

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 420 104**

51 Int. Cl.:

A61K 8/60 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61Q 7/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2002 E 02705373 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2013 EP 1378224**

54 Título: **Promotores de la captación de azúcar**

30 Prioridad:

13.04.2001 JP 2001115870

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

22.08.2013

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9, KANDATSUKASA-CHO 2-CHOME
CHIYODA-KU, TOKYO 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

**OKUDA, HIROMICHI;
MORIMOTO, CHIE;
KAMEDA, KENJI y
HARANO, FUMIKI**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 420 104 T3

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

DESCRIPCIÓN

Promotores de la captación de azúcar.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un promotor de la captación de sacáridos que presenta la acción de promover la captación de sacáridos en los queratinocitos epidérmicos. La presente invención se refiere además a un método para promover la captación de sacáridos en los queratinocitos epidérmicos.

10

Antecedentes de la técnica

La epidermis está compuesta de diversos tipos de células, tales como queratinocitos epidérmicos, células de Langerhans y melanocitos desde la capa córnea hasta el estrato basal. La captación de sacáridos en la epidermis, especialmente por parte de los queratinocitos epidérmicos, desempeña una función importante en la neogénesis, división y diferenciación (cornificación) de las células epidérmicas. Por lo tanto, la activación de la captación de sacáridos en los queratinocitos epidérmicos puede promover la renovación y metabolismo de la piel y se espera de esta manera que resulte efectiva para prevenir o eliminar la melanina o depósitos de pigmento similares, la activación celular, la prevención del envejecimiento de la piel o la prevención o eliminación de los daños a queratinocitos epidérmicos causados por la radiación de U.V.

Además, el documento JP-A-10 182 412 da a conocer la utilización de adenosín-5'-monofosfato (AMP) como activador celular para proporcionar un efecto antienvjecimiento, antiengrosamiento y preventivo de la sequedad de la piel humana.

25

Exposición de la invención

Se ha descubierto que el adenosín-5'-monofosfato (AMP) o una sal del mismo puede promover la captación de sacáridos por las células epidérmicas. Más concretamente, esