

# PETITORIO



02 099264 00

Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicacion : 02099264 00000000 Folios: 64  
Fecha (AMD): 2002-10-31 17:10:37  
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC  
Consideración: 0000 OTORGAMIENTO DE MARCA COLECCION

## FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: COLGATE - PALMOLIVE COMPANY

Dirección: 300 Park Avenue, New York, NY 10022

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE

Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 170.322 TP 1003

4 INVENTOR (ES) (72)

Nombre: Zeenat F. Nabl, Thomas Gregory Polefka, Nadia Soliman, Amir Tavakkol

Dirección: 58 Kinglet Drive, Cranbury, New Jersey 08512; 79 Elison Road, Somerset, New Jersey 08873; 53 Racetrack Road, East Brunswick, New Jersey 08816; 40E. Shore Road, Mountain Lakes, New Jersey 07846, Estados Unidos de América (Respectiv.)

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US 01/09864 Fecha 27-03-2001

Publicación Internacional No. WO 01/74328 A2 Fecha 11-10-2001

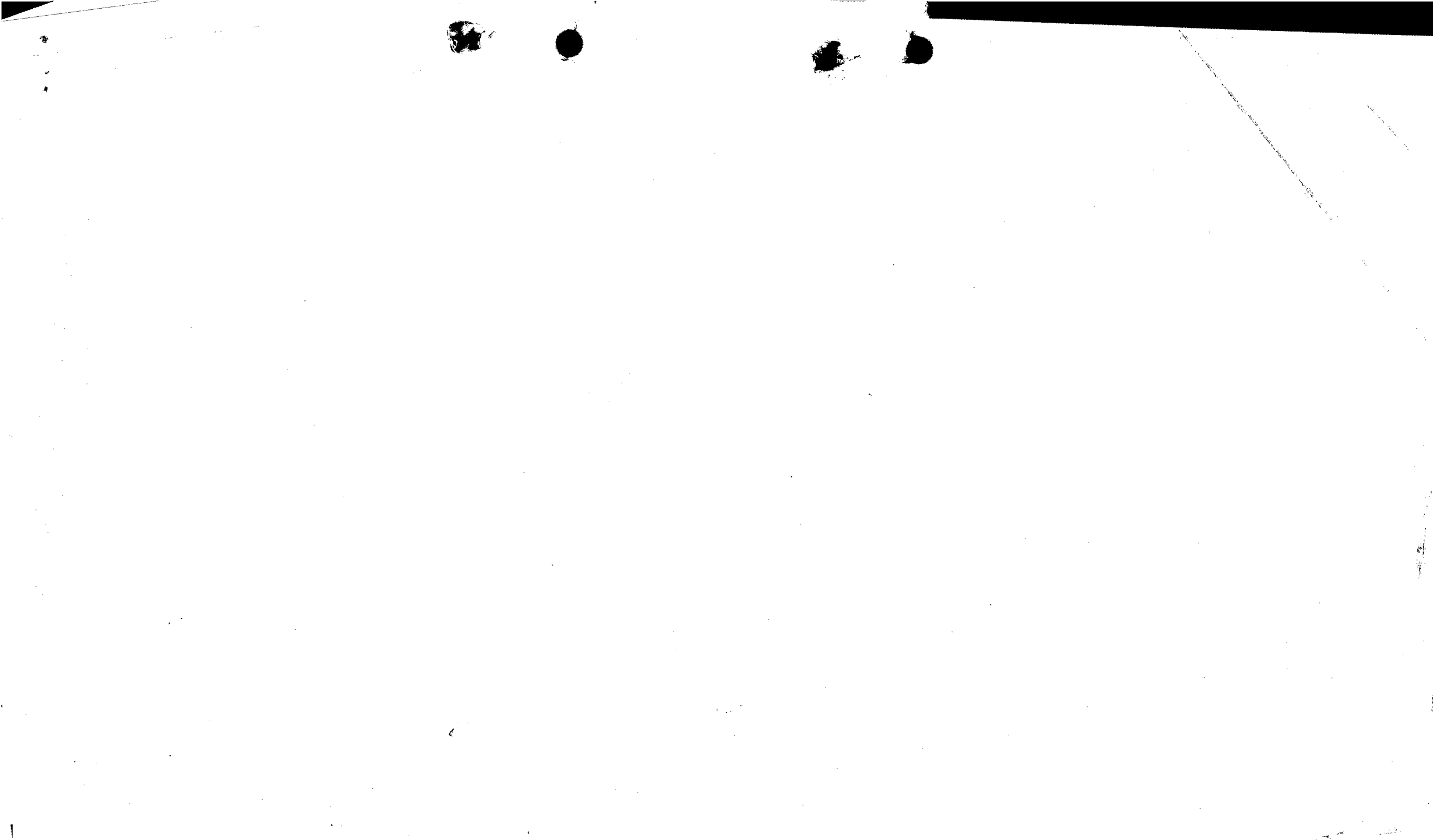
6 Título (54): COMPOSICIÓN Y USO Nuevo hilo folio (114)

7 Clasificación Internacional (51) A61K 7/48

|                                                                    |                     |            |                          |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|--------------------------|
| 8 Prioridad                                                        | (33) Pais de Origen | (32) Fecha | (31) Número de Solicitud |
|                                                                    | US                  | 03-04-2000 | 09/542.480               |
| SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> |                     |            |                          |

Comprobante de pago No. 02.72.345-65.876 Fecha 23-10-2002

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

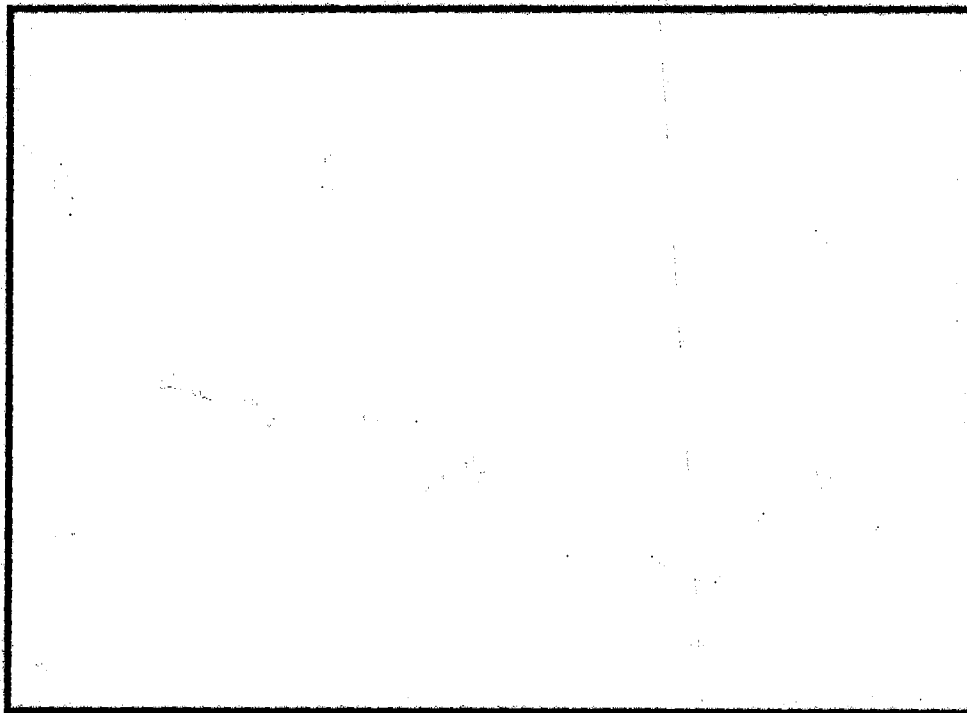


10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$378.000
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. \$106.000
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Protocolo No. 131
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: RAMIRO CASTRO DUQUE

FIRMA:

C.C. 170 322 de Bogotá T.P. 1003 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicacion : 82033264 00000000 Folios: 64  
Fecha (AMD): 2002-10-31 17:10:37  
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 72,345  
FECHA : OCTUBRE 28 DE 2002

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE          | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|----------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| BRI... & CASTRO LTDA | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 1326765  | 28/10/2002 | 3,995,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. PRETISTICO          | CONCEPTO                             | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|--------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU | 106,000.00     |
|                           | TOTAL :                              | \$ 106,000.00  |

SON: CIENTO SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10  
Conmutador 382 0840  
Fax 350 5220  
E-mail: info@sic.gov.co  
www.sic.gov.co  
Bogotá, D.C., Colombia



4

**Industria y Comercio****SUPERINTENDENCIA**

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicacion : 02099264 00000000 Folios: 64  
Fecha (AMD): 2002-10-31 17:10:37  
Tramite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 64,876  
FECHA : SEPTIEMBRE 27 DE 2002

## \*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE        | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO      |
|--------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| BRIG & CASTRO LTDA | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 5167147  | 27/09/2002 | 12,515,000.00 |

## \*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT | RENTISTICO  | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|------|-------------|-------------------------------------|----------------|
| 1    | 50005-01-01 | SOLICITUDES                         |                |
|      |             | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 378,000.00     |
|      |             | TOTAL :                             | \$ 378,000.00  |

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10  
Conmutador 382 0840  
Fax 350 5220  
E-mail: info@sic.gov.co  
www.sic.gov.co  
Bogotá, D.C., Colombia

RECIBO DE PAGAR

FECHA DE EMISIÓN : 05 DE SEPTIEMBRE DE 2003

\*\*\*\*\* COMISIONACION \*\*\*\*\*

| RECEBISTANTE | TIPO PAGO     | BANCO         | CUENTA      | Nº. PAGAR | FECHA PAG. | VAL. PAGAR    |
|--------------|---------------|---------------|-------------|-----------|------------|---------------|
| CASTRO LTDA  | COMISIONACION | BANCO BOLIVAR | 000-00110-8 | 218.114   | 25/09/2003 | 13.212.000.00 |

\*\*\*\*\* C O N C E P T O \*\*\*\*\*

| CANT. RECIBISTAS | CONCEPTO                          | TOTAL CONCEPTO |
|------------------|-----------------------------------|----------------|
| 30002-01-01      | TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 218.000.00     |
|                  | TOTAL :                           | 218.000.00     |

RECIBO DE PAGAR

RECIBO DE PAGAR

RECIBO DE PAGAR

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
11 October 2001 (11.10.2001)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 01/74328 A2

- (51) International Patent Classification<sup>7</sup>: A61K 7/48
- (21) International Application Number: PCT/US01/09864
- (22) International Filing Date: 27 March 2001 (27.03.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
09/542,480 3 April 2000 (03.04.2000) US
- (71) Applicant: COLGATE-PALMOLIVE COMPANY  
[US/US]; 300 Park Avenue, New York, NY 10022 (US).
- (72) Inventors: NABI, Zeenat, F.; 58 Kinglet Drive, Cranbury, NJ 08512 (US). POLEFKA, Thomas, Gregory; 79 Ellison Road, Somerset, NJ 08873 (US). SOLIMAN, Nardia; 53 Racetrack Road, East Brunswick, NJ 08816 (US). TAVAKKOL, Amir; 40 E. Shore Road, Mountain Lakes, NJ 07846 (US).
- (74) Agent: BARANCIK, Martin, B.; Colgate-Palmolive Company, 909 River Road, P.O. Box 1343, Piscataway, NJ 08855-1343 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:  
— without international search report and to be republished upon receipt of that report.
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: COMPOSITION AND USE

(57) Abstract: A topical composition suitable for application to skin comprising an amount of antioxidant action vitamin and vitamin precursor sufficient to bring about an effect selected from the group consisting of a level of vitamin on the skin significantly above the amount of vitamin on normal vitamin untreated skin for a period of treating four hours after application of the said vitamin containing composition, a reduction of lipid peroxide levels brought about by an insult to the skin wherein the skin is treated with the said vitamin containing composition prior to said insult, a level of skin vitamin which is significantly above the level of vitamin on the skin brought about by oral ingestion of the vitamin, or a combination of any of a, b, or c.

WO 01/74328 A2



COMPOSITION AND USEBACKGROUND OF THE INVENTION

5 Vitamins are a well-known significant portion of a person's diet. Their importance in nutrition has been known for many years. It is only relatively recently that their role in the body's defense mechanism(s) against various insults, particularly oxidation reactions, has become more appreciated. Their role as a protecting antioxidant, particularly Vitamin E, is now becoming more understood. Vitamins in general have been broadly disclosed as optional ingredients in skin care and skin cleansing compositions. However, obtaining significant deposition of vitamins, particularly Vitamin E, upon human skin has been difficult so far. This may be due to the fact that the combination of solubilization to obtain a stable composition and thereafter depositing vitamins on the skin is potentially contradictory. Additionally it is thought that Vitamin E, per se, is unstable. Without appropriate skin deposition of the vitamin, it has not been altogether possible to measure such parameters as the endurance of deposited vitamins on skin, the value of deposited vitamins on skin with respect to the neutralization of oxidants on skin, and the deposition of vitamins from a topical skin composition, particularly a rinse off skin cleansing composition, in comparison to skin vitamin levels occurring from orally administered vitamins.

We have now found that a composition containing both Vitamin E and Vitamin E precursor, such as Vitamin E acetate, deposits relatively large quantities of Vitamin E on the skin and maintains significant quantities of Vitamin E on the skin for at least fifteen (15) hours and up to twenty four (24) hours, or even more, after rinsing off the composition. Additionally, the presence of Vitamin E through such skin deposition brings a lowering of lipid peroxide values when skin is exposed to an insult which results in the raising of lipid peroxide values, thus providing a benefit to the skin. Still further,

the usage of topical application of vitamins, particularly Vitamin E, to the skin results in a significantly higher skin level of vitamins compared to the level of vitamin achieved by oral ingestion of such vitamin.

5

### SUMMARY OF THE INVENTION

A topical composition suitable for application to skin comprising an antioxidant active amount of vitamin and vitamin precursor sufficient to bring about an effect selected from the group consisting of

- 10 a. a level of vitamin on the skin significantly above the amount of vitamin on vitamin untreated skin for a period of at least about fifteen hours after application of the said vitamin containing topical composition,
- b. a reduction of lipid peroxide levels brought about by an insult to the skin wherein the skin is treated with the said vitamin containing composition prior to said insult,
- 15 c. a level of skin vitamin which is significantly above the level of skin vitamin brought about by oral ingestion of the vitamin, or
- d. a combination of any of a, b, or c.

20 Various aspects within the invention scope are combination of the Vitamin E and Vitamin E precursor, particularly esters of Vitamin E such as the methyl ester, in the composition; the usage of a solid or liquid, including gel, composition which is a rinse off composition as opposed to a leave on composition, such as a lotion, cream or ointment; the combination of the inventive composition with an effective level of skin cleansing surfactant; the usage of quite low levels of vitamin and vitamin precursor to  
25 obtain the effects which are observed; the raising of lipid peroxide levels in skin through environmental insults such as exposure to ozone and other known oxidizers such as peroxides, for example cumene hydroperoxide, which can be at least partially overcome by effective levels of pre-deposited vitamin; obtaining a higher skin level of vitamin

through topical deposition than occurs through oral ingestion of vitamin, said oral ingestion at a level which is thirteen times the recommended daily dietary vitamin dosage.

- 5 A further desirable effect of the invention is the composition further comprising a composition stabilizing effective amount of a cationic polymer.

#### DETAILED DESCRIPTION OF INVENTION

- 10 The observed effects of vitamin deposition on skin from this invention are significant. The vitamins, which are employed, are the ones usually associated with antioxidant activity, for example Vitamin A, C, and E; particularly Vitamin E. Also present in the topical composition is a precursor of the vitamin. A precursor of the vitamin is a material converted to the respective vitamin when the precursor is contacted
- 15 with skin. More than one vitamin, a vitamin and a precursor, or precursor can be present in the composition. Examples of precursors are esters of Vitamins A and E, such as esters having one to about twenty carbon atoms. Examples of effective esters are those having about 1 to about 20 carbon atoms, for example, the methyl, propyl, hexyl, decyl, lauryl, palmityl and behenyl ester of the vitamin such as the methyl ester of Vitamin E or the
- 20 palmitate ester of Vitamin A. Of the actual vitamin the alpha tocopherol compound is preferred as Vitamin E. Similar precursors can be used for Vitamin C. Retinyl palmitate is the preferred precursor for Vitamin A. Vitamin E methyl ester (Vitamin E acetate) is the preferred precursor for Vitamin E. The fact that Vitamin E precursor is so effective in the compositions is suprising because it is inactive per se and should be converted to
- 25 Vitamin E for antioxidant activity. However, a recent article indicates that skin does not have the appropriate system(s) to convert Vitamin E ester, particularly methyl ester to Vitamin E: Alberts et al, Nutrition and Cancer, 1996, pages 193-201.

The quantity of vitamin and vitamin precursor in the compositions is that amount sufficient to bring about at least one of the effects a, b, and c enumerated above.

Generally the quantity of vitamin is a minimum of about 0.005 wt% of the composition, desirably a minimum of about 0.01, 0.05, or 0.1 wt% of the composition. The maximum  
5 quantity of vitamin is determined somewhat by the stability of the composition in which it resides. Generally no more than about 3 wt% of the composition is desirably used, more desirably no more than about 2, 1 or 0.5 wt%. With respect to vitamin precursor, generally a minimum of about 0.002 wt% of the composition is used, desirably a minimum of about 0.04, 0.02, or 0.03 wt% of the composition. The maximum of vitamin  
10 precursor is determined somewhat by the stability of the composition which it resides. Generally, no more than about 9 wt% of the composition is desirably used, more desirably no more than about 6, 3 or 1.5 wt%.

A wt% ratio of vitamin to vitamin precursor, particularly Vitamin E, is from about  
15 1 to about 3 to about 3 to about 1.

In this invention system, the cationic polymer assists in stabilizing the system. Without the cationic polymer the vitamins in a substantially aqueous system, Preparation 1 below but without cationic agent, rise to the top of the liquid as a visible mass. With the  
20 cationic deposition agent Preparation 1 is obtained as a visually homogenous mass.

Cationic polymers are that generic class of materials, which generally provide a positive skin feel to the skin during cleansing application, rinse off, and thereafter.

25 Cationic polymers includes but are not limited to the following groups:

- (I) cationic polysaccharides;
- (II) cationic copolymers of saccharides and synthetic cationic monomers, and
- (III) synthetic polymers selected from the group consisting of:
  - (a) cationic polyalkylene imines

- (b) cationic ethoxy polyalkylene imines
- (c) cationic poly[N-[3-(dimethylammonio)propyl]-N'[3-(ethyleneoxy-ethylene dimethylammonio)propyl]urea dichloride]
- (d) in general a polymer having a quaternary ammonium or substituted ammonium ion.

The cationic polysaccharide class encompasses those polymers based on 5 or 6 carbon sugars and derivatives, which have been made cationic by engrafting of cationic moieties onto the polysaccharide backbone. They may be composed of one type of sugar or of more than one type, i.e. copolymers of the above derivatives and cationic materials. The monomers may be in straight chain or branched chain geometric arrangements. Cationic polysaccharide polymers include the following: cationic celluloses and hydroxyethylcelluloses; cationic starches and hydroxyalkyl starches; cationic polymers based on arabinose monomers such as those which could be derived from arabinose vegetable gums; cationic polymers derived from xylose polymers found in materials such as wood, straw, cottonseed hulls, and corn cobs; cationic polymers derived from fucose polymers found as a component of cell walls in seaweed; cationic polymers derived from fructose polymers such as Inulin found in certain plants; cationic polymers based on acid-containing sugars such as galacturonic acid and glucuronic acid; cationic polymers based on amine sugars such as galactosamine and glucosamine; cationic polymers based on 5 and 6 membered ring polyalcohols; cationic polymers based on galactose monomers which occur in plant gums and mucilages; cationic polymers based on mannose monomers such as those found in plants, yeasts, and red algae; cationic polymers based on galactomannan copolymer known as guar gum obtained from the endosperm of the guar bean.

Specific examples of members of the cationic polysaccharide class include the cationic hydroxyethyl cellulose JR 400 made by Union Carbide Corporation; the cationic

starches Stalok® 100, 200, 300, and 400 made by Staley, Inc.; the cationic galactomannans based on guar gum of the Galactasol 800 series by Henkel, Inc. and the Jaguar Series by Celanese Corporation.

5       The cationic copolymers of saccharides and synthetic cationic monomers useful in the present invention encompass those containing the following saccharides: glucose, galactose, mannose, arabinose, xylose, fucose, fructose, glucosamine, galactosamine, glucuronic acid, galacturonic acid, and 5 or 6 membered ring polyalcohols. Also included are hydroxymethyl, hydroxyethyl and hydroxypropyl derivatives of the above  
10       sugars. When saccharides are bonded to each other in the copolymers, they may be bonded via any of several arrangements, such as 1,4- $\alpha$ ; 1,4- $\beta$ ; 1,3- $\alpha$ ; 1,3- $\beta$  and 1,6 linkages. The synthetic cationic monomers for use in these copolymers can include dimethyldiallylammonium chloride, dimethylaminoethylmethacrylate, diethyldiallylammonium chloride, N,N-diallyl,N,N-dialkyl ammonium halides, and the  
15       like. A preferred cationic polymer is Polyquaternium 7 prepared with dimethyldiallylammonium chloride and acrylamide monomers.

Examples of members of the class of copolymers of saccharides and synthetic cationic monomers include those composed of cellulose derivatives (e.g. hydroxyethyl  
20       cellulose) and N,N-diallyl,N,N-dialkyl ammonium chloride available from National Starch Corporation under the tradename Celquat.

Further cationic synthetic polymers useful in the present invention are cationic polyalkylene imines, ethoxypolyalkylene imines, and poly{N-[3-(dimethylammonio)-  
25       propyl]-N'-[3-(ethyleneoxyethylene dimethylammonium)propyl]urea dichloride} the latter of which is available from Miranol Chemical Company, Inc. under the trademark of Miranol A-15, CAS Reg. No. 68555-336-2. Preferred cationic polymeric skin conditioning agents of the present invention are those cationic polysaccharides of the

9

cationic guar gum class with molecular weights of 1,000 to 3,000,000. More preferred molecular weights are from 2,500 to 350,000. These polymers have a polysaccharide backbone comprised of galactomannan units and a degree of cationic substitution ranging from about 0.04 per anhydroglucose unit to about 0.80 per anhydroglucose unit with the substituent cationic group being the adduct of 2,3-epoxypropyl-trimethyl ammonium chloride to the natural polysaccharide backbone. Examples are JAGUAR C-14-S, C-15 and C-17 sold by Celanese Corporation, which trade literature reports have 1% viscosities of from 125 cps to about  $3500 \pm 500$  cps.

- 10 Still further examples of cationic polymers include the polymerized materials such as certain quaternary ammonium salts, copolymers of various materials such as hydroxyethyl cellulose and dialkyldimethyl ammonium chloride, acrylamide and beta methacryloxyethyl trimethyl ammonium methosulfate, the quaternary ammonium salt of methyl and stearyl dimethylaminoethyl methacrylate quaternized with dimethyl sulfate,
- 15 quaternary ammonium polymer formed by the reaction of diethyl sulfate, a copolymer of vinylpyrrolidone and dimethyl aminoethylmethacrylate, quaternized guar and guar gums and the like. Exemplary of cationic polymers which can be used to make the complexes of this invention include, as disclosed in the CTFI International Cosmetic Ingredient Dictionary (Fourth Edition, 1991, pages 461-464); Polyquaternium -1, -2, -4 (a
- 20 copolymer of hydroxyethylcellulose and diallyldimethyl ammonium chloride), -5 (the copolymer of acrylamide and beta-methacryloxyethyl trimethyl ammonium methosulfate), -6 (a polymer of dimethyl diallyl ammonium chloride), -7 (the polymeric quaternary ammonium salt of acrylamide and dimethyl diallyl ammonium chloride monomers), -8 (the polymeric quaternary ammonium salt of methyl and stearyl
- 25 dimethylaminoethyl methacrylate quaternized with dimethyl sulfate), -9 (the polymeric quaternary ammonium salt of polydimethylaminoethyl methacrylate quaternized with methyl bromide), -10 (a polymeric quaternary ammonium salt of hydroxyethyl cellulose reacted with a trimethyl ammonium substituted epoxide), -11 (a quaternary ammonium

polymer formed by the reaction of diethyl sulfate and a copolymer of vinyl pyrrolidone and dimethyl aminoethylmethacrylate), -12 (a polymeric quaternary ammonium salt prepared by the reaction of ethyl methacrylate/abietyl methacrylate/diethylaminoethyl methacrylate copolymer with dimethyl sulfate), -13 (a polymeric quaternary ammonium salt prepared by the reaction of ethyl methacrylate/oleyl methacrylate/diethylaminoethyl methacrylate copolymer with dimethyl sulfate), -14, -15 (the copolymer of acrylamide and betamethacryloxyethyl trimethyl ammonium chloride), -16 (a polymeric quaternary ammonium salt formed from methylvinylimidazolium chloride and vinylpyrrolidone), -17, -18, -19 (polymeric quaternary ammonium salt prepared by the reaction of polyvinyl alcohol with 2,3-epoxy-propylamine), -20 (the polymeric quaternary ammonium salt prepared by the reaction of polyvinyl octadecyl ether with 2,3-epoxypropylamine), -22, -24 a polymeric quaternary ammonium salt of hydroxyethyl cellulose reacted with a lauryl dimethyl ammonium substituted epoxide), -27 (the block copolymer formed by the reaction of Polyquaternium-2 (q.v.) with Polyquaternium-17 (q.v.)), -28, -29 (is Chitosan (q.v.) that has been reacted with propylene oxide and quaternized with epichlorohydrin), and -30.

Generally the cationic deposition agent is a minimum of about 0.01, more desirably a minimum of about 0.03, 0.1 or 0.2 wt% of the composition. The maximum quantity of the cationic agent is generally determined by its effects on viscosity, stickiness and general sensory perceptions of the composition user. Generally, no more than about 2 wt%, desirably no more than about 1.5, 1 or 0.8 wt% of the composition need be employed as a cationic deposition agent.

Any composition, which can be applied topically to the skin, can be employed in this invention. Examples of such compositions includes solids such as soap bars, combars, syndet bars, and liquids including gels such as solutions, suspensions, emulsions, lotions, creams, ointments, salves, and the like. Surprisingly, effects of the

composition are obtained with rinse off compositions such as solids (bars) and liquids, including gels such as hand and face cleansers, shower gels, body cleansers, and the like. Such cleansing compositions are characterized by having a cleansing effective amount of at least one surfactant present in the composition. There must be at least one surfactant present in the composition. The surfactant can be anionic, nonionic, amphoteric, or cationic, preferably anionic. Soap, a long chain alkyl or alkenyl, branched or normal carboxylic acid salt such as sodium, potassium, ammonium or substituted ammonium salt can be present in the composition as an example of an anionic surfactant. Exemplary of long chain alkyl or alkenyl are from about 8 to about 22 carbon atoms in length, specifically about 10 to about 20 carbon atoms in length, more specifically alkyl and most specifically normal, or normal with little branching. Small quantities of olefinic bond(s) may be present in the predominantly alkyl sections, particularly if the source of the "alkyl" group is obtained from a natural product such as tallow, coconut oil and the like. Because of its potential harshness soap is not a preferred surfactant and can be omitted from the composition unless a soap-containing bar is employed or mildness increasing corrections are employed.

Other surfactants can be present in the composition as well. Examples of such surfactants are the anionic, amphoteric, nonionic and cationic surfactants. Examples of anionic surfactants include but are not limited to soaps, alkyl sulfates, anionic acyl sarcosinates, methyl acyl taurates, N-acyl glutamates, acyl isethionates, alkyl sulfosuccinates, alkyl phosphate esters, ethoxylated alkyl phosphate esters, trideceth sulfates, protein condensates, mixtures of ethoxylated alkyl sulfates and the like.

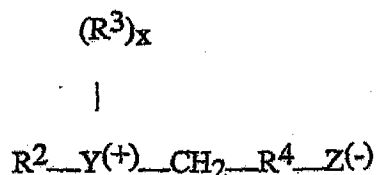
Alkyl chains for these surfactants are C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>, preferably C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>, more preferably C<sub>12</sub>-C<sub>14</sub>.

Anionic non-soap surfactants can be exemplified by the alkali metal salts of organic sulfate having in their molecular structure an alkyl radical containing from about 8 to about 22 carbon atoms and a sulfonic acid or sulfuric acid ester radical (included in the term alkyl is the alkyl portion of higher acyl radicals). Preferred are the sodium, ammonium, potassium or triethanolamine alkyl sulfates, especially those obtained by sulfating the higher alcohols (C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> carbon atoms), sodium coconut oil fatty acid monoglyceride sulfates and sulfonates; sodium or potassium salts of sulfuric acid esters of the reaction product of 1 mole of a higher fatty alcohol (e.g., tallow or coconut oil alcohols) and 1 to 12 moles of ethylene oxide; sodium or potassium salts of alkyl phenol ethylene oxide ether sulfate with 1 to 10 units of ethylene oxide per molecule and in which the alkyl radicals contain from 8 to 12 carbon atoms, sodium alkyl glyceryl ether sulfonates; the reaction product of fatty acids having from 10 to 22 carbon atoms esterified with isethionic acid and neutralized with sodium hydroxide; water soluble salts of condensation products of fatty acids with sarcosine; and others known in the art.

15

Zwitterionic surfactants can be exemplified by those which can be broadly described as derivatives of aliphatic quaternary ammonium, phosphonium, and sulfonium compounds, in which the aliphatic radicals can be straight chain or branched and wherein one of the aliphatic substituents contains from about 8 to 18 carbon atoms and one contains an anionic water-solubilizing group, e.g., carboxy, sulfonate, sulfate, phosphate, or phosphonate. A general formula for these compounds is:

20



wherein R<sup>2</sup> contains an alkyl, alkenyl, or hydroxy alkyl radical of from about 8 to about 18 carbon atoms, from 0 to about 10 ethylene oxide moieties and from 0 to 1 glyceryl moiety; Y is selected from the group consisting of nitrogen, phosphorus, and sulfur

25

atoms; R<sup>3</sup> is an alkyl or monohydroxyalkyl group containing 1 to about 3 carbon atoms; X is 1 when Y is a sulfur atom and 2 when Y is a nitrogen or phosphorus atom, R<sup>4</sup> is an alkylene or hydroxyalkylene of from 0 to about 4 carbon atoms and Z is a radical selected from the group consisting of carboxylate, sulfonate, sulfate, phosphonate, and phosphate groups.

Examples include: 4-[N,N-di(2-hydroxyethyl)-N-octadecylammonio]-butane-1-carboxylate; 5-[S-3-hydroxypropyl-S-hexadecylsulfonio]-3-hydroxypentane-1-sulfate; 3-[P,P-P-diethyl-P 3,6,9 trioxatetradecyl-phosphonio]-2-hydroxypropane-1-phosphate; 10 3-[N,N-dipropyl-N-3 dodecoxy-2-hydroxypropylammonio]-propane-1-phosphonate; 3-(N,N-di-methyl-N-hexadecylammonio) propane-1-sulfonate; 3-(N,N-dimethyl-N-hexadecylammonio)-2-hydroxypropane-1-sulfonate; 4-(N,N-di(2-hydroxyethyl)-N-(2-hydroxydodecyl) ammonio]-butane-1-carboxylate; 3-[S-ethyl-S-(3-dodecoxy-2-hydroxypropyl)sulfonio]-propane-1-phosphate; 3-(P,P-dimethyl-P-dodecylphosphonio)- 15 propane-1-phosphonate; and 5-[N,N-di(3-hydroxypropyl)-N-hexadecylammonio]-2-hydroxy-pentane-1-sulfate.

Examples of amphoteric surfactants which can be used in the compositions of the present invention are those which can be broadly described as derivatives of aliphatic secondary and tertiary amines in which the aliphatic radical can be straight chain or 20 branched and wherein one of the aliphatic substituents contains from about 8 to about 18 carbon atoms and one contains an anionic water solubilizing group, e.g., carboxy, sulfonate, sulfate, phosphate, or phosphonate. Examples of compounds falling within this definition are sodium 3-dodecylaminopropionate, sodium 3-dodecylaminopropane sulfonate, N-alkyltaurines, such as the one prepared by reacting dodecylamine with 25 sodium isethionate according to the teaching of U.S. Patent No. 2,658,072, N-higher alkyl aspartic acids, such as those produced according to the teaching of U.S. Patent No. 2,438,091, and the products sold under the trade name "Miranol" and described in U.S.

Patent No. 2,528,378. Other amphoterics such as betaines are also useful in the present composition.

Examples of betaines useful herein include the high alkyl betaines such as coco  
5 dimethyl carboxymethyl betaine, lauryl dimethyl carboxy-methyl betaine, lauryl dimethyl  
alpha-carboxyethyl betaine, cetyl dimethyl carboxymethyl betaine, lauryl bis-(2-  
hydroxyethyl)carboxy methyl betaine, stearyl bis-(2-hydroxypropyl) carboxymethyl  
betaine, oleyl dimethyl gamma-carboxypropyl betaine, lauryl bis-(2-hydro-xypropyl)  
alpha-carboxyethyl betaine, etc. The sulfobetaines may be represented by coco dimethyl  
10 sulfopropyl betaine, stearyl dimethyl sulfopropyl betaine, amido betaines,  
amidosulfobetaines, and the like.

Many cationic surfactants are known to the art. By way of example, the following  
may be mentioned:

- 15       -   stearyldimethylbenzyl ammonium chloride;
- dodecyltrimethylammonium chloride;
- nonylbenzylethyldimethyl ammonium nitrate;
- tetradecylpyridinium bromide;
- laurylpyridinium chloride;
- 20       -   cetylpyridinium chloride
- laurylpyridinium chloride;
- laurylisoquinolium bromide;
- ditallow(Hydrogenated)dimethyl ammonium chloride;
- dilauryldimethyl ammonium chloride; and
- 25       -   stearalkonium chloride.

Additional cationic surfactants are disclosed in USP 4,303,543 see column 4,  
lines 58 and column 5, lines 1-42, incorporated herein by references. Also see CTFA

Cosmetic Ingredient Dictionary, 4th Edition 1991, pages 509-514 for various long chain alkyl cationic surfactants; incorporated herein by references.

Nonionic surfactants can be broadly defined as compounds produced by the  
5 condensation of alkylene oxide groups (hydrophilic in nature) with an organic hydrophobic compound, which may be aliphatic or alkyl aromatic in nature. Examples of preferred classes of nonionic surfactants are:

1. The polyethylene oxide condensates of alkyl phenols, e.g., the condensation products of alkyl phenols having an alkyl group containing from about 6 to 12 carbon  
10 atoms in either a straight chain or branched chain configuration, with ethylene oxide, the said ethylene oxide being present in amounts equal to 10 to 60 moles of ethylene oxide per mole of alkyl phenol. The alkyl substituent in such compounds may be derived from polymerized propylene, diisobutylene, octane, or nonane, for example.

2. Those derived from the condensation of ethylene oxide with the product  
15 resulting from the reaction of propylene oxide and ethylene diamine products which may be varied in composition depending upon the balance between the hydrophobic and hydrophilic elements which is desired. For example, compounds containing from about 40% to about 80% polyoxyethylene by weight and having a molecular weight of from about 5,000 to about 11,000 resulting from the reaction of ethylene oxide groups with a  
20 hydrophobic base constituted of the reaction product of ethylene diamine and excess propylene oxide, said base having a molecular weight of the order of 2,500 to 3,000, are satisfactory.

3. The condensation product of aliphatic alcohols having from 8 to 18 carbon atoms, in either straight chain or branched chain configuration with ethylene oxide, e.g., a  
25 coconut alcohol ethylene oxide condensate having from 10 to 30 moles of ethylene oxide per mole of coconut alcohol, the coconut alcohol fraction having from 10 to 14 carbon atoms. Other ethylene oxide condensation products are ethoxylated fatty acid esters of polyhydric alcohols (e.g., Tween 20-polyoxyethylene (20) sorbitan monolaurate).

4. Long chain tertiary amine oxides corresponding to the following general formula:



wherein  $R_1$  contains an alkyl, alkenyl or monohydroxy alkyl radical of from about 8 to about 18 carbon atoms, from 0 to about 10 ethylene oxide moieties, and from 0 to 1 glyceryl moiety, and,  $R_2$  and  $R_3$  contain from 1 to about 3 carbon atoms and from 0 to about 1 hydroxy group, e.g., methyl, ethyl, propyl, hydroxy ethyl, or hydroxy propyl radicals. The arrow in the formula is a conventional representation of a semipolar bond. Examples of amine oxides suitable for use in this invention include

10 dimethyldodecylamine oxide, oleyl-di(2-hydroxyethyl) amine oxide, dimethyloctylamine oxide, dimethyldecylamine oxide, dimethyltetradecylamine oxide, 3,6,9-trioxaheptadecyldiethylamine oxide, di(2-hydroxyethyl)-tetradecylamine oxide, 2-dodecoxyethyl dimethylamine oxide, 3-dodecoxy-2-hydroxypropyl di(3-hydroxypropyl)amine oxide, dimethylhexadecylamine oxide.

15 5. Long chain tertiary phosphine oxides corresponding to the following general formula:



wherein R contains an alkyl, alkenyl or monohydroxyalkyl radical ranging from 8 to 20 carbon atoms in chain length, from 0 to about 10 ethylene oxide moieties and from 0 to 1 glyceryl moiety and  $R'$  and  $R''$  are each alkyl or monohydroxyalkyl groups containing from 1 to 3 carbon atoms. The arrow in the formula is a conventional representation of a semipolar bond. Examples of suitable phosphine oxides are: dodecyldimethylphosphine oxide, tetradecylmethylethylphosphine oxide, 3,6,9-trioxaoctadecyldimethylphosphine oxide, cetyldimethylphosphine oxide, 3-dodecoxy-2-hydroxypropyl di(2-hydroxyethyl)

25 phosphine oxide stearyldimethylphosphine oxide, cetylethyl propylphosphine oxide, oleyldiethylphosphine oxide, dodecyldiethylphosphine oxide, tetradecyldiethylphosphine oxide, dodecyldipropylphosphine oxide, dodecyldi(hydroxymethyl)phosphine oxide,

dodecyldi(2-hydroxyethyl)phosphine oxide, tetradecylmethyl-2-hydroxypropylphosphine oxide, oleyldimethylphosphine oxide, 2-hydroxydodecyldimethylphosphine oxide.

6. Long chain dialkyl sulfoxides containing one short chain alkyl or hydroxy alkyl radical of 1 to about 3 carbon atoms (usually methyl) and one long hydrophobic chain which contain alkyl, alkenyl, hydroxy alkyl, or keto alkyl radicals containing from about 8 to about 20 carbon atoms, from 0 to about 10 ethylene oxide moieties and from 0 to 1 glyceryl moiety. Examples include: octadecyl methyl sulfoxide, 2-ketotridecyl methyl sulfoxide, 3,6,9-trioxaoctadecyl 2-hydroxyethyl sulfoxide, dodecyl methyl sulfoxide, oleyl 3-hydroxypropyl sulfoxide, tetradecyl methyl sulfoxide, 3-methoxytridecylmethyl sulfoxide, 3-hydroxytridecyl methyl sulfoxide, 3-hydroxy-4-dodecoxybutyl methyl sulfoxide.

7. Alkylated polyglycosides wherein the alkyl group is from about 8 to about 20 carbon atoms, preferably about 10 to about 18 carbon atoms and the degree of polymerization of the glycoside is from about 1 to about 3, preferably about 1.3 to about 2.0.

For solid compositions such as bars, there is generally at least about 30wt% surfactant, desirably 40, 50, 60 or 70 wt% with desirably at least some soap present although soap free bars can be prepared. Usually there is no more than about 95 wt% surfactant therein, desirably nor more than about 90, 85, 80, or 75 wt% surfactant. With reference to a non-solid composition, the amount of surfactant should generally be sufficient to exert a cleansing effect upon skin. Generally, a minimum of about 1 wt% of the composition can be a surfactant or mixtures thereof. Preferably about 2, 3, 4 or 5 wt% can be employed as a minimum. A maximum of about 30 wt% of the composition can be a surfactant or mixture thereof; preferably a maximum of about 25, 20 or 18 wt% can be employed. Generally for a rinse off, non-solid cleansing composition, the quantity of water is from about 70 to about 95 wt% of the composition. Desirably no more than about 90 wt% of the composition is water. A minimum of about 70 or 75 wt% of water can be employed.

A solid composition is generally at least about 10 wt% anionic surfactant of the total surfactant, desirably about 20, 30, or 40 wt% minimum anionic surfactant. A soap bar is essentially, 95% or greater soap as measured by wt% of total surfactant. The quantity of water in the solid is a minimum of about 4, 6 or 8 wt% of the composition.

- 5 Generally no more than about 25 wt% desirably about 20, 18 or 15 wt% can be employed.

The compositions of the invention are prepared utilizing standard techniques in the art.

Below are typical formulations:

| <b>Preparation 1 - Liquid Cleansing Composition</b> |            |
|-----------------------------------------------------|------------|
| <b>Component</b>                                    | <b>Wt%</b> |
| Sodium Laureth Sulfate                              | 8          |
| Cocoamidopropylbetaine                              | 3          |
| Laurylpolyglucose                                   | 1.1        |
| Ethylene Glycol Distearate                          | 0.25       |
| Sodium Chloride                                     | 0.9        |
| Polyquat-7                                          | 0.2        |
| Glycerin                                            | 0.2        |
| Tocopherol                                          | 0.15       |
| Tocopheryl acetate                                  | 0.1        |
| Laureth-4                                           | 0.1        |
| Citric Acid                                         | 0.07       |
| Poloxamer 124                                       | 0.02       |
| Retinyl palmitate                                   | 0.01       |
| Sodium Ascorbyl phosphate                           | 0.008      |
| Colorant, chelant, preservative and perfume         | 1.3        |
| Water                                               | Balance    |

Note in this formulation precursors of Vitamin A and C are also present in small quantities.

#### Preparation 2

| COMPONENT                                     | % Wt.   |
|-----------------------------------------------|---------|
| White Mineral Oil - Light                     | 4.0     |
| 99.5% Glycerin - USP                          | 2.0     |
| Isohexadecane                                 | 1.5     |
| Glyceryl/PEG-100 Stearate Mixture             | 2.0     |
| Isopropyl Palmitate                           | 1.5     |
| Snow White Petrolatum                         | 1.25    |
| Stearic Acid - Grade A                        | 1.0     |
| Cetyl-Stearyl Alcohol 50-50                   | 1.0     |
| Tocopheryl Acetate                            | 1.0     |
| Silicone - 350 CS                             | 1.0     |
| D-Panthenol                                   | 0.5     |
| Tocopherol                                    | 0.5     |
| Preservative Thickener, Chelator Gum, Perfume | 1.6     |
| Water                                         | Balance |

The presence of a cationic deposition polymer surprisingly provides the additional benefit of stabilizing the topical composition of this invention. Without a compatibilization of the vitamin and precursor with the composition, appropriate and consistent deposition levels of the vitamin and precursor are more difficult to obtain.

In a standard shower gel of 8.6 wt% sodium laureth-2-sulfate, 3 wt% cocoamidopropylbetaine 1.125 wt% decylpolyglycoside, dp of about 1.5 as well as

thickening agent sodium chloride of 0.87 wt%, the remainder of the composition being essentially water, there is added 0.15 wt% of Vitamin E and the following components (all wt% based on total composition). The vitamin solubility is visually evaluated in the table below.

| Expt | Polyquat-7, wt% | EGDS*, wt% | Vitamin E Acetate, wt % | Visual Evaluation                                          |
|------|-----------------|------------|-------------------------|------------------------------------------------------------|
| 1    | 0.2             | —          | 0.1                     | Vitamin soluble and homogenous, batch translucent          |
| 2    | 0.2             | 0.25       | 0.1                     | Vitamin soluble and homogenous                             |
| 3    | 0.2             | —          | 0.5                     | Vitamin soluble and homogenous                             |
| 4    | 0.2             | 0.25       | 0.5                     | Vitamin soluble and homogenous                             |
| 5    | —               | —          | 0.1                     | Very slight white rim. Batch translucent                   |
| 6    | —               | 0.25       | 0.1                     | Very slight white rim.                                     |
| 7    | —               | —          | 0.5                     | White rim on surface.                                      |
| 8    | —               | 0.25       | 0.5                     | White rim on surface which can be seen with pearly present |

5

\* Ethylene glycol distearate

As is observed, the cationic polymer brings about visual homogeneity to the formulation. It is believed that a stable emulsion is formed.

10

The compositions of the invention provide significant effects including prolonged presence on the skin, antioxidant action, and substantial quantitative presence as measured by skin deposits compared to skin deposits of vitamins present from large quantities of vitamins administered orally. In this manner, these compositions can provide substantial protective benefits and advantages to skin, particularly human skin.

15

Below are the experiments showing the effect(s) of these compositions.

