano, histidina, lisina, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, asparagina, glutamina, prolina.

45 Las composiciones de acuerdo con la invención tienen un pH incluido en el intervalo entre 2,0 y 6,0 y, preferentemente, están en forma de suero, gel, emulsión y crema.

50 Como ya se ha mencionado en lo expuesto anteriormente, dichas composiciones también se pueden usar para la preparación de gasas, vendas, tiritas, barras de silicona, por ejemplo incorporadas a las composiciones de acuerdo con la invención. Por lo tanto, una realización particular de la presente invención está representada por dispositivos médicos que comprenden las composiciones de acuerdo con la invención. Se puede preparar una solución especial para el crecimiento capilar que contiene resveratrol, vitamina C, polifenoles y melatonina en una concentración de un 0,01 % hasta un 10 %.

La composición de acuerdo con la invención comprende ácido ascórbico en una concentración entre un 0,1 % y un 35 %, preferentemente entre un 10 % y un 25 %, aún más preferentemente entre un 12 % y un 20 %.

La vitamina A (ácido trans y cis-retinoico) puede estar presente en una concentración entre un 0,001 % y un 10 %, preferentemente entre un 1,5 % y un 3,2 %. El extracto de *Vitis vinifera* y/o uno o más de sus componentes, tales como resveratrol, antocianidina y flavanol y flavano, ácido cinámico benzoico pueden estar presentes en una concentración entre un 0,1 % y un 95 %, preferentemente entre un 5 % y un 50 %, aún más preferentemente entre un 15 % y un 30 %. Los éteres poliméricos pueden estar presentes en una concentración entre un 5 % y un 50 %, los alcoholes mono y/o polihídricos en una concentración entre un 5 % y un 50 %, los tiosulfatos en una concentración entre un 0 % y un 5 %, preferentemente entre un 0,01 % y un 3 %.

El extracto de *Echinacea* y/o uno o más de sus principios activos pueden estar presentes en una concentración entre un 0,001 % y un 10 %, así como pueden estar presentes uno o más compuestos del grupo que comprende trifosfato de adenosina, difosfato de adenosina, fosfoenolpiruvato, fosfato de creatina, fosfato inorgánico en una concentración entre un 0,001 % y un 35 %.

Los porcentajes mencionados anteriormente son porcentajes en peso de los componentes con respecto al peso de la composición.

En particular, se proporcionan tiosulfatos en forma de sales de potasio y/o sodio y/o amonio.

De ese modo, son composiciones que comprenden altas concentraciones de ácido L-ascórbico, estabilizadas junto con otros componentes que mejoran su eficacia, penetración intracelular, intranuclear, intramitocondrial, resistencia a la oxidación, capacidad de hidratación, placer de uso.

Un ejemplo adicional está representado por: un 20 % de agua, preferentemente agua bidestilada, un 20 % de ácido L-ascórbico, un 2,66 % de melatonina, un 0,3 % de resveratrol, un 22 % de extracto acuoso de *Vitis vinifera*, un 15 % de polímero de polioxietileno/polioxipropileno, un 20 % de una mezcla 50:50 de propilenglicol y 1,2-butilenglicol.

Las composiciones objeto de la presente invención pueden contener aditivos desinfectantes, bactericidas y correctores de ADN que tienen una acción intranuclear, mitocondrial y citoplasmática tales como resveratrol, melatonina, polifenoles y enzimas y catalizadores de las reacciones energéticas bioquímicas intracelulares. En lo que se refiere al uso en el campo médico de extractos de *Vitis vinifera*, se han publicado ampliamente datos pertinentes con respecto a ensayos farmacológicos y clínicos en revistas internacionales.

La vitamina A (ácido trans y cis-retinoico) puede estar presente en una concentración entre un 0,01 % y un 5 %. Además, la vitamina E (alfa tocoferol), por ejemplo en su forma de acetato, puede estar presente en una concentración entre un 0,01 % y un 5 %. El resveratrol y/o la melatonina pueden estar presentes en una concentración entre un 0,001 % y un 10 %, preferentemente entre un 1,5 % y un 3,2 %.

La composición mencionada anteriormente puede comprender además uno o más compuestos elegidos en el grupo que comprende ácido cójico, ácido azelaico, ácido fítico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido L-aspártico, ácido fítico, arbutina. Los compuestos mencionados anteriormente pueden estar presentes en una concentración entre un 1,5 % y un 20 %.

En particular, la composición puede comprender además uno o más emolientes, tales como ésteres de cetilo, glicerina, agentes de fluidez tales como alcohol estearílico, alcohol cerílico, agentes emulgentes tales como alcohol cetílico, glicerina, lauril sulfato sódico, conservantes tales como metilparabeno, un tensioactivo tal como Cuaternio/15, fungicidas tales como propilparabeno.

Los ésteres de cetilo tienen un origen sintético y en cualquier caso no son distinguibles de las ceras que se obtienen a partir del esperma de ballena natural en lo que respecta a la composición química y las propiedades. Estos ésteres están comprendidos por una mezcla de ésteres de ácidos grasos que contienen entre 14 y 18 átomos de carbono junto con alcoholes y pueden estar incluidos en las formulaciones como emoliente o "agentes de ablandamiento".

Los ésteres de cetilo pueden estar presentes en la formulación en una concentración entre un 0,1 % y un 10 %, preferentemente entre un 5 % y un 9 %. El alcohol estearílico puede estar presente en una concentración entre un 0,1 % y un 15 %, preferentemente entre un 5 % y un 12 %, el alcohol cerílico entre un 5 % y un 12 %, el alcohol cetílico entre un 0,1 % y un 6 %, preferentemente entre un 2 % y un 6 %, la glicerina entre un 0,1 % y un 18 %, preferentemente entre un 2 % y un 12 %, el laurilsulfato sódico entre un 0,1 % y un 1,5 %, preferentemente entre un 0,5 % y un 1,0 %.

El éster de cetilo, el alcohol estearílico, el alcohol cerílico y la glicerina forman una crema básica hidratante que promueve la aplicación sobre la piel con efectos positivos, la conservación de la composición se promueve además con la presencia de metil parabeno entre un 0,1 % y un 0,4 %, preferentemente entre un 0,05 % y un 0,3 %, propil parabeno entre un 0,01 % y un 0,1 %, preferentemente entre un 0,02 % y un 0,05 %, tensioactivo Cuaternio/15 entre un 0,01 % y un 0,15 %, preferentemente entre un 0,05 % y un 0,12 %.

El agua desionizada o destilada está presente en las formulaciones de acuerdo con la presente invención como vehículo inerte que actúa como diluyente y al mismo tiempo tiene propiedades humectantes.

5 Es un objeto adicional de la presente invención el uso de las composiciones de acuerdo con la invención para el tratamiento cosmético, por ejemplo el tratamiento de arrugas, de manchas en la piel.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención se pueden usar además de forma ventajosa en el campo médico, tanto en el tratamiento de seres humanos como en el campo veterinario.

10 En particular, es un objetivo de la presente invención el uso de las composiciones de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de queratosis actínica, de heridas, de úlceras, de úlceras cutáneas diabéticas, de lesiones de la mucosa oral, de psoriasis, para la prevención y el tratamiento de tumores de la piel en general, y de las lesiones agudas y crónicas de la piel.

15 Las composiciones de acuerdo con la invención se pueden usar en el cuerpo humano, en particular sobre la piel, junto con tecnología láser de luz pulsada y particularmente en longitudes de onda entre 520 y 670 nm, y más particularmente 650 nm, lo que determina un gradiente de protones de acuerdo con la ley de Andre Jagendorf.

20 Además, la presente invención se refiere al uso de melatonina, resveratrol y/o extracto de *Vitis vinifera* para establecer composiciones en forma de soluciones o emulsiones acuosas que comprenden vitamina C. Las composiciones de acuerdo con la presente invención se pueden preparar de acuerdo con técnicas de preparación bien conocidas por los expertos en la materia.

25 A continuación, la presente invención se describirá, con fines ilustrativos pero no limitantes, de acuerdo con sus realizaciones preferentes, con referencia particular a las figuras de los dibujos anexos y ejemplos, en las que:

la Figura 1 muestra la fórmula química del ácido L-ascórbico, melatonina y resveratrol;  
las Figuras 2 y 3 muestran los resultados del caso 1 (crecimiento capilar);  
30 las Figuras 4 y 5 muestran los resultados del caso 2 (úlceras distróficas debidas a radioterapia);  
las Figuras 6 y 7 muestran los resultados del caso 3 (efecto blanqueante y equilibrante del tono de la piel);  
las Figuras 8 y 9 muestran los resultados del caso 4 (efecto antienvjecimiento);  
la Figura 10 es un gráfico que muestra la estabilidad del resveratrol;  
la Figura 11 es un gráfico que muestra la estabilidad de la melatonina;  
35 la Figura 12 es un gráfico que muestra la estabilidad del ácido L-ascórbico.

EJEMPLO 1: Estudio de la estabilidad de una composición de acuerdo con la invención con respecto a una formulación comparativa

Las siguientes concentraciones se dan en % en peso:

40 20 % de agua bidestilada;  
20 % de ácido L-ascórbico;  
2,66 % de melatonina;  
0,3 % de resveratrol;  
45 37 % de extracto acuoso de *Vitis Vinifera*;  
20 % de una mezcla 50:50 de propilenglicol y 1,2-butilenglicol.

En esta formulación, el envasado activo que estabiliza el ácido L-ascórbico está comprendido por los siguientes compuestos: extracto acuoso de *Vitis vinifera*, que incluye polifenoles, melatonina y resveratrol.

50 En la presente descripción, por extracto acuoso de *Vitis vinifera* se pretende indicar un producto obtenido exprimiendo frutos y hojas cortados de la variedad de uva roja y recogiendo el producto obtenido. Tal producto final tiene un contenido de nota de un 5-20 %, y una densidad de 1,045 - 1,060 g/ml. Esta solución se dirige a los campos farmacéutico, dermatológico, cosmético, así como a los campos médico-quirúrgico y veterinario, y al tratamiento de  
55 heridas y úlceras de tejido biológico, y de forma más específica de la piel. Las composiciones de la invención también pueden contener extracto acuoso de *Olea europaea*.

En el último caso, por ejemplo, se puede impregnar colágeno equino, u otro tipo de colágeno, con la misma solución de acuerdo con la presente invención, y de acuerdo con un método que ya conocen los expertos en la materia.

60 Se preparó la siguiente solución comparativa (porcentajes en peso)  
20 % de agua bidestilada;  
20 % de ácido L-ascórbico  
50 % de una solución al 50 % de etoxidiglicol y propilenglicol.

65

ENSAYO COMPARATIVO

Composición de acuerdo con la invención

Después de 0 meses	Después de 25 meses
Color ligeramente amarillo	Sin cambio de color
0 % de degradación	5 % - 9,8 % de degradación

Composición de acuerdo con la fórmula comparativa

Después de 0 meses	Después de 25 meses
Color blanco	Color pardo oscuro
0 % de degradación	98 % de degradación

5 EJEMPLO 2: Estudio de estabilidad de una composición de acuerdo con la invención con respecto a una formulación comparativa

Las siguientes concentraciones se dan en % en peso:

- 10 20 % de ácido L-ascórbico;  
 20 % de agua bidestilada;  
 2,66 % de melatonina;  
 0,3 % de resveratrol;  
 30 % de extracto acuoso de *Vitis vinifera*;  
 15 42 % de una mezcla 50:50 de propilenglicol y 1,2-butilenglicol.

En esta formulación, el envasado activo que estabiliza el ácido L-ascórbico está comprendido por los siguientes compuestos: resveratrol y melatonina, *Vitis vinifera*.

20 Esta solución se dirige a los campos farmacéutico, dermatológico, cosmético, así como a los campos médico-quirúrgico y veterinario, y al tratamiento de heridas y úlceras de tejido biológico, y de forma más específica de la piel, y tejido subcutáneo y de forma más específica cuando se asocia la insuficiencia vascular a los problemas de la piel.

25 En el último caso, por ejemplo, se puede impregnar colágeno equino, u otro tipo de colágeno, con la misma solución de acuerdo con la presente invención, y de acuerdo con un método que ya conocen los expertos en la materia.

Se preparó la siguiente solución comparativa (porcentajes en peso)

- 30 20 % de agua bidestilada;  
 20 % de ácido L-ascórbico;  
 50 % de una solución al 50 % de etoxidiglicol y propilenglicol.

ENSAYO COMPARATIVO

Composición de acuerdo con la invención

Después de 0 meses	Después de 25 meses
Color ligeramente amarillo/rubí	Color ligeramente amarillo/rubí
0 % de degradación	9,5 % de degradación

35

Composición de acuerdo con la fórmula comparativa

Después de 0 meses	Después de 25 meses
Color blanco	Color pardo oscuro
0 % de degradación	98 % de degradación



EJEMPLO 3: Composición de ácido L-ascórbico al 15 % estabilizada con *Vitis vinifera* y resveratrol y polifenoles

Ácido L-ascórbico	15 %
Resveratrol	0,34 %
Extracto acuoso de <i>Vitis vinifera</i>	26,5 %
Etoxidiglicol	44,0 %
Ácido cítrico	0,06 %
Agua depurada	152 %

La composición de color ligeramente amarillo permanece sin cambios después de 25 meses.

5 EJEMPLO 4: Composición de ácido L-ascórbico al 15 % estabilizada con extracto de *Vitis vinifera* y melatonina y polifenoles

Ácido L-ascórbico	15 %
Extracto acuoso de <i>Vitis vinifera</i>	15 %
Melatonina	3 %
Resveratrol	3 %
Etoxidiglicol	44,0 %
Agua depurada	15 %

10 La composición de color ligeramente rubí permanece sin cambios después de 25 meses.

EJEMPLO 5: Estudios clínicos sobre los resultados de la aplicación de la composición de acuerdo con el ejemplo 3 y/o 4

15 Se llevaron a cabo diferentes aplicaciones clínicas de las composiciones de acuerdo con la presente invención, basándose dichas composiciones en LAA (ácido L-ascórbico o vitamina C) estabilizado con extracto acuoso de *Vitis vinifera* y cremas que contienen vitamina E, A y sus derivados, todo ello formando complejos con resveratrol y/o melatonina, incluyendo ácido cítrico o azelaico. En la práctica, se llevó a cabo una aplicación clínica en 15 sujetos afectados por diversas alteraciones cutáneas, tales como: úlceras de decúbito, úlceras diabéticas, diversos casos de tumores cutáneos desde displasia a queratosis actínica (precancerígeno), quemaduras térmicas y químicas, envejecimiento cutáneo, cicatriz quirúrgica y otros tipos de cicatrices, diferentes tipos de acné, atrofia cutánea, deshidratación cutánea, psoriasis y otras patologías dermatológicas, con resultados interesantes; por lo tanto, se enumeran algunos casos aleatorios en lo sucesivo entre los 15 casos sometidos a tratamiento.

25 Caso n.º 1 a modo de ejemplo: paciente de 47 años de edad afectado por alopecia areata del cuero cabelludo. El paciente se somete a tratamiento tópico con un champú que contiene un 0,1 % de melatonina, extractos de *Vitis vinifera* y resveratrol junto con vitamina C. A continuación, se realizan medicaciones diarias en la parte sometida a intervención empleando LAA al 15 % formando complejos con resveratrol, melatonina, polifenoles y extractos glicéridos de uvas rojas en forma de suero. Las medicaciones se llevan a cabo también el área que comprende el cuero cabelludo en su totalidad, dado que estaban afectadas por zonas de atrofia cutánea. Después de 3 de meses, se observa un nuevo crecimiento capilar considerable. La curación del área se completa en 18 meses desde la intervención. Consecución del tratamiento con cremas pasadas en LAA y vitamina A y sus derivados, formando complejos con extractos aceitosos de *Vitis vinifera*, restituyendo perfectamente la superficie completa afectada por cabello perdido. La superficie cutánea tratada después de tres meses asumió el aspecto normal (Figuras 1 y 2).

35 Caso n.º 2 a modo de ejemplo: un paciente de 42 años de edad con una herida postirradiada en el área f de la pierna; se medica diariamente con LAA que forma complejos con resveratrol y melatonina al 5 % y gasas grasas. Después de siete días, se obtiene una reepitelización completa y el restablecimiento de la sensibilidad (Figuras 3 y 4). Se trató la parte irradiada del paciente con el suero de acuerdo con la invención, dos veces al día, y después de un periodo de 7 días, no solo se reepitelizaron completamente las úlceras, sino que incluso además también se observó una acción antiinflamatoria importante de la parte sometida al tratamiento.

45 Caso n.º 3 a modo de ejemplo: este caso se refiere a la aplicación para uso cosmético de vitamina C (LAA) que forma complejos con melatonina resveratrol, y cremas con vitamina A y vitamina E, que forman complejos con melatonina al 0,5 %, resveratrol y polifenoles y que contiene un 0,1 % de fiteosfingosina. Un paciente de 26 años de

edad, que tiene manchas solares en la cara y "*lentigo solaris*". Se aplica el suero objeto de la presente invención con cremas que contienen como principio activo sustancias tales como derivados de vitamina A, C y E, que forman complejos con melatonina y resveratrol. La acción blanqueante se observa principalmente por parte del suero de vitamina C y parcialmente también por parte de las cremas que contienen alfa arbutina hasta un 10 % estabilizada con melatonina, resveratrol y *Vitis vinifera* junto con ácido ascórbico, LAA, ácido cójico o ácido azelaico. Después de 8 semanas desde el comienzo del tratamiento, el paciente es feliz, el *lentigo solaris* ha desaparecido completamente, el cutis es blando, bien hidratado y con un color uniforme (Figuras 5 y 6).

Caso n.º 4 a modo de ejemplo: este caso se refiere a la aplicación para uso cosmético de vitamina C que forma complejos con melatonina en combinación con cremas que contienen vitamina A, C y derivados, vitamina E, y ácido cójico y/o azelaico, que forma complejos con melatonina, resveratrol, *Vitis vinifera* y polifenoles junto con fitoesfingosina. Un paciente de 78 años de edad, que padece de envejecimiento y queratosis actínica y telangiectasias difusas en la cara. El paciente se ha tratado con cremas comprendidas por las sustancias activas indicadas anteriormente, que forma complejos con *Vitis vinifera*, alfa hidroxiaácido, salicílico y *Melaleuca alternifolia* y vitamina C, al 15 % con melatonina y resveratrol en forma de suero. El paciente se sometió a tratamiento domiciliario dos veces al día. Los resultados se consiguieron después de 3 meses de tratamiento y evidenció mejora de las arrugas y la acción blanqueante de las sustancias que se usaron para la restitución del color y la tonicidad cutánea (Figuras 7 y 8).

La acción de LAA que forma complejos con melatonina y resveratrol junto con *Vitis vinifera*, no solo en forma de suero sino también en forma de cremas, que comprenden vitamina C, vitamina A y sus derivados, vitamina E, ácido ascórbico y ácido azelaico, arbutina y ácido fítico, todo ello formando complejos con resveratrol, *Vitis vinifera* y melatonina. En particular, la acción de la *Vitis vinifera* y/o la melatonina y/o el resveratrol cuando forma complejos, es sinérgica en eficacia y acción para:

- la prevención y el tratamiento de manchas (acción preventiva cuando se expone a los rayos del sol, y en la pigmentación postinflamatoria, PIH);
- el tratamiento y la prevención de tumores de la piel, *lentigo senilis*, *lentigo solaris*, etc.;
- el tratamiento de queratosis actínica;
- el tratamiento de heridas quirúrgicas dado que el conjunto participa en los procesos de curación;
- la restitución de la funcionalidad cutánea y la homeostasis;
- la restitución y la estimulación de la hidratación celular normal;
- la restitución de la elasticidad cutánea regular y de las funciones pertinentes para la acción del colágeno;
- el tratamiento de úlceras de decúbito, úlceras cutáneas diabéticas, etc.;
- el tratamiento de lesiones de la mucosa oral;
- los procesos de reepitelización cutánea y mucosa;
- el tratamiento de acné;
- el tratamiento de úlceras por quemaduras;
- el tratamiento de heridas quirúrgicas también cuando se combina con el uso de colágeno donde el colágeno ejerce también una acción de ayuda al proceso de reepitelización estimulado por vitamina C que forma complejos con resveratrol y melatonina;
- el tratamiento de accidentes quirúrgicos en cirugía intestinal cuando se desea prevenir el comienzo de bridas cicatriciales, dado que dichas sustancias son moduladores de la síntesis del colágeno;
- el tratamiento de enfermedades de la piel en los casos en los que es posible proporcionar el uso de sustancias que contienen vitamina C, A, E, etc. que forman complejos con resveratrol y melatonina y *Vitis vinifera*;
- el tratamiento de consecuencias cicatriciales y agudas de infarto hístico, también infarto cardíaco, siendo las sustancias importantes mediadores para la curación;
- el tratamiento de lesiones de la mucosa oral, incluyendo aftas y herpes;
- el tratamiento de herpes cutáneo.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención ejercen su acción tanto en el sistema nervioso, estimulando la reparación de los nervios tanto en los tejidos epiteliales en los que el complejo con la vitamina C y melatonina desempeña seguramente un papel fundamental en particular para la creación de colágeno.

Se ha demostrado que tanto la vitamina C como el resveratrol y la melatonina y el extracto de *Vitis vinifera* tienen una acción en la prevención de tumores de la piel.

Además, se ha observado de forma importante que el complejo de melatonina, por su acción antiserotonérgica, combinado con resveratrol y *Vitis vinifera* inhibe y reduce los efectos colaterales debidos al uso solo de vitamina A y sus derivados, tales como la nueva producción de vasos, y las telangiectasias cutáneas que inducen seguramente un aspecto poco estético. Dicha protección del vaso de la membrana se debe a la acción del complejo vitamina C - melatonina y resveratrol o vitamina C extracto de *Vitis vinifera* y este se observó clínicamente en pacientes que tenían un cutis con una vascularización perfecta, hidratación, donde la presencia de telangiectasias es irrelevante.

## ES 2 668 397 T3

Considerando la acción de la protección vascular del complejo LAA - *Vitis vinifera* - y/o melatonina y/o polifenoles y/o resveratrol, el último tiene su resultado terapéuticamente máximo junto con treonina que forma complejo con ioneno y/o aceite cuando se trata rosácea, es decir, un caso con un rico componente vascular.

- 5 Además, se ha de observar que el complejo LAA - *Vitis vinifera* y/o polifenoles y/o resveratrol acelera los procesos de curación de la piel exfoliadas después de un pelado.

EJEMPLO 6: Composición que comprende melatonina, *Vitis vinifera* y vitamina C y resveratrol y vitamina A y vitamina E

10

Las siguientes concentraciones se dan en % en peso:

(la nomenclatura es el código Inci reconocido y usado para cada producto internacionalmente)

	%	por kg
AGUA		500
AS		0,2
GLICEROL NAT.		10
ACEFLUID		2
SILICOL 350		10
AMIGDALOL		10
FATTILAN V		110
ACEITE DE ALMENDRA DULCE		30
MIRISTATO DE ISOPROPILO		80
TEGOSOFT OP		80
ACEITE DE SEMILLA DE UVA		50
ACEITE DE MACADAMIA		20
BHT		5
SIMULGEL		4
ALMENDRAS E. G.		30
UVA ROJA E.G.	3	30
ALOE ACEF		1,1
FENOXIETANOL		3
VALINA		2
ISOLEUCINA		3
LEUCINA		3
LISINA		2
ARGININA CIH		2
TAURINA		2
TIROSINA		2
ESCINA	0,04	0,4
PIRIDOXINA B6	0,3	3
PÉPTIDO UNIDO	0,3	3
FITOSFINGOSINA	0,2	0,2
RESVERATROL		0,2
UREA IMIDAWOLININA	0,15	1,5

ES 2 668 397 T3

	%	por kg
DESHIDROACETATO Na	0,15	1,5
FOSFONATO DE ASCORBILO Na	1	2
VIT C	1	2
TAURINA	0,5	1
VIT A		4
VIT E		5
JALURONATO Na		0,4
RIBOFLAVINA B2		0,014
PANTOTENATO Ca B5		1
MELATONINA	0,5	5
UVA PROF.		2
ÁCIDO LÁCTICO		12
TINOVIS		1,6

EJEMPLO 7: Composición que comprende melatonina que forma complejo con alfa arbutina, y resveratrol y extractos de *Vitis vinifera* y vitamina A y vitamina E

5 Las siguientes concentraciones se dan en % en peso:

INGREDIENTES	%
AGUA	34
ÁCIDO AZELAICO	10
GOMA DE XANTANO	0,25
GLICERINA	1,25
TRANSCUTOL GC	5
EDTA DISÓDICO	0,01
AMIGDALOL	1
ACEITE DE MACADAMIA	6
ACEITE DE SEMILLA DE UVA	6
MIRISTATO DE ISOPROPILO	3
CETÍLICO 3M	3
FATTILAN V	8
BHT	0,01
FITOESFINGOSINA	0,2
AGUA	10
VIT C ASC	2
ALFA ARBUTINA	10
MELATONINA	1
ACTINIBIO AC	0,3
FENOXIETANOL	0,1
DESHIDROACETATO SÓDICO	0,1
ÁCIDO GLICÓLICO	5

Las composiciones de acuerdo con la invención se pueden obtener en forma de cremas, lociones, jabones, suero, gel, espuma para baño, champús, acondicionadores capilares, gotas capilares, gotas oculares, soluciones, suspensiones, pastillas para chupar, solución de detergente, cremas y gel para uso ginecológico.

#### 5 EJEMPLO 8:

Estudios de estabilidad para melatonina, resveratrol y ácido L-ascórbico en suero cosmético

10 El objetivo de este trabajo fue los estudios relacionados con la estabilidad de melatonina, resveratrol y ácido L-ascórbico cuando están presentes de forma individual en una formulación en comparación con una formulación en la que se mezclan conjuntamente de forma simultánea, con el fin de explorar la estabilización potencial del ácido L-ascórbico por parte de la melatonina. Los estudios de estabilidad se llevaron a cabo a 25 °C (temperatura ambiente) y 40 °C (horno) durante 55 días. Se analizaron cuatro formulaciones: una mezcla que contenía los tres componentes juntos más 3 formulaciones, que contenían individualmente los tres compuestos. Los excipientes fueron todos los mismos en las cuatro formulaciones. El método empleado para seguir la estabilidad de la formulación es un método de HPLC con detección de conjunto de diodos, en condiciones de gradiente, como se especifica en el informe  
15 previo. Los resultados de estos estudios se muestran en los gráficos que se informan en las Figuras 10, 11 y 12 así como en las siguientes Tablas 1, 2 y 3 en las que los porcentajes de los tres componentes de la formulación (p/p) se representan frente al tiempo. En particular, los porcentajes se determinaron durante 55 días, por comparación con  
20 compuestos estándar de referencia.

Al examinar el gráfico de la Figura 10, es posible ver que la concentración de resveratrol (0,20 %) no cambia de forma significativa en presencia de los otros dos compuestos en comparación con la formulación en la que es el único componente activo y tampoco existe ninguna diferencia significativa cuando aumenta la temperatura. En todas  
25 las condiciones, en 55 días, se produce una degradación de aproximadamente un 10 % en las formulaciones que se mantienen a las dos temperaturas.

Tabla 1

días	% R; T = 25 °C	% R; T = 40 °C	% R mezcla; T = 25 °C	% R mezcla; T = 40 °C
0	0,22	0,22	0,20	0,20
2	0,19	0,19	0,20	
42		0,16		0,16
44	0,17	0,20	0,14	0,18
48	0,20	0,18	0,20	0,20
50	0,17		0,14	
51		0,20		0,16
55	0,17	0,20	0,16	0,18

30 En lo que respecta a la estabilidad de la melatonina, en el gráfico de la figura 11, se muestra que sus porcentajes no cambian mucho durante 55 días. Sin embargo, se ha de destacar que se descubrió que la concentración en la formulación mezclada era inferior (0,20 %) que en la formulación del componente individual (0,28 %). Se descubrieron las mismas concentraciones después de 55 días de almacenamiento a 25 °C y 40 °C.

Tabla 2

días	T = 25 °C	T = 40 °C	mezcla; T = 25 °C	mezcla; T = 40 °C
0	0,28	0,26	0,20	0,18
2	0,33		0,25	
42		0,25		0,17
44	0,30	0,25	0,20	0,18
48	0,26	0,29	0,20	0,14
50	0,31		0,23	
51		0,29		0,18
55	0,30	0,28	0,20	0,20

Se produjo un cambio significativo en el caso del ácido L-ascórbico (Figura 12). De hecho, en la formulación del componente individual, se determinaron pérdidas de un 22 % a 25 °C y un 36 % a 40 °C de ácido L-ascórbico. Por el contrario, se descubrió que la formulación que contenía los tres ingredientes era estable debido a que no se produjo ningún cambio en la concentración de ácido L-ascórbico (14,5 %).

5

Tabla 3

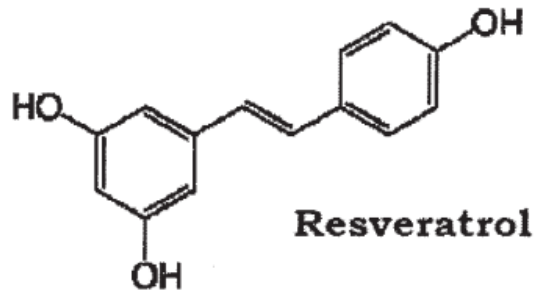
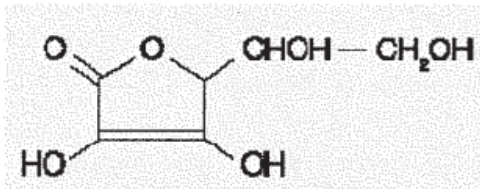
días	T = 25 °C	T = 40 °C	mezcla; T = 25 °C	mezcla; T = 40 °C
0	13,40	14,86	15,34	14,35
2	13,32		14,10	
42		8,46		14,30
44	8,80			15,13
48	10,80	8,60		13,50
50	10,50		15,10	
51		9,0.0		14,96
55	10,43	9,60	15,00	15,00

Estos datos demuestran que la estabilidad del ácido L-ascórbico aumenta cuando están presentes simultáneamente melatonina y resveratrol en la formulación.