Long Term Duration of Vitamin E Skin Deposition

Preparation 1 is Utilized in this Test

5 A. Twelve (12) female Caucasian volunteers between the ages of 18 and 55 are recruited so that ten panelists complete the study. The composition employed is the same as that of preparation 1 except that there is no sodium ascorbyl-phosphate.

10 The product is applied to three (3) skin sites. The fourth site is left untreated to serve as control. The time points and the untreated control site are randomized within panelists' forearms.

Subjects are allowed to continue with their normal bathing/shower routine prior to the study but are required to use the body-cleansing produce (vehicle containing no vitamins) provided to them for daily shower/bath and hand washing. They are instructed  
15 not to use any cosmetics or moisturizers on their arms starting seven days prior to the start of the study and throughout the study.

On the first day of the study according to a pre-determined schedule, the panelists' forearms are inspected by a clinician for any visible skin anomaly. Using a  
20 marker pen, a technician delineates four square areas (approximately 5X5 cm) on each forearm separated equidistantly from each other. These markings specify the area to be subsequently washed with products. The technician then marks a square area (approx. 3X3 cm) inside each 5X5-cm areas. The smaller inner areas are used for ethanol extraction.

25

Next, one (1) of the predetermined sites is extracted with ethanol for biochemical analysis of baseline Vitamin E and Vitamin E acetate. Using a syringe, 0.4 ml (approx.: 0.4g) of the bodywash is placed onto a wetted-gloved hand and used to gently massage

(lather) the appropriate site(s) on the appropriate forearm(s) for 1 minute. The sites are rinsed under running water (95°F) for 15-20 seconds and allowed to air dry for 1-2 minutes. There is only a single wash with the product.

- 5 At approximately 2 hours after the washing, one (1) of the sites is extracted with ethanol as described below. Ethanol extraction is repeated on a second site at 6 hours post washing. Panelists are allowed to leave the test facility between the 2<sup>nd</sup> and 6<sup>th</sup> hours of skin sampling (ethanol extraction). During this time, panelists are not allowed to stay in the sun, do yard work or in any way expose their forearms to the sun. On day 2,
- 10 approximately 24 hours after the initial product application. The last remaining treated site is extracted as before. Panelists are not permitted to wash their forearms, take a bath, shower, and swim, or in any way wet their forearms during the test period time.

#### B. Biochemical Analysis

- After wiping the site, a technician places a 7.5 cm<sup>2</sup> glass cup on the topically
- 15 treated sites and applies 1 ml of ethanol into the cup. Using a glass rod the skin is gently rubbed for 1 minute and the ethanolic extract is transferred into a vial. This is repeated for 4 times, samples pooled and dried under nitrogen for HPLC analysis.

#### C. Statistical Analyses

- The significance of differences between various treatments is determined using
- 20 two-way ANOVA and paired t-test at the 5% significance level.

#### D. Results

Table 1

| <u>Duration in hours from Treatment Time</u> | <u>Vitamin E picomoles/cm<sup>2</sup> Skin<br/>mean <math>\pm</math> standard error</u> |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 0 (untreated control)                        | 38 $\pm$ 15                                                                             |
| 2                                            | 172 $\pm$ 17                                                                            |
| 6                                            | 136 $\pm$ 7                                                                             |
| 24                                           | 94 $\pm$ 17                                                                             |

$$P \leq 0.05$$

As can be seen from these results, 24 hours after treatment, Vitamin E levels remain approximately 150% higher than untreated control skin. This shows the availability of Vitamin E essentially immediately and for up to 24 hours ( $p = 0.007$ ).

- 5 Although it is not totally understood why deposited Vitamin E is so long lasting in skin, the measurements of the provitamin E (Vitamin E acetate) are of interest. These quantities according to time from application to skin are shown below:

Table 2

| <u>Duration in hours from Treatment Time</u> | <u>Provitamin E Picomoles/cm<sup>2</sup></u><br><u>Skin mean <math>\pm</math> standard error</u> |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0 (untreated control)                        | 86 $\pm$ 35                                                                                      |
| 2                                            | 235 $\pm$ 5                                                                                      |
| 6                                            | 198 $\pm$ 34                                                                                     |

- 10 There is no significant difference in provitamin E levels at 24 hours versus untreated control.

- 15 A study applying only Vitamin E acetate to skin explant tissue shows the generation of Vitamin E after a short induction period of less than three hours from time of application.

The combination of provitamin and vitamin result in substantially more vitamin measured in skin after at least 6 hours and up to at least about 24 hours, as well as giving significant levels essentially immediately after application.

Inhibition of Induced Lipid Hydroperoxide in Human SkinBy Predeposit of Vitamin Antioxidant

- The composition used in the test procedure has 0.25wt% Vitamin E and 0.1 wt% Vitamin E acetate. The formulation is otherwise the same as Preparation 1.

A. Test Procedure

Ten (10) female Caucasian volunteers between the ages of 18 and 55 are recruited so that nine (9) panelists complete the study.

- The study is a randomized, between treatment and within-subject comparison where each panelist (n=9) has their left or right forearms exposed for 1 hour on four consecutive days to either air containing  $0.8 \pm 0.04$  ppm ozone, or to air alone. This level of ozone is a concentration, which can be found in urban smog levels. Prior to ozone exposure, randomly determined sites on forearms are washed with the shower gel containing 0.25% Vitamin E/0.1% Vitamin E acetate or its vehicle. Skin sampling is done at baseline prior to treatment and exposure, and then upon termination of the study on day 4. The data for lipid hydroperoxide (LPO) are derived from eight samples and measured by using Kamiya LPO-CC assay kit.

- The significance of differences between various treatments and exposure is determined at the 5% significance level, by paired t-test and Analysis of Variance using JMP® statistical software.

- On day 1, skin sites on each forearm are tape stripped to serve for baseline LPO levels. Prior to ozone exposure, appropriate sites on the forearms are washed (1X) for 1 minute with Vitamin E shower gel or its vehicle; the products remain on the sites for 1 minute after which they are rinsed off. Both forearms are washed simultaneously with the products. After drying, ethanol is used to extract Vitamin E from the stratum corneum

whereas tape stripping is used to recover LPO for subsequent biochemical analyses, 3M Tape 480.

Clinical assessments are made by a trained evaluator using standardized scales of erythema, skin dryness, and edema prior to beginning of the study, during the study, and then 24 hours after tape stripping/ethanol extraction (day 5). The scores are not used to evaluate skin changes since the purpose of the clinical assessment is only to ensure that any unexpected events are recorded.

## 10 Results

Vitamin E levels in skin after a single wash with the composition.

Table 3

| <u>Single Wash</u>                                    | <u>Vitamin E Picomoles/cm<sup>2</sup> Skin</u><br><u>mean <math>\pm</math> standard error</u> |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vehicle                                               | 105 $\pm$ 36                                                                                  |
| Test Composition with Vitamin E and Vitamin E acetate | 495 $\pm$ 79                                                                                  |

15 Exposure to ozone reduces the amount of Vitamin E measured in skin after vitamin containing composition deposition but this level still remains 230% higher than skin which is only treated by vehicle alone, see below.

Table 4

20 Amount of Vitamin E in skin after Exposure

|                                                                 | <u>Vitamin E Picomoles/cm<sup>2</sup> Skin</u><br><u>mean <math>\pm</math> standard error</u> |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vehicle, air exposed control                                    | 105 $\pm$ 36                                                                                  |
| Composition with Vitamin E and Vitamin E acetate, air exposed   | 495 $\pm$ 79                                                                                  |
| Composition with Vitamin E and Vitamin E acetate, ozone exposed | 346 $\pm$ 73                                                                                  |

However, the predeposited Vitamin E is able to reduce the quantity of LPO produced by ozone exposure by approximately 30%, see below.

Table 5

5 LPO Levels for Vitamin treated vs. untreated Skin after Ozone Exposure

|                     | LPO nanomoles/cm <sup>2</sup><br>± standard error |
|---------------------|---------------------------------------------------|
| Untreated           | 3.05 ± .84                                        |
| Composition Treated | 2.1 ± .91                                         |

Using human skin ex vivo system and the same composition as used in ozone exposure experiment except that Vitamin E level is 0.15 wt%, a similar experiment is conducted using cumene hydroperoxide as the oxidant challenge. Below are the results:

10

Table 6

LPO Levels for Vitamin Treated versus Untreated Skin  
after Cumene Hydroperoxide Exposure

| <u>Skin Treatment</u>                    | <u>LPO percent Neutralized</u> |
|------------------------------------------|--------------------------------|
| Untreated Control                        | 0                              |
| Vehicle Only                             | 7                              |
| Composition with Vitamin E and E Acetate | 51                             |

15

Utilizing the cumene hydroperoxide system, predeposited vitamin provides at least 44 percent protection against the LPO.

Vitamin E Deposition on Skin from Topical Composition Provides More Vitamin  
20 E on Skin than Ingesting Oral Composition Containing Vitamin E.

Preparation 1 is used in the experiments following – Vitamin E is 0.15 wt%; Vitamin E acetate is at 0.10 wt%.

#### A. Test Method

Twenty-one (21) panelists above the age of 18 participate in this study.

Ten (10) subjects are in the Dietary group.

Eleven (11) subjects are in Topical group.

5

To standardize Vitamin E exposure, both groups are asked to refrain from taking vitamin supplementation and using skin care products containing Vitamin E. To ensure that the volunteers will not use vitamin-containing products, they are provided with body washes, lotion and a shampoo that the subjects return to a test facility.

10

Following the sampling procedure, the subjects in the dietary group are given a 400 IU (13XRDI) Vitamin E tablet and have both forearms washed with a shower gel lacking the Vitamin E and acetate precursor. The topical group has both forearms washed with the shower gel containing Vitamin E and Vitamin E acetate. This procedure is repeated each working day for a total of 9 working days for the topical and dietary group.

15

On day 9, immediately after the final wash and Vitamin E tablet administration, samples of skin are collected from each subject and analyzed for Vitamin E using the following procedures: A technician places a hollow glass cylinder (4.91 cm<sup>2</sup>) on the skin surface and pipettes 1 ml of ethyl alcohol (dehydrated alcohol-200-Proof). The ethyl alcohol is allowed to contact the skin for 1 minute. After stirring with a glass rod, the extract is removed. This procedure is repeated for three more times to give a total of four extractions. The contents of the four extractions are pooled and analyzed for Vitamin E and Vitamin E Acetate.

20

25

#### B. Results

The results demonstrate that the skin shows substantially more Vitamin E deposits from a topical administration of vitamin than oral administration of a Vitamin E

tablet of 400 I.U. (13 times more than recommended dietary intake), as shown in the Table below:

Table 7

| <u>Composition</u> | <u>Vitamin E Picomoles/cm<sup>2</sup> Skin</u><br><u>± standard error</u> |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Untreated          | 10 ± 1                                                                    |
| Topical            | 267 ± 8                                                                   |
| Dietary            | 78 ± 11                                                                   |

5

This data clearly show how appropriate topical skin treatment is actually more effective in providing significant levels of antioxidant in the skin in comparison to classical oral system delivery of vitamins.

10

In summation, the three effects observed here are unusual. The long-lasting effect of the topical composition, at least 6 hours, desirably at 15 hours, and even more desirably 24 hours or more, the ability of predeposited antioxidant vitamin to inhibit at least about 30 percent of LPO, desirably at least about 40 or 50% of LPO generated after an insult to the skin, and the ability of topical composition to provide a higher level of

15

vitamin on skin than oral ingestion of vitamin provides, even at very high levels of oral ingestion, are indeed noteworthy.

20

CLAIMS

1. A topical composition suitable for application to skin comprising an amount of antioxidant active vitamin and vitamin precursor sufficient to bring about an effect  
5 selected from the group consisting of
  - a. a level of vitamin on the skin significantly above the amount of vitamin on vitamin untreated skin for a period of at least fifteen hours after application of the said vitamin containing composition,
  - 10 b. a reduction of lipid peroxide levels brought about by an insult to the skin wherein the skin is treated with the said vitamin containing composition prior to said insult,
  - c. a level of skin vitamin which is significantly above the level of skin vitamin brought about by oral ingestion of the vitamin, or
  - d. a combination of any of a, b, or c.
- 15 2. The composition in accordance with claim 1 wherein the vitamin is Vitamin E and the precursor is an ester of Vitamin E, the ester having an alkyl group of one to twenty carbon atoms.
- 20 3. The composition in accordance with claim 2 wherein the precursor is Vitamin E acetate.
4. The composition in accordance with claim 1 wherein the composition is a rinse off composition.
- 25 5. The composition in accordance with claim 1 wherein the composition additionally has a skin cleansing effective amount of a surfactant or mixture thereof.

6. The composition in accordance with claim 5 wherein the composition is a solid.
7. The composition in accordance with claim 5 wherein the composition is a liquid.
- 5 8. The composition in accordance with claim 7 wherein the liquid is a gel.
9. The composition in accordance with claim 2 wherein the composition is a rinse off composition.
- 10 10. The composition in accordance with claim 9 wherein the composition additionally has a skin cleansing effective amount of a surfactant or mixture thereof.
11. The composition in accordance with claim 10 wherein the composition is a solid.
- 15 12. The composition in accordance with claim 10 wherein the composition is a liquid
13. The composition in accordance with claim 12 wherein the liquid is a gel.
14. The composition in accordance with claim 9 wherein the precursor is Vitamin E
- 20 acetate.
15. The composition in accordance with claim 10 wherein the precursor is Vitamin E acetate.
- 25 16. The composition in accordance with claim 11 wherein the precursor is Vitamin E acetate.

17. The composition in accordance with claim 12 wherein the precursor is Vitamin E acetate.
18. The composition in accordance with claim 13 wherein the precursor is Vitamin E acetate.
19. The composition in accordance with claim 2 wherein the insult of b is exposure to ozone.
20. A process which comprises applying the composition of claim 1 to skin.
21. The composition in accordance with claim 1 wherein the composition has a stabilizing effective amount of a cationic polymer.
22. The use of a composition of claim 1 to bring about the effects enumerated in claim 1.
23. A topical composition suitable for application to skin comprising an amount of antioxidant active vitamin and vitamin precursor sufficient to bring about an effect selected from the group consisting of
- a. a level of vitamin on the skin significantly above the amount of vitamin on vitamin untreated skin for a period of at least six hours after application of the said vitamin containing composition,
  - b. a reduction of lipid peroxide levels brought about by an insult to the skin wherein the skin is treated with the said vitamin containing composition prior to said insult,
  - c. a level of skin vitamin which is significantly above the level of skin vitamin brought about by oral ingestion of the vitamin, or
  - d. a combination of any of a, b, or c.