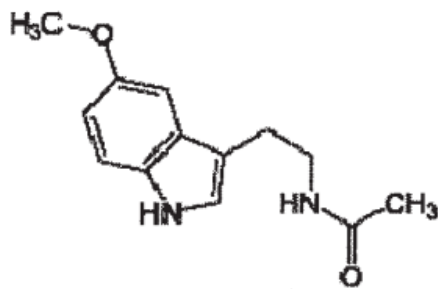
**REIVINDICACIONES**

1. Composición estable de ácido L-ascórbico que comprende melatonina y resveratrol y un extracto de *Vitis vinifera*.
- 5 2. Las composiciones de acuerdo con la reivindicación 1, en las que el ácido L-ascórbico está en el intervalo entre un 0,1 % y un 35 % con respecto al peso total de la composición.
- 10 3. Las composiciones de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones precedentes para su uso en el tratamiento de queratosis actínica y/o para el tratamiento de heridas y/o para el tratamiento de úlceras y/o para el tratamiento de úlceras cutáneas diabéticas y/o de lesiones agudas y crónicas de la piel y/o para el tratamiento de lesiones de la mucosa oral y/o para la prevención y el tratamiento de tumores de la piel y/o para el tratamiento de psoriasis y/o como moduladoras de procesos de TNF e inflamatorios y/o para el tratamiento de melasma por hiperpigmentación inflamatoria y/o para el tratamiento de complicaciones de láser.
- 15 4. Las composiciones de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones precedentes en forma de una crema.
- 20 5. Uso cosmético de las composiciones de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 o 2 para el tratamiento cosmético de arrugas y/o de manchas de la piel, y/o envejecimiento de la piel, y/o crecimiento capilar como crema equilibrante del tono de la piel y/o de celulitis y estrías (máscaras de estiramiento).

**LAA**



**Resveratrol**



**Melatonina**

Fig. 1



Fig. 2

antes

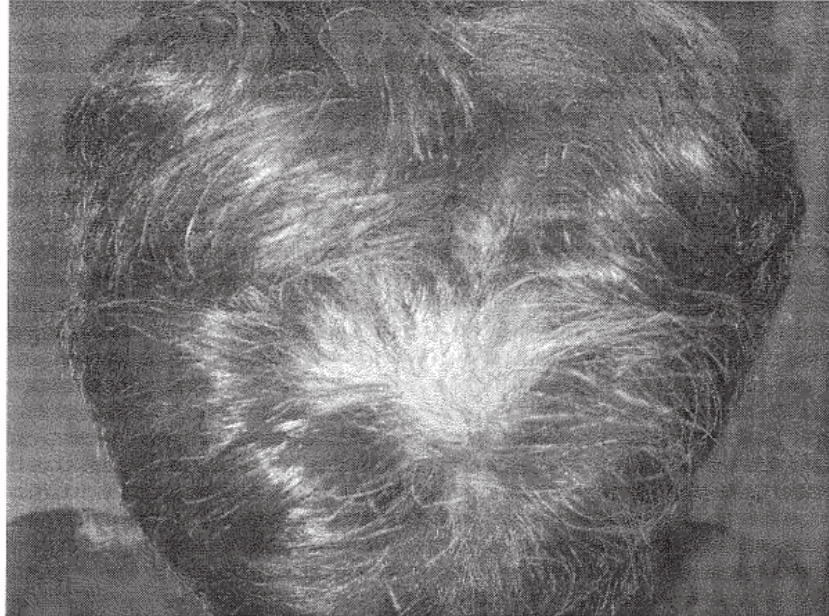


Fig. 3

después

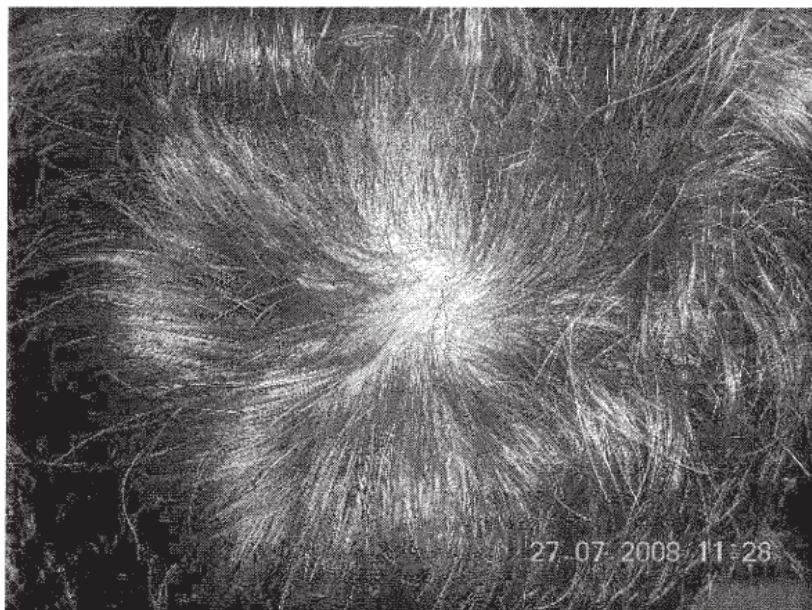


Fig. 4

antes

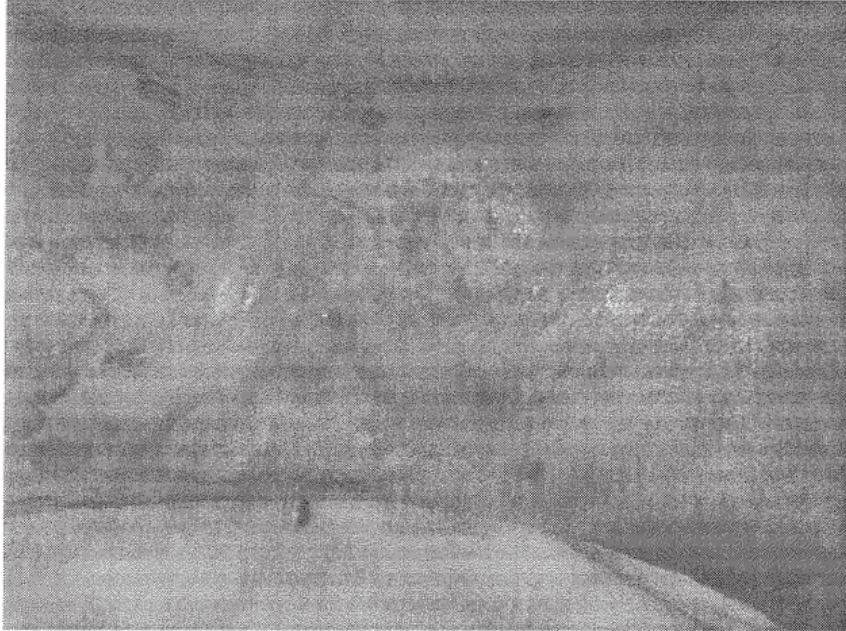


Fig. 5

después

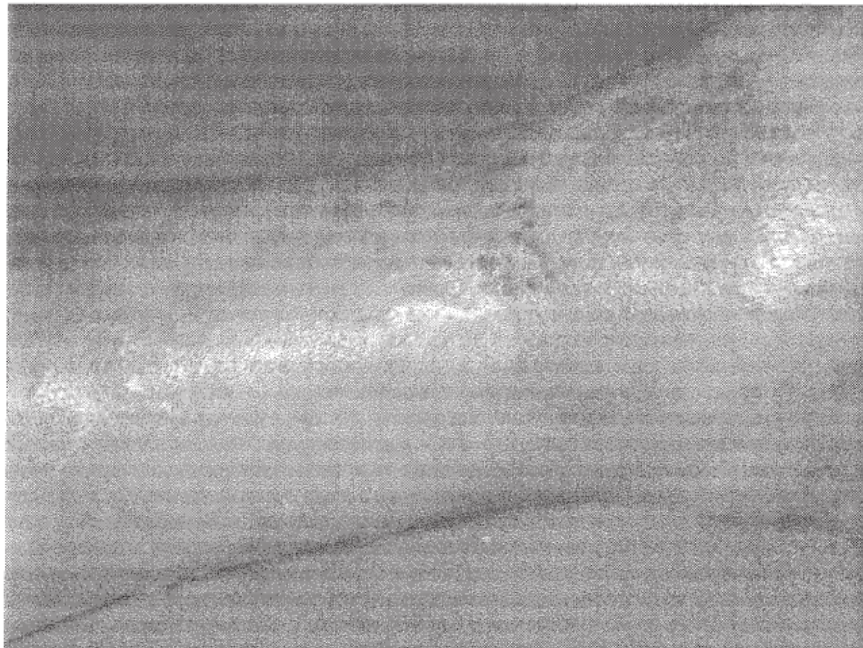