## (12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
11 October 2001 (11.10.2001)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 01/74328 A3

- (51) International Patent Classification<sup>7</sup>: A61K 7/48 (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (21) International Application Number: PCT/US01/09864
- (22) International Filing Date: 27 March 2001 (27.03.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
09/542,480 3 April 2000 (03.04.2000) US
- (71) Applicant: COLGATE-PALMOLIVE COMPANY  
[US/US]; 300 Park Avenue, New York, NY 10022 (US).
- (72) Inventors: NABI, Zeenat, F.; 58 Kinglet Drive, Cranbury, NJ 08512 (US). POLEFKA, Thomas, Gregory; 79 Ellison Road, Somerset, NJ 08873 (US). SOLIMAN, Nadia; 53 Racetrack Road, East Brunswick, NJ 08816 (US). TAVAKKOL, Amir; 40 E. Shore Road, Mountain Lakes, NJ 07846 (US).
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:  
— with international search report
- (88) Date of publication of the international search report:  
4 April 2002
- (74) Agent: BARANCIK, Martin, B.; Colgate-Palmolive Company, 909 River Road, P.O. Box 1343, Piscataway, NJ 08855-1343 (US).
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: TOPICAL ANTIOXIDANT VITAMIN COMPOSITION FOR SKIN CARE

(57) Abstract: A topical composition suitable for application to skin comprising an amount of antioxidant action vitamin and vitamin precursor sufficient to bring about an effect selected from the group consisting of a level of vitamin on the skin significantly above the amount of vitamin on normal vitamin untreated skin for a period of treating four hours after application of the said vitamin containing composition, a reduction of lipid peroxide levels brought about by an insult to the skin wherein the skin is treated with the said vitamin containing composition prior to said insult, a level of skin vitamin which is significantly above the level of vitamin on the skin brought about by oral ingestion of the vitamin, or a combination of any of a, b, or c.

WO 01/74328 A3

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                 | Relevant to claim No.                 |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| X          | FR 2 700 954 A (EVE INTERNATIONAL S.A.)<br>5 August 1994 (1994-08-05)<br><br>claims 1-4; example 1<br>page 2, line 24 - line 29                                                    | 1-5,7,9,<br>10,12,<br>14,15,<br>17,23 |
| X          | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN<br>vol. 10, no. 339 (C-385) '2395!,<br>15 November 1986 (1986-11-15)<br>& JP 61 143311 A (POLA CHEM. IND. INC.),<br>1 July 1986 (1986-07-01)<br>abstract | 1-3,20,<br>23                         |
| X          | US 5 593 682 A (PAPAS ET AL.)<br>14 January 1997 (1997-01-14)<br>column 2, line 10 - line 42<br>example 3                                                                          | 1,20,23                               |
|            | -/-                                                                                                                                                                                |                                       |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 October 2001

Date of mailing of the international search report

19/10/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alvarez Alvarez, C

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                        |                                          |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Category *                                           | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                     | Relevant to claim No                     |
| X                                                    | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN<br>vol. 12, no. 5 (C-467) '2852!,<br>8 January 1988 (1988-01-08)<br>& JP 62 164609 A (KANEBO LTD.),<br>21 July 1987 (1987-07-21)<br>abstract | 1-3,20,<br>23                            |
| X                                                    | EP 0 964 047 A (JOHNSON & JOHNSON CONSUMER<br>COMPANIES, INC.)<br>15 December 1999 (1999-12-15)<br>abstract, paragraphs 15-17,19,26<br>example 1                       | 1,4,6,<br>20,22,23                       |
| X                                                    | EP 0 353 161 A (L'OREAL)<br>31 January 1990 (1990-01-31)<br>page 4, line 40 -page 6, line 14<br>claims 1,2                                                             | 1,20,22,<br>23                           |
| X                                                    | EP 0 343 694 A (ROSHDY)<br>29 November 1989 (1989-11-29)<br>abstract; example 102                                                                                      | 1,20,22,<br>23                           |
| X                                                    | DE 296 07 273 U (BRAUN)<br>20 June 1996 (1996-06-20)<br>claim 1                                                                                                        | 1,20,22,<br>23                           |
| X,P                                                  | WO 00 25739 A (COLGATE-PALMOLIVE COMPANY)<br>11 May 2000 (2000-05-11)<br><br>claims 1-3,15-19<br>page 7, line 6 - line 25<br>page 9, line 15<br>example 1              | 1-5,7,9,<br>10,12,<br>14,15,<br>17,20-23 |
| X,P                                                  | WO 00 25738 A (COLGATE-PALMOLIVE COMPANY)<br>11 May 2000 (2000-05-11)<br><br>page 12, line 18 - line 23                                                                | 1-5,7,9,<br>10,12,<br>14,15,<br>17,20-23 |

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 1-23 relate to antioxidant vitamin compositions defined by reference to a desirable property, namely that the amounts of vitamin compounds in the compositions should be sufficient to bring about one of the four effects mentioned in claims 1 and 23.

An attempt is made to define the compositions by reference to a result to be achieved. This fact leads to a lack of clarity such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible.

The claims cover all antioxidant vitamin compositions having any of these properties, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure (Article 5 PCT) for only a very limited number of such compositions, namely compositions based on vitamins A, C or E and their derivatives disclosed in page 3 lines 10-25. The amounts of vitamin compounds necessary to obtain the desired effects in the compositions are disclosed in the description, page 4, lines 1-15.

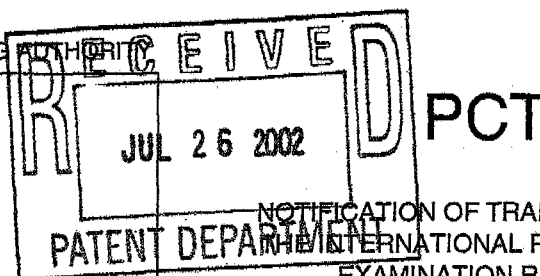
Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely antioxidant vitamin compositions where the vitamin compounds are described in page 3 lines 10-25 and where the quantity of vitamin compounds lay in the ranges and proportions described in page 4, lines 1-15.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)                                                                                                                                                                                                                                                          | Publication<br>date                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------|---|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FR 2700954                                | A | 05-08-1994          | FR 2700954 A1                                                                                                                                                                                                                                                                       | 05-08-1994                                                                                                                                                                                                                                 |
| JP 61143311                               | A | 01-07-1986          | NONE                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                            |
| US 5593682                                | A | 14-01-1997          | NONE                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                            |
| JP 62164609                               | A | 21-07-1987          | JP 1944537 C<br>JP 6078223 B                                                                                                                                                                                                                                                        | 23-06-1995<br>05-10-1994                                                                                                                                                                                                                   |
| EP 964047                                 | A | 15-12-1999          | AU 3233899 A<br>BR 9901760 A<br>CN 1243870 A<br>EP 0964047 A1                                                                                                                                                                                                                       | 09-12-1999<br>30-05-2000<br>09-02-2000<br>15-12-1999                                                                                                                                                                                       |
| EP 353161                                 | A | 31-01-1990          | FR 2634779 A1<br>DE 68916874 D1<br>DE 68916874 T2<br>DE 353161 T1<br>EP 0353161 A1<br>ES 2015246 T3<br>JP 1979445 C<br>JP 2099583 A<br>JP 7005887 B<br>US 5114716 A                                                                                                                 | 02-02-1990<br>25-08-1994<br>12-01-1995<br>06-09-1990<br>31-01-1990<br>16-10-1994<br>17-10-1995<br>11-04-1990<br>25-01-1995<br>19-05-1992                                                                                                   |
| EP 343694                                 | A | 29-11-1989          | DE 3410641 A1<br>DE 3441711 A1<br>DE 3504695 A1<br>AT 55905 T<br>AT 82684 T<br>CA 1257200 A1<br>DE 3507791 A1<br>DE 3522572 A1<br>DE 3579343 D1<br>DE 3586859 D1<br>EP 0158090 A1<br>EP 0343694 A2<br>US 4938960 A<br>US 5652261 A<br>US 5786384 A<br>US 5541220 A<br>JP 61040210 A | 24-10-1985<br>15-05-1986<br>14-08-1986<br>15-09-1990<br>15-12-1992<br>11-07-1989<br>26-09-1985<br>02-01-1987<br>04-10-1990<br>07-01-1993<br>16-10-1985<br>29-11-1989<br>03-07-1990<br>29-07-1997<br>28-07-1998<br>30-07-1996<br>26-02-1986 |
| DE 29607273                               | U | 20-06-1996          | DE 29607273 U1                                                                                                                                                                                                                                                                      | 20-06-1996                                                                                                                                                                                                                                 |
| WO 0025739                                | A | 11-05-2000          | US 6136330 A<br>AU 1238100 A<br>BR 9914964 A<br>EP 1124533 A1<br>WO 0025739 A1                                                                                                                                                                                                      | 24-10-2000<br>22-05-2000<br>10-07-2001<br>22-08-2001<br>11-05-2000                                                                                                                                                                         |
| WO 0025738                                | A | 11-05-2000          | AU 1201900 A<br>BR 9914919 A<br>EP 1124532 A1<br>WO 0025738 A1                                                                                                                                                                                                                      | 22-05-2000<br>10-07-2001<br>22-08-2001<br>11-05-2000                                                                                                                                                                                       |

89-073  
24

From the  
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY



To:

Barancik, Martin, B.  
COLGATE-PALMOLIVE COMPANY  
909 River Road  
P.O.Box 1343  
Piscataway, New Jersey 08855-1343  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF  
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT  
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing  
(day/month/year) 22.07.2002

Applicant's or agent's file reference  
6442-00

**IMPORTANT NOTIFICATION**

International application No.  
PCT/US01/09864

International filing date (day/month/year)  
27/03/2001

Priority date (day/month/year)  
03/04/2000

Applicant  
COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

**4. REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27(5), 33(5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office  
D-80298 Munich  
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d  
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized officer

MORANCHO, N

Tel. +49 89 2399-2718



## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                          |                                                                                                                               |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Applicant's or agent's file reference<br>6442-00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                          | <b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) |  |
| International application No.<br>PCT/US01/09864                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | International filing date (day/month/year)<br>27/03/2001 | Priority date (day/month/year)<br>03/04/2000                                                                                  |  |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>A61K7/48                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                          |                                                                                                                               |  |
| Applicant<br>COLGATE-PALMOLIVE COMPANY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                          |                                                                                                                               |  |
| <p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of sheets.</p>                                                                                                                                                                                                                    |                                                          |                                                                                                                               |  |
| <p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</li> <li>II <input type="checkbox"/> Priority</li> <li>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</li> <li>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</li> <li>V <input type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</li> <li>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</li> <li>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</li> <li>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</li> </ul> |                                                          |                                                                                                                               |  |
| Date of submission of the demand<br><br>31/10/2001                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                          | Date of completion of this report<br><br>22.07.2002                                                                           |  |
| Name and mailing address of the international preliminary examining authority:<br> European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d<br>Fax: +49 89 2399 - 4465                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                          | Authorized officer<br><br>Vayssié, S<br><br>Telephone No. +49 89 2399 8635                                                    |  |



**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US01/09864

**I. Basis of the report**

1. With regard to the **elements** of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

**Description, pages:**

1-26 as originally filed

**Claims, No.:**

1-23 as originally filed

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).  
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).  
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.  
☐ filed together with the international application in computer readable form.  
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.  
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.  
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.  
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:  
☐ the claims, Nos.:  
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):



29

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT  
SEPARATE SHEET**

---

International application No. PCT/US01/09864

**Section III**

The position adopted by the International Searching Authority with regard to the unsearched subject-matter on Form PCT/ISA/210 is confirmed by the International Examining Authority.

Product Claims 1 and 23 attempt to define the invention by a result to be achieved (effects a-d) and not by the technical features (concentration and nature of vitamins, etc...) providing this result (see PCT-Guidelines C-III, 4.7), which is contrary to Rule 6.3(a) PCT.

Indeed, according to Rule 6.3(a) PCT, the claims shall define the matter for which protection is sought in terms of the technical features of the invention. This is not considered to be fulfilled in the present case, as the invention is defined in terms of "extrinsic features" relating to the "future" (or way of using) of the invention (level of vitamins on the skin after 15/6 hours). This is dependent on individual skin absorption, thickness of application layer etc... The clarity requirement following from Article 6 PCT taken in combination with Rule 6.3(a) is therefore not met.

Further, the present application with "desideratum" claims is objectionable for lack of support and disclosure, the objection being that the applicant, whilst claiming all ways of achieving the result has provided support and disclosure within the meaning of Articles 5 and 6 PCT for only one way (or for a small number of ways). Such a claim is not supported over its whole breadth, and it is not disclosed over its whole breadth. The terms of any claim should be commensurate with the contribution to the art.

No International Preliminary Examination will be carried out in respect of subject-matter which is not covered by the search report (see Rule 66.1(e) PCT).

## COMPOSICIÓN Y USO

### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las vitaminas son una bien conocida significativa porción de una dieta de una persona. Su importancia en la nutrición se ha conocido durante muchos años. Es únicamente reciente relativamente que su papel en el(los) mecanismo(s) de defensa del cuerpo contra varios ataques, particularmente reacciones de oxidación, se ha vuelto más apreciado. Su papel como un antioxidante protector, particularmente la Vitamina E, se ha vuelto ahora más entendido. Las vitaminas en general se han divulgado ampliamente como ingredientes opcionales en el cuidado de la piel y en las composiciones para el cuidado de la piel. Sin embargo, obtener significativa deposición de vitaminas, particularmente Vitamina E, en la piel humana ha sido difícil hasta ahora. Esto puede ser debido al hecho de que la combinación de solubilización para obtener una composición estable y posteriormente depositar vitaminas en la piel es potencialmente contradictoria. Adicionalmente se considera que la Vitamina E, en sí misma, es inestable. Sin apropiada deposición en la piel de la vitamina, no ha sido hasta la fecha posible medir dichos parámetros como la duración de las vitaminas depositadas en la piel, el valor de las vitaminas depositadas en la piel con respecto a la neutralización de oxidantes en la piel, y la deposición de vitaminas a partir de una composición tópica a la piel, particularmente una composición de limpieza de la piel de retiro por enjuague, en comparación con los niveles de vitamina E que ocurren a partir de las vitaminas administradas oralmente.

Se ha encontrado ahora que una composición que contiene tanto Vitamina E como precursor de Vitamina E, tal como acetato de Vitamina

30  
12

E, deposita cantidades relativamente grandes de Vitamina E en la piel y mantiene cantidades significativas de Vitamina E en la piel durante por lo menos quince horas y hasta veinticuatro (24) horas, o aún más, después de enjuagar la composición. Adicionalmente, la presencia de Vitamina E a través de dicha deposición en la piel lleva a un descenso en los valores de peróxido de lípidos cuando la piel se expone a un ataque que resulta en la elevación de los valores de peróxidos de lípidos proporcionando así un beneficio para la piel. Aun adicionalmente, el uso de aplicación tópica de vitaminas, particularmente Vitamina E, a la piel resulta en un significativamente mayor nivel de piel de vitaminas comparado con el nivel de vitamina logrado por la ingestión oral de dicha vitamina.

### RESUMEN DE LA INVENCION

Una composición tópica adecuada para aplicación a la piel que comprende una cantidad activa antioxidante de vitamina y precursor de vitamina suficiente para brindar un efecto seleccionado del grupo que consiste de

- a. un nivel de vitamina en la piel significativamente por encima de la cantidad de vitamina en la piel no tratada con vitamina durante un periodo de por lo menos alrededor de quince horas después de la aplicación de la dicha vitamina que contiene la composición tópica,
- b. una reducción de los niveles de peróxido de lípidos llevados por un ataque a la piel donde la piel es tratada con dicha composición que contiene vitamina antes de dicho ataque,
- c. un nivel de vitamina para la piel que está significativamente por encima del nivel de vitamina para la piel proporcionada por la ingestión oral de la vitamina, o
- d. una combinación de cualquiera de a, b, o c.

Varios aspectos dentro del alcance de la invención son la combinación de la Vitamina E y el precursor de Vitamina E, particularmente ésteres de Vitamina E tales como metil éster, en la composición; el uso de un sólido o líquido, incluyendo gel, composición que es una composición de enjuague en oposición a una composición dejada sobre, tal como una loción, crema o ungüento; la combinación de la composición inventiva con un nivel efectivo de tensioactivo limpiador de la piel; el uso de bastante bajos niveles de vitamina y precursor de vitamina para obtener los efectos que se observan, la elevación de los niveles de peróxido de lípidos en la piel a través de los ataques ambientales tales como la exposición al ozono y otros oxidantes conocidos tales como peróxidos, por ejemplo hidroperóxido de cumeno, que pueden por lo menos superarse parcialmente mediante efectivos niveles de vitamina previamente depositada, obteniendo un mayor nivel de la piel de vitamina a través de la deposición tópica que ocurre a través de la ingestión de vitamina, dicha ingestión oral a un nivel que es treinta veces el recomendado de dosificación de vitamina de dieta diaria.

Un adicional efecto deseable de la invención es la composición que comprende adicionalmente una cantidad efectiva estabilizadora de la composición de un polímero catiónico.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los efectos observados de la deposición de vitamina en la piel a partir de esta invención son significativos. Las vitaminas, las cuales se emplean, son las usualmente asociadas con actividad antioxidante, por ejemplo Vitamina A, C, y E; particularmente Vitamina E. También presente en la composición tópica está un precursor de la vitamina. Un precursor de la vitamina es un material convertido a la respectiva

32

vitamina cuando el precursor es contactado con la piel. Más de una vitamina, una vitamina y un precursor, o precursor pueden estar presentes en la composición. Ejemplos de precursores son ésteres de Vitaminas A y E, tales como ésteres que tienen uno hasta alrededor de veinte átomos de carbono. Ejemplos de ésteres efectivos son aquellos que tienen alrededor de 1 hasta alrededor de 20 átomos de carbono, por ejemplo, el metil, propil, hexil, decil, lauril, palmitil y behenil éster de la vitamina tal como metil éster de Vitamina E o el palmitato éster de Vitamina A. De la actual vitamina se prefiere el compuesto alfa tocoferol como Vitamina E. Similares precursores se pueden usar para la Vitamina C. El retinil palmitato es el precursor preferido para la Vitamina A. El metil éster de Vitamina E (acetato de Vitamina E) es el precursor preferido para la Vitamina E. El hecho de que el precursor de Vitamina E es tan efectivo en las composiciones es sorprendente debido a que es inactivo por sí mismo y puede convertirse a Vitamina E para actividad antioxidante. Sin embargo, un artículo reciente indica que la piel no tiene el(los) apropiado(s) sistema(s) para convertir el éster de Vitamina E, particularmente metil éster a Vitamina E: Alberts y otros, Nutrición y Cáncer 1996, páginas 193 a 201.

La cantidad de vitamina y precursor de vitamina en las composiciones es aquella cantidad suficiente para llevar a cabo por lo menos uno de los efectos a, b, y c enumerados arriba. Generalmente la cantidad de vitamina es un mínimo de alrededor de 0,005% en peso de la composición, deseablemente un mínimo de alrededor de 0,01, 0,05, o 0,1 % en peso de la composición. La máxima cantidad de Vitamina está determinada en alguna medida por la estabilidad de la composición en la cual reside. Generalmente no más de alrededor de 3% en peso de la composición se usa deseablemente, más deseablemente no más de alrededor de 2,1 o 0,5% en peso. Con respecto al precursor de vitamina,

generalmente un mínimo de alrededor de 0,002% en peso de la composición se usa, deseablemente un mínimo de alrededor de 0,04, 0,02, o 0,03% en peso de la composición. El máximo de precursor de vitamina se determina en alguna medida por la estabilidad de la composición en la cual reside. Generalmente, no más de alrededor de 9% en peso de la composición se usa deseablemente, más deseablemente no más de alrededor de 6,3 o 1,5% en peso.

Una relación de % en peso de vitamina a precursor de vitamina, particularmente Vitamina E, es de desde alrededor de 1 hasta alrededor de 3 hasta alrededor de 3 a alrededor de 1.

En este sistema de la invención, el polímero catiónico ayuda en la estabilización del sistema. Sin el polímero catiónico las vitaminas en un sistema sustancialmente acuoso, la Preparación 1 de abajo pero sin agente catiónico se eleva a la parte superior del líquido como una masa visible. Con la deposición del agente catiónico se obtiene la Preparación 1 como una masa visualmente homogénea.

Los polímeros catiónicos son esa clase genérica de materiales, que proporcionan generalmente una sensación positiva de la piel a la piel durante la aplicación limpiadora, enjuague y posteriormente.

Los polímeros catiónicos incluyen pero no están limitados a los siguientes grupos:

- (I) polisacáridos catiónicos;
- (II) copolímeros catiónicos de sacáridos monómeros catiónicos sintéticos, y
- (III) polímeros sintéticos seleccionados a partir del grupo que consiste de:

- (a) iminas de polialquilenos catiónicos
- (b) iminas de polialquilenos etoxi catiónicos
- (c) poli[N-[3-(dimetilamonio)propil]-N'[3-(etilenoxi-etileno dimetilamonio)propil]urea dicloruro] catiónico
- (d) en general un polímero que tiene un amonio cuaternario o ión de amonio sustituido.

La clase de polisacáridos catiónicos comprende aquellos polímeros basados en 5 o 6 azúcares de carbono y derivados, que se han hecho catiónicos injertando las fracciones catiónicas en el esqueleto de polisacáridos. Pueden estar compuestas de un tipo de azúcar o de más de un tipo, es decir, copolímeros de los derivados de arriba y materiales catiónicos. Los monómeros pueden estar en arreglos geométricos de cadena recta o ramificada. Los polímeros de polisacáridos catiónicos incluyen los siguientes: celulosas catiónicas e hidroxietilcelulosas; almidones catiónicos y almidones hidroxialquil; polímeros catiónicos basados en monómeros de arabinosa tales como aquellos que pueden derivarse de gomas vegetales de arabinosa; polímeros catiónicos derivados de polímeros de xilosa encontrados en materiales tales como madera, paja, cáscara de la semilla del algodón, y zuros del maíz; polímeros catiónicos derivados de polímeros de fucosa encontrados como un componente de las paredes de las células en las malezas marinas; polímeros catiónicos derivados de polímeros de fructosa tal como inulina encontrada en algunas plantas; polímeros catiónicos basados en azúcares que contienen ácidos tales como ácido galacturónico, ácido glucurónico; polímeros catiónicos basados en azúcares de amina tales como galactosamina y glucosamina; polímeros catiónicos basados en polialcoholes de un anillo de 5 y 6 miembros; polímeros catiónicos basados en monómeros de galactosa que ocurren en gomas de plantas y mucílagos; polímeros catiónicos basados en monómeros de manosa tales

35

como aquellos encontrados en plantas, levaduras, y algas rojas; polímero catiónicos basados en copolímero de galactomannan conocido como goma guar obtenida del endosperma del grano guar.

Ejemplos específicos de miembros de la clase de polisacáridos catiónicos incluyen la hidroxietil celulosa catiónica JR 400 elaborada por Union Carbide Corporation; los almidones catiónicos Stalok® 100, 200, 300, y 400 elaborados por Staley, Inc.; los galactomannanes catiónicos basados en goma guar de la serie de Galactasol 800 de Henkel, Inc. y la Serie Jaguar de Celanese Corporation.

Los copolímeros catiónicos de sacáridos y monómeros sintéticos útiles en la presente invención comprenden aquellos que contienen los siguientes sacáridos: glucosa, galactosa, manosa, arabinosa, xilosa, fucosa, fructosa, glucosamina, galactosamina, ácido glucurónico, ácido galacturónico, y poli-alcoholes de anillo de 5 o 6 miembros. También están incluidos los derivados de hidroximetil, hidroxietil e hidroxipropil de los anteriores azúcares. Cuando los sacáridos están enlazados el uno al otro en los copolímeros, pueden estar unidos vía cualquiera de varios arreglos, tal como 1,4- $\alpha$ ; 1,4- $\beta$ ; 1,3- $\alpha$ ; 1,3- $\beta$  y enlaces 1,6. Los monómeros catiónicos sintéticos para uso en estos copolímeros pueden incluir dimetildialilamonio cloruro, dimetilaminoetilmetilacrilato, dietildialilamonio cloruro, NN-dialil, N-N-di-alquil amonio haluros, y similares. Un polímero catiónico preferido es Polyquaternium 7 preparado con monómeros dimetildialilamonio cloruro y acrilamida.

Ejemplos de miembros de la clase de copolímeros de sacáridos y monómeros catiónicos sintéticos incluyen aquellos compuestos de derivados de celulosa (por ejemplo, hidroxietil celulosa) y N,N-dialil, N-N-dialquil amonio cloruro disponible en National Starch Corporation.

36

bajo el nombre comercial Celquat.

Adicionales polímeros catiónicos sintéticos útiles en la presente invención son las iminas de polialquileno catiónicas, las iminas de etoxi-polialquileno, y  $\text{poli}\{\text{N}-[3-(\text{dimetilamonio})\text{-propil}]\text{-N}'-[3-(\text{etilenoxi-etileno dimetilamoniumo})\text{propil}]\text{urea dicloruro}\}$  el último de los cuales es disponible en Miranol Chemical Company, Inc. bajo la marca de Miranol A-15, CAS Reg. No. 68555-336-2. Preferidos agentes de acondicionamiento de la piel poliméricos catiónicos de la presente invención son aquellos polisacáridos catiónicos de la clase de goma guar catiónica con pesos moleculares de 1 000 a 3 000 000. Pesos moleculares más preferidos son de desde 2 500 a 350 000. Estos polímeros tienen un esqueleto de polisacáridos que compuesto de unidades de galactomannan y un grado de sustitución catiónica que varía dentro del rango de desde alrededor de 0,04 por unidad de glucosa anhidra con respecto a alrededor de 0,80 por unidad de glucosa anhidra con el grupo catiónico sustituyente siendo el aducto de 2,3-epoxi-propil-trimetil amonio cloruro con respecto al esqueleto natural de polisacáridos. Los ejemplos son el JAGUAR C-14-S, C-15 y C-17 vendidos por Celanese Corporation, cuyos reportes de literatura comercial tienen 1% de viscosidades de desde 125 mPa.s a alrededor de  $3\,500 \pm 500$  mPa.s.

Aún adicionales ejemplos de polímeros catiónicos incluyen los materiales polimerizados tales como algunas sales de amonio cuaternario, copolímeros de varios materiales tales como hidroxietil celulosa y dialquil dimetil amonio cloruro, acrilamida y beta metacriloxietil trimetil amonio metosulfato, la sal de amonio cuaternario de metil y estearil dimetilaminoetil metacrilato cuaternizado con dimetil sulfato, polímero de amonio cuaternario formado mediante la reacción de dietil sulfato, un copolímero de vinilpirrolidona y dimetil aminoetil metacrilato, guar

cuaternizados y gomas guar y similares. Ejemplos de polímeros catiónicos que pueden usarse para hacer los complejos de esta invención incluyen, como se divulga en el Diccionario de Ingredientes Cosméticos Internacional CTFA (Cuarta Edición, 1991, páginas 461-464); Poliquaternium -1, -2, -4 (un copolímero de hidroxietilcelulosa y dialil dimetil amonio cloruro), -5 (el copolímero de acrilamida y beta-metacrililoxietil trimetil amonio metosulfato), -6 (un polímero de dimetil dialil amonio cloruro), -7 (monómeros de la sal polimérica de amonio cuaternario de acrilamida y dimetil dialil amonio cloruro), -8 (la sal polimérica de amonio cuaternario de metil y estearil dimetilaminoetil metacrilato cuaternizado con dimetil sulfato), -9 (la sal polimérica de amonio cuaternario de polidimetilaminoetil metacrilato cuaternizado con metil bromuro), -10 (una sal polimérica de amonio cuaternario de hidroxietil celulosa reaccionada con un trimetil epóxido sustituido con amonio), -11 (un polímero de amonio cuaternario formado mediante la reacción de dietil sulfato y un copolímero de vinilpirrolidona y dimetil aminoetimetacrilato), -12 (una sal polimérica de amonio cuaternario preparada mediante la reacción de copolímero de etil metacrilato/abietil metacrilato/dietilaminoetil metacrilato con dimetil sulfato), -13 (una sal polimérica de amonio cuaternario preparada mediante la reacción de copolímero de etil metacrilato/oleil metacrilato/dietilaminoetil metacrilato con dimetil sulfato), -14, -15 (el copolímero de acrilamida y betametacrililoxietil trimetil amonio cloruro), -16 (una sal polimérica de amonio cuaternario formada a partir de metilvinilimidazolium cloruro y vinilpirrolidona), 17, -18, -19 (sal de amonio cuaternario polimérica preparada mediante la reacción de alcohol de polivinilo con 2,3-epóxi-propilamina), -20 (la sal polimérica de amonio cuaternario preparada mediante la reacción de polivinil octadecil éter con 2,3-epoxi-propilamina), -22, -24 una sal polimérica de amonio cuaternario de hidroxietil celulosa reaccionada con un epóxido lauril dimetil amonio

sustituido), -27 (el copolímero de bloque formado mediante la reacción de Poliquaternium-2 (q.v.) con Poliquaternium-17 (q.v.)), -28, -29 (es Chitosan (qv.) que ha sido reaccionado con óxido de propileno y cuaternizado con epíclorohidrina), y -30.

Generalmente el agente catiónico de deposición está a un mínimo de alrededor de 0,01, más deseablemente un mínimo de alrededor de 0,03, 0,1 o 0,2% en peso de la composición. La máxima cantidad del agente catiónico se determina generalmente por sus efectos en la viscosidad, pegajosidad y percepciones sensoriales generales del usuario de la composición. Generalmente, no más de alrededor de 2% en peso, deseablemente no más de alrededor de 1,5, 1 o 0,8% en peso de la composición necesita emplearse como un agente catiónico de deposición

Cualquier composición, que pueda ser aplicada tópicamente a la piel, puede emplearse en esta invención. Ejemplos de dichas composiciones incluyen sólidos tales como barras de jabón, barras combinadas, y barras detergentes sintéticas, y líquidos incluyendo geles tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, lociones, cremas, ungüentos, alivios, y similares. Sorpresivamente, se obtienen efectos de la composición enjuagando las composiciones tales como sólidos (barras) y líquidos, incluyendo geles tales como geles de limpiadoras faciales y de manos, geles de enjuague limpiadores corporales, y similares. Dichas composiciones limpiadoras están caracterizadas porque tienen una cantidad limpiadora efectiva de por lo menos un tensioactivo presente en la composición. El tensioactivo puede ser aniónico, no iónico, anfotérico, o catiónico, preferiblemente aniónico. Jabón, un alquil o alquenil de cadena larga, sal de ácido carboxílico ramificado o normal tal como sodio, potasio, amonio o sal de amonio sustituido pueden estar presentes en la composición como un ejemplo de tensioactivo aniónico. Ejemplos

de alquil o alquénil de cadena larga son desde alrededor de 8 a alrededor de 22 átomos de carbono en longitud, específicamente alrededor de 10 a alrededor de 20 átomos de carbono en longitud, más específicamente alquil y más específicamente normal, o normal con poca ramificación. Pequeñas cantidades de unión(es) olefínica(s) puede(n) estar presente(s) en las secciones predominantemente alquil, particularmente si la fuente del grupo "alquil" se obtiene de un producto natural tal como cebo, aceite de coco, y similares. Debido a su potencial dureza el jabón no es un tensioactivo preferido y puede omitirse de la composición a menos que se emplee una barra que contiene jabón o que se empleen correcciones que incrementen la suavidad.