Fig. 6

antes



Fig. 7

después



Fig. 8  
antes



Fig. 9  
después



RESVERATROL

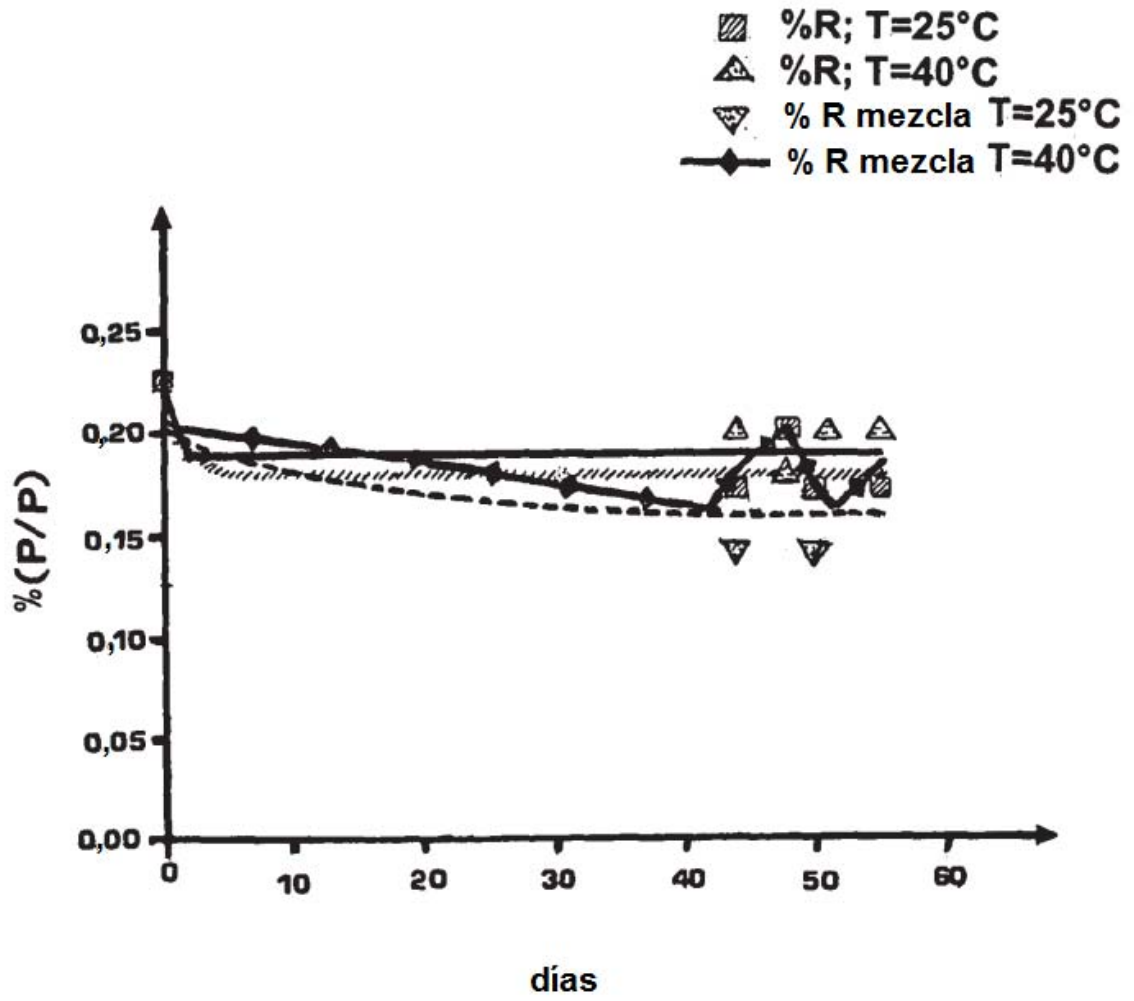


FIG.10

MELATONINA

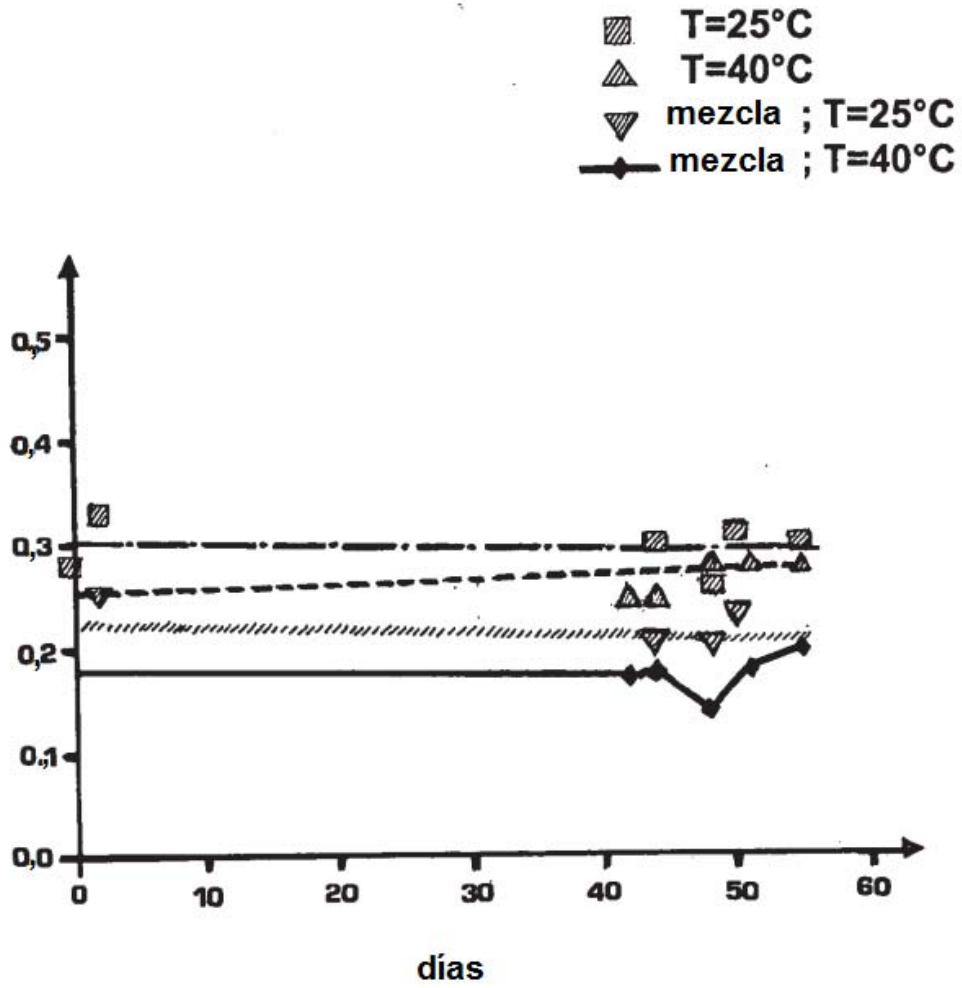


FIG.11

Ácido L-ascórbico

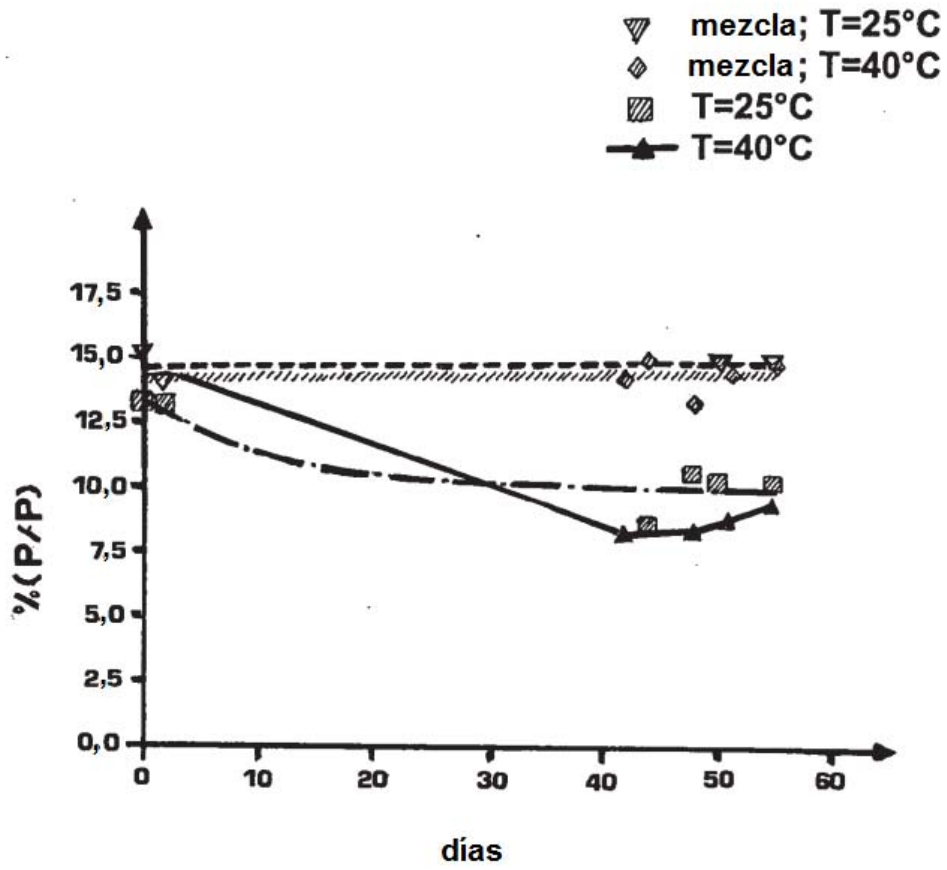


FIG.12