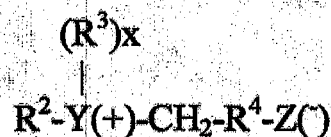
Otros tensioactivos pueden estar presentes en la composición igualmente. Ejemplos de dichos tensioactivos son los tensioactivos aniónicos, anfotéricos, no iónicos y catiónicos. Ejemplos de tensioactivos aniónicos incluyen pero no están limitados a jabones, sulfatos de alquil, sarcosinatos de acilo aniónico, tauratos de metil acilo, N-acilo glutamatos, acilo isetionatos, alquil sulfosuccinatos, ésteres de alquil fosfato, ésteres etoxilados de alquil fosfato, trideceth sulfatos, condensados de proteína, mezclas de sulfatos de alquil etoxilados y similares.

Cadenas de alquil para estos tensioactivos son  $C_8$ - $C_{22}$ , preferiblemente  $C_{10}$ - $C_{18}$ , más preferiblemente  $C_{12}$ - $C_{14}$ .

Los tensioactivos aniónicos no jabones pueden ejemplificarse mediante sales de metal alcalino de sulfato orgánico que tienen en su estructura molecular un radical alquil que contiene desde alrededor de 8 hasta alrededor de 22 átomos de carbono y un radical de éster de ácido sulfónico o éster de ácido sulfinico (incluido en el término alquil está la

porción alquil de radicales superiores de acilo). Son preferidos los sulfatos alquil de sodio, amonio, potasio o trietanolamina, especialmente aquellos obtenidos sulfatando los alcoholes superiores ( $C_8-C_{18}$  átomos de carbono), sulfatos y sulfonatos de monoglicéridos de ácido graso de aceite de coco de sodio; sales de sodio o potasio de ésteres de ácido sulfinico del producto de la reacción de 1 mol de alcohol de superior ácido (por ejemplo, alcoholes de aceite de cebo o coco) y 1 a 12 moles de óxido de etileno; sales de sodio o potasio de sulfato de éter de óxido de etileno alquil fenol con 1 a 10 unidades de óxido de etileno por molécula y donde los radicales alquil contienen desde 8 a 12 átomos de carbono, sulfonatos de éter gliceril alquil de sodio; el producto de la reacción de ácidos grasos que tienen desde 10 a 22 átomos de carbono esterificados con ácido isetiónico y neutralizados con hidróxido de sodio; sales solubles en agua de los productos de condensación de ácidos grasos con sarcosina; y otros conocidos en el arte.

Los tensioactivos zwitteriónicos pueden ser ejemplificados por aquellos que pueden describirse ampliamente como derivados de compuestos de amonio cuaternario alifático, fosfonio, y sulfonio, donde los radicales alifáticos pueden ser de cadena recta o ramificada y donde uno de los sustituyentes alifáticos contiene desde alrededor de 8 a 18 átomos de carbono y uno contiene un grupo aniónico solubilizante de agua, por ejemplo, carboxi, sulfonato, sulfato, fosfato, o fosfonato. Una fórmula general para estos compuestos es:



donde  $R^2$  contiene un radical alquil, alquenil o hidroxil alquil de desde alrededor de 8 a alrededor de 18 átomos de carbono, desde 0 hasta alrededor de 10 fracciones de óxido de etileno y desde 0 a 1 fracción de

gliceril; Y se selecciona a partir del grupo que consiste de átomos de nitrógeno, fósforo, y azufre;  $R^3$  es un grupo alquil o monohidroxi alquil que contiene 1 a alrededor de 3 átomos de carbono; X es 1 cuando Y es un átomo de azufre y 2 cuando Y es un átomo de nitrógeno o fósforo,  $R^4$  es un alquileo o hidroxi alquileo de desde 0 hasta alrededor de 4 átomos de carbono y Z es un radical seleccionado a partir del grupo que consiste de grupos de carboxilato, sulfonato, sulfito, fosfonato, y fosfato.

Ejemplos incluyen. 4-[NN-di(2-hidroxietil)-N-octadecilamonio]-butano-1-carboxilato; 5-[S-3-hidroxi propil-S-hexadecilsulfonio]-3 hidroxipentano-1-sulfito; 3-[P,P-P-dietil-P 3,6,9 trioxatetradecil-fosfonio]-2-hidroxi propano-1-fosfato; 3-[NN-dipropil-N-3 dodecoxi-2-hidroxi propilamonio]-propano-1-fosfonato; 3-(N,N-di-metil-N-hexadecil-amonio) propano-1-sulfonato; 3-(NN-dimetil-Nhexadecilamonio)-2-hidroxi propano-1-sulfonato; 4-(N,N-di(2-hidroxietil)-N-(2 hidroxidodecil)amonio)-butano-1-carboxilato; 3-[S-etil-S-(3-dodecoxi-2-hidroxi-propil)sulfonio]-propano-1-fosfato; 3-(P,P-dimetil-P-dodecilfosfonio)-propano-1-fosfonato; y 5-[NN-di(3-hidroxi propil)-N-hexadecilamorio]-2-hidroxi-pentano-1-sulfato.

Ejemplos de tensioactivos anfotéricos que pueden usarse en las composiciones de la presente invención son aquellos que se describen ampliamente como derivados de aminas alifáticas secundarias y terciarias donde el radical alifático puede ser de cadena recta o ramificada y donde uno de los sustituyentes alifáticos contiene desde alrededor de 8 a alrededor de 18 átomos de carbono y uno contiene un grupo aniónico de solubilización de agua, por ejemplo, carboxi, sulfonato, sulfato, fosfato, o fosfonato. Ejemplos de compuestos que se encuentran dentro de esta definición son 3-dodecilaminopropionato de sodio, 3-dodecilamino-propano sulfonato de sodio, N-alquiltaurinos, tales como el preparado

reaccionando dodecilamino con isetionato de sodio de acuerdo con la enseñanza de la Patente U.S. No. 2,658,072, N-alkil ácidos aspárticos superiores, tal como aquellos producidos de acuerdo con la enseñanza de la Patente U.S. No. 2,438,091, y los productos vendidos bajo la marca "Miranol" y descritos en la Patente U.S. No. 2,528,378. Otros anfotéricos tales como betainas son también útiles en la presente composición.

Ejemplos de betainas útiles aquí incluyen las betainas de alkil superior tales como coco dimetil carboximetil betaina, lauril dimetil carboxi-metil-betaina, lauril dimetil alfa-carboxietil betaina, cetil dimetil carboximetil betaina, lauril bis-(2-hidroxietil)carboxi metil betaina, estearil bis-(2-hidroxipropil) carboximetil betaina, oleil dimetil gama-carboxipropil betaina, lauril bis-(2-hidroxipropil) alfa-carboxietil betaina, etc. Las sulfa-betainas pueden representarse por coco dimetil sulfa-propil betaina, estearil dimetil sulfa-propil betaina, amida betainas, amida sulfa-betainas, y similares.

Muchos tensioactivos catiónicos son conocidos en el arte. A modo de ejemplo, se pueden mencionar los siguientes:

- cloruro estearil dimetil-bencil amonio;
- cloruro dodecil trimetil amonio;
- nitrato nonil bencil etildimetil amonio;
- bromuro tetradecilpiridinio;
- cloruro laurilpiridinio;
- cloruro cetilpiridinio;
- cloruro laurilpiridinio;
- bromuro laurilisoquinolino;
- cloruro di-cebo (Hidrogenado) dimetil amonio;
- cloruro dilaurildimetil amonio; y
- cloruro estearalconio.

Tensioactivos catiónicos adicionales se divulgan en USP 4,303,543 ver columna 4, línea 58 y columna 5, líneas 1 a 42, incorporada aquí a modo de referencia. Ver además Diccionario De ingredientes Cosméticos CTFA, 4th Edición 1991, páginas 509 a 514 para varios tensioactivos catiónicos de alquilo de cadena larga; incorporados aquí a modo de referencia.

Los tensioactivos no iónicos pueden definirse ampliamente como compuestos producidos mediante la condensación de grupos de óxido de alquilenos (de naturaleza hidrofílica) con un compuesto orgánico hidrofóbico, el cual puede ser de naturaleza alifática o alquil aromática. Ejemplos de clases preferidas de tensioactivos no iónicos son:

1. Los condensados de óxido de polietileno de alquil fenoles, por ejemplo, los productos de condensación de alquil fenoles que tienen un grupo de alquil que contiene desde alrededor de 6 a 12 átomos de carbono en ya sea una configuración de cadena recta o cadena ramificada, con óxido de etileno, el dicho óxido de etileno que está presente en cantidades iguales a 10 a 60 moles de óxido de etileno por mol de alquil fenol. El sustituyente alquil en dichos compuestos puede derivarse de propileno polimerizado, diisobutileno, octano, o nonano, por ejemplo.

2. Aquellos derivados de la condensación de óxido de etileno con el producto resultante de la reacción de óxido de propileno y productos diamina etileno que pueden variar en composición dependiendo del balance entre los elementos hidrofóbicos e hidrofílicos lo cual se desea. Por ejemplo, los compuestos que contienen desde alrededor de 40% hasta alrededor de 80% de polioxietileno en peso y que tienen un peso molecular de desde alrededor de 5 000 hasta alrededor de 11 000 que resultan de la reacción de grupos de óxido de etileno con una

base hidrofóbica constituida del producto de reacción de diamina de etileno y exceso de óxido de propileno, dicha base que tiene un peso molecular del orden de 2 500 a 3 000, es satisfactoria.

3. El producto de condensación de alcoholes alifáticos que tienen desde 8 a 18 átomos de carbono, en configuración ya sea de cadena recta o cadena ramificada con óxido de etileno, por ejemplo un condensado de óxido de etileno alcohol de coco que tiene desde 10 a 30 moles de óxido de etileno por mol de alcohol de coco, la fracción de alcohol de coco que tiene desde 10 a 14 átomos de carbono. Otros productos de la condensación de óxido de etileno son los ésteres de ácidos grasos etoxilados de alcoholes polihídricos (por ejemplo, Tween 20-monolaurato de sorbitan (20) de polioxi-etileno).

4. Los óxidos de amina terciaria de cadena larga que corresponden a la siguiente fórmula general:



donde  $R^1$  contiene un radical alquil, alquenil o mono-hidroxi alquil de desde alrededor de 8 a alrededor de 18 átomos de carbono, de desde 0 hasta alrededor de 10 fracciones de óxido de etileno, y desde 0 a 1 fracción de glicerilo, y,  $R^2$  y  $R^3$  contienen desde 1 hasta alrededor de 3 átomos de carbono y desde 0 hasta alrededor de 1 grupo hidroxil, por ejemplo, radicales metil, etil, propil hidroxil etil, o hidroxil propil. La flecha en la fórmula es una representación convencional de un enlace semi-polar. Ejemplos de óxidos de amina adecuados para uso en esta invención incluyen óxido dimetildodecilamina, óxido oleil-di(2-hidroxietil) amina, óxido dimetildecilamina, óxido dimetiltetradecilamina, óxido 3,6,9 trioxaheptadecildietilamina, óxido di(2-hidroxietil)-tetradecilamina, óxido 2-dodecoxietildimetilamina, óxido 3-dodecoxi-2-hidroxipropildi(3-hidroxipropil)amina, óxido, dimetilhexadecilamina.

5. Óxidos de fosfina terciaria de cadena larga que

corresponden a la siguiente fórmula general:



donde R contiene un radical alquil, alquenil o monohidroxi alquil que varía dentro del rango de desde 8 a 20 átomos de carbono en longitud de cadena, desde 0 hasta alrededor de 10 fracciones de óxido de etileno y desde 0 a 1 fracción de gliceril y R' y R'' son cada uno grupos alquil o mono-hidroxi alquil que contienen desde 1 a 3 átomos de carbono. La flecha en la fórmula es una representación convencional de un enlace semi-polar. Ejemplos de adecuados óxidos de fosfina son: óxido dodecildimetilfosfina, óxido tetradecimietilfosfina, óxido 3,6,9-trioxa-octadecildimetilfosfina, óxido cetildimetilfosfina, óxido 3-dodecoxi-2-hidroxipropildi(2-hidroxi etil)fosfina, óxido estearildimetil fosfina, óxido cetiletil propilfosfina, óxido oleildietilfosfina, óxido dodecildietilfosfina, óxido tetradecildietilfosfina, óxido dodecildipropil-fosfina, óxido dodecildi(hidroxi metil)fosfina, óxido dodecil di(2-hidroxi etil)fosfina, óxido tetradecilmetil-2-hidroxipropilfosfina, óxido oleildimetilfosfina, óxido 2-hidroxi dodecildimetilfosfina.

6. Sulfóxidos dialquil de cadena larga que contienen un radical alquil de cadena corta o hidroxi alquil de 1 a alrededor de 3 átomos de carbono (usualmente metil) y una cadena larga hidrofóbica que contiene radicales alquil, alquenil, hidroxi alquil o queto alquil que contienen desde alrededor de 8 hasta alrededor de 20 átomos de carbono, desde 0 hasta alrededor de 10 fracciones de óxido de etileno y desde 0 hasta 1 fracción gliceril. Ejemplos incluyen: octadecil metil sulfóxido, 2-quetotridecil metil sulfóxido, 3,6,9-trioxa octadecil 2-hidroxi etil sulfóxido, dodecil metil sulfóxido, oleil 3-hidroxipropil sulfóxido, tetradecil metil sulfóxido, 3-metoxitridecilmetil sulfóxido, 3-hidroxitridecil metil sulfóxido, 3-hidroxi-4-dodecoxibutil metil sulfóxido.

7. Poliglicósidos alquilatados donde el grupo alquil es de desde alrededor de 8 hasta alrededor de 20 átomos de carbono, preferiblemente

alrededor de 10 hasta alrededor de 18 átomos de carbono y el grado de polimerización del glicósido es de desde alrededor de 1 hasta alrededor de 3, preferiblemente alrededor de 1,3 hasta alrededor de 2,0.

Para composiciones sólidas tal como barras, hay por lo menos generalmente alrededor de 30% en peso de tensioactivo, deseablemente 40, 50, 60 o 70% en peso con deseablemente por lo menos algo de jabón presente aunque barras libres de jabón pueden prepararse. Usualmente no hay allí más de alrededor de 95% en peso de tensioactivo, deseablemente no más de alrededor de 90, 85, 80, o 75% en peso de tensioactivo. Con referencia a una composición no sólida, la cantidad de tensioactivo debe generalmente ser suficiente para ejercer un efecto limpiador en la piel. Generalmente, un mínimo de alrededor de 1% en peso de la composición puede ser un tensioactivo o sus mezclas. Preferiblemente alrededor de 2, 3, 4 o 5% en peso puede emplearse como un mínimo. Un máximo de alrededor de 30% en peso de la composición puede ser un tensioactivo o su mezcla; preferiblemente un máximo de alrededor de 25, 20 o 18% en peso puede emplearse. Generalmente para un enjuague de composición limpiadora no sólida, la cantidad de agua es desde alrededor de 70 a alrededor de 95% en peso de la composición. Deseablemente no más de alrededor de 90% en peso de la composición es agua. Un mínimo de alrededor de 70 o 75% en peso de agua puede emplearse.

Una composición sólida es generalmente por lo menos alrededor de 10% en peso de tensioactivo aniónico del tensioactivo total, deseablemente alrededor de 20, 30, o 40% en peso de tensioactivo aniónico mínimo. Una barra de jabón es esencialmente 95% o mayor de jabón tal como se mide mediante el % en peso de tensioactivo total. La cantidad de agua en el sólido es un mínimo de alrededor de 4, 6 o 8% en peso de la composición. Generalmente no más de alrededor de 25% en

corto periodo de inducción de menos de tres horas desde el tiempo de aplicación.

La combinación de pro-vitamina y vitamina resulta en sustancialmente más vitamina medida en la piel después de por lo menos 6 horas y hasta por lo menos alrededor de 24 horas, así como proporcionando niveles significativos esencialmente inmediatamente después de la aplicación.

#### Inhibición de Hidroperóxido Inducida de Lípidos en la Piel Humana Mediante el Depósito Previo de Vitamina Antioxidante

La composición usada en el procedimiento de prueba tiene 0,25% en peso de Vitamina E y 0,1% en peso de acetato de Vitamina E. La formulación es en otra forma igual a la Preparación 1.

##### A. Procedimiento de Prueba

Diez (10) voluntarios Caucásicos hembras entre las edades de 18 y 55 se reclutaron en forma tal que nueve (9) panelistas completan el estudio.

El estudio se proporciona al azar, entre tratamiento y dentro de comparación de sujetos donde cada panelista ( $n = 9$ ) tiene sus antebrazos izquierdo o derecho expuestos durante 1 hora en cuatro días consecutivos a ya sea aire que contiene  $0,8 \pm 0,04$  ppm de ozono, o a aire solamente. Este nivel de ozono es una concentración, que puede encontrarse en los niveles de contaminación urbana. Antes de la exposición a ozono, los lugares determinados al azar en los antebrazos se lavaron con el gel de enjuague que contiene 0,25% de Vitamina E/0,1% de acetato de Vitamina E o su vehículo. El muestreo de la piel se hace en la línea de

base antes del tratamiento y exposición, y luego ante la terminación del estudio en el día 4. Los datos para hidroperóxido lípido (LPO) se derivan de ocho muestras y se miden usando el luego de ensayo Kamiya LPO-CC.

La significación de las diferencias entre varios tratamientos y exposición se determina al 5% de nivel de significación, mediante prueba t de pares y Análisis de Variación usando soporte lógico estadístico RAPS.

En el día 1, los lugares de piel en cada antebrazo se laminan con cinta para servir para los niveles de línea de base LPO. Antes de la exposición a ozono, se lavan los lugares apropiados en los antebrazos (1X) durante 1 minuto con gel de enjuague de Vitamina E o su vehículo; los productos permanecen en los lugares durante 1 minuto después del cual se enjuagan. Ambos antebrazos son lavados simultáneamente con los productos. Después del secado, se usa etanol para extraer la Vitamina E del estrato córneo mientras el laminado de cinta se usa para recuperar LPO para subsecuentes análisis bioquímicos, Cinta 3M 480.

Se hicieron accesos clínicos mediante evaluadores entrenados usando escalas estandarizadas de eritema, sequedad de la piel, y edema antes de comenzar el estudio, durante el estudio, y luego de 24 horas después del laminado de cinta/extracción de etanol (día 5). No se usaron puntajes para evaluar los cambios en la piel puesto que el propósito del acceso clínico es únicamente para asegurar que no se registran ningunos eventos inesperados.

### Resultados

Niveles de Vitamina E en la piel después de un único lavado con la

composición.

Tabla 3

| Único Lavado                                                 | Promedio de Vitamina E<br>pmoles/cm <sup>2</sup> error estándar |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Vehículo                                                     | 105 ± 36                                                        |
| Composición de prueba con Vitamina E y acetato de Vitamina E | 495 ± 5                                                         |

La exposición a ozono reduce la cantidad de Vitamina E medida en la piel después de la deposición de la composición que contiene vitamina pero este nivel permanece aún 230% mayor que la piel que ha sido tratada únicamente mediante un vehículo únicamente, ver abajo.

Tabla 4

Cantidad de Vitamina E en la Piel Después de Exposición

|                                                                      | Promedio de Vitamina E<br>pmoles/cm <sup>2</sup> error estándar |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Vehículo, control expuesto al aire                                   | 105 ± 36                                                        |
| Composición con Vitamina E y acetato de Vitamina E, expuesta al aire | 495 ± 79                                                        |
| Composición con Vitamina E y acetato de Vitamina E, expuesta a ozono | 346 ± 73                                                        |

Sin embargo, la Vitamina E depositada previamente es hábil para reducir la cantidad de LPO producida por la exposición al ozono en aproximadamente 30%, ver abajo.

Tabla 5

Niveles de LPO para Piel Tratada con Vitamina versus Piel no Tratada después de Exposición con Ozono

|                     |                                             |
|---------------------|---------------------------------------------|
|                     | nmoles LPO/cm <sup>2</sup> ± error estándar |
| No tratada          | 3,05 ± 0,84                                 |
| Composición tratada | 2,1 ± 0,91                                  |

Usando el sistema de piel humana ex vivo y la misma composición como se usó en el experimento de exposición a ozono excepto que el nivel de Vitamina E es 0,15 % en peso, se condujo un experimento similar usando hidroperóxido de cumeno como reto de oxidante. Abajo están los resultados:

Tabla 6  
Niveles de LPO para Piel Tratada con Vitamina versus Piel no Tratada  
después de Exposición con Hidroperóxido de Cumeno

| Tratamiento de la Piel                 | Porcentaje LPO Neutralizado |
|----------------------------------------|-----------------------------|
| Control no tratado                     | 0                           |
| Vehículo únicamente                    | 7                           |
| Composición con Vitamina E y E acetato | 51                          |

Utilizando el sistema de hidroperóxido, la vitamina depositada previamente proporciona por lo menos 44 por ciento de protección contra el LPO.

La deposición de Vitamina E en la Piel a partir de la Composición Tópica Proporciona Más Vitamina E en Piel que Ingiriendo la Composición Oral que Contiene Vitamina E.

La preparación 1 se usa en los experimentos siguientes - Vitamina E es 0,15 % en peso; el acetato de Vitamina E está a 0,10 % en peso.

A. Método de Prueba

Veintiún (21) panelistas por encima de la edad de 18 participaron

en este estudio.

Diez (10) sujetos están en el grupo de Dieta.

Once (11) sujetos están en el grupo Tópico.

Para estandarizar la exposición a Vitamina E, se les pidió a ambos grupos no tomar suplemento de vitamina y ni usar productos para el cuidado de la piel que contienen Vitamina E. Para asegurar que los voluntarios no usan productos que contienen vitamina, se les proporcionó lavados corporales, loción y un champú que los sujetos devolvieron a la instalación de prueba.

Después del procedimiento de muestreo, se les proporcionó a los sujetos en el grupo de dieta una tableta de 400 IU (13X-RDI) de Vitamina E y tienen ambos antebrazos lavados con gel de enjuague que no tiene Vitamina E y acetato precursor. El grupo tópico tiene ambos antebrazos lavados con la gel de enjuague que contiene Vitamina E y acetato de Vitamina E. Este procedimiento se repitió cada día de trabajo durante un total de 9 días de trabajo para el grupo tópico y de dieta.

En el día 9, inmediatamente después del lavado final y de la administración de la tableta de Vitamina E, las muestras de piel se colectan de cada sujeto y analizan en cuanto a Vitamina E usando los siguientes procedimientos: Un técnico coloca un cilindro hueco de vidrio ( $4,91 \text{ cm}^2$ ) sobre la superficie de la piel y pipetas de 1 ml de alcohol etilo (alcohol deshidratado a 200 Prueba). El alcohol etilo se deja contactar la piel durante 1 minuto. Después de agitación con un rodillo de vidrio, el extracto se retiró. Este procedimiento se repitió durante tres veces más para dar un total de cuatro extracciones. Los contenidos de las cuatro extracciones se encharcaron y analizaron en cuanto a Vitamina E y acetato de Vitamina E.

## B. Resultados

Los resultados demuestran que la piel muestra sustancialmente más depósitos de Vitamina E a partir de una administración tópica de Vitamina que la administración oral de una tableta de Vitamina E de 400 I.U. (13 veces más que la toma de dieta recomendada), como se muestra en la Tabla de abajo:

Tabla 7

|                     | nmoles LPO/cm <sup>2</sup> ± error estándar |
|---------------------|---------------------------------------------|
| No tratada          | 86 ± 35                                     |
| Composición tratada | 235 ± 5                                     |
| 6                   | 198 ± 34                                    |

Estos datos muestran claramente cómo el apropiado tratamiento tópico de la piel es actualmente más efectivo en proporcionar niveles significativos de antioxidante en la piel en comparación con el clásico sistema oral de suministro de vitaminas.

En resumen, los tres efectos observados aquí son inusuales. El efecto de larga duración de la composición tópica, por lo menos 6 horas, deseablemente a 15 horas, y aún más deseablemente 24 horas o más, la habilidad de depositar previamente vitamina antioxidante para inhibir por lo menos alrededor de 30 por ciento de LPO, deseablemente por lo menos alrededor de 40 o 50% de LPO generada después de un ataque a la piel, la habilidad de la composición tópica de proporcionar un mayor nivel de vitamina en piel que la ingestión oral de vitamina proporciona, aún a muy altos niveles de ingestión oral, no son en efecto notables.

59

### REIVINDICACIONES

1. Una composición tópica adecuada para aplicación a la piel que comprende una cantidad de vitamina antioxidante activa y precursor de vitamina suficiente para llevar un efecto seleccionado a partir del grupo que consiste de

a. un nivel de vitamina sobre la piel significativamente por encima de la cantidad de vitamina sobre la piel no tratada con vitamina durante un periodo de por lo menos quince horas después de la aplicación de dicha composición que contiene la vitamina,

b. una reducción de niveles de peróxido de lípidos llevada alrededor por un ataque a la piel donde la piel es tratada con la dicha composición que contiene la vitamina antes de dicho ataque,

c. un nivel de vitamina de la piel que está significativamente por encima del nivel de vitamina de la piel llevada alrededor por ingestión oral de la vitamina, o

d. una combinación de cualesquiera de a, b, o c.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 donde la vitamina es Vitamina E y el precursor es un éster de Vitamina E, el éster que tiene un grupo alquil de uno a veinte átomos de carbono.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2 donde el precursor es acetato de Vitamina E.

4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 donde la composición es una composición de enjuague.

5. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 donde la composición adicionalmente tiene una cantidad efectiva limpiadora de la

15. La composición de acuerdo con la reivindicación 10 donde el precursor es acetato de Vitamina E.
16. La composición de acuerdo con la reivindicación 11 donde el precursor es acetato de Vitamina E.
17. La composición de acuerdo con la reivindicación 12 donde el precursor es acetato de Vitamina E.
18. La composición de acuerdo con la reivindicación 13 donde el precursor es acetato de Vitamina E.
19. La composición de acuerdo con la reivindicación 2 donde el ataque de b es exposición al ozono.
20. Un proceso que comprende aplicar la composición de la reivindicación 1 a la piel.
21. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 donde la composición tiene una cantidad efectiva estabilizante de un polímero catiónico.
22. El uso de una composición de la reivindicación 1 para estar alrededor de los efectos enumerados en la reivindicación 1.
23. Una composición tópica adecuada para la aplicación a la piel que comprende una cantidad de vitamina antioxidante activa y precursor de vitamina suficiente para llevar alrededor un efecto seleccionado a partir del grupo que consiste de
  - a. un nivel de vitamina sobre la piel significativamente por

encima de la cantidad de vitamina sobre la piel no tratada con vitamina durante un periodo de por lo menos seis horas después de la aplicación de la dicha composición que contiene la vitamina,

b. una reducción de niveles de peróxido de lípidos llevada alrededor por un ataque a la piel donde la piel es tratada con la dicha composición que contiene la vitamina antes de dicho ataque,

c. un nivel de la vitamina en la piel que está significativamente por encima del nivel de la vitamina en la piel llevado alrededor por ingestión oral de la vitamina, o

d. una combinación de cualesquiera de a, b, o c.

## REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

|                                                                                                              |                           | USUARIO | RADICADOR |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------|-----------|
| <b>PATENTE DE INVENCION</b>                                                                                  | <b>MODELO DE UTILIDAD</b> | ( )     | ( )       |
| - Indicación de que se solicita la concesión de una patente.                                                 |                           | ( )     | ( )       |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.                      |                           | ( )     | ( )       |
| - Descripción de la invención.                                                                               |                           | ( )     | ( )       |
| - Dibujos de ser estos pertinentes.                                                                          |                           | ( )     | ( )       |
| - Comprobante de Pago de las tasas establecidas.                                                             |                           | ( )     | ( )       |
| <b>COMPLETA</b> ( )                                                                                          | <b>INCOMPLETA</b> ( )     | ( )     | ( )       |
| <b>DISEÑO INDUSTRIAL</b> ( )                                                                                 |                           |         |           |
| - Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial                                             |                           | ( )     | ( )       |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.                         |                           | ( )     | ( )       |
| - Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño. |                           | ( )     | ( )       |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                              |                           | ( )     | ( )       |
| <b>COMPLETA</b> ( )                                                                                          | <b>INCOMPLETA</b> ( )     | ( )     | ( )       |
| <b>ESQUEMA DE TRAZADO</b> ( )                                                                                |                           |         |           |
| - Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.                                           |                           | ( )     | ( )       |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.                         |                           | ( )     | ( )       |
| - Representación gráfica del esquema de trazado                                                              |                           | ( )     | ( )       |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas.                                                             |                           | ( )     | ( )       |
| <b>COMPLETA</b> ( )                                                                                          | <b>INCOMPLETA</b> ( )     | ( )     | ( )       |

Firma Responsable:



Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 82873264 00000000 Folios: 64

Fecha (AMD): 2002-10-31 17:18:37

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE MEDIO CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10

Commutador: 334 12 21

Fax: 281 31 25

Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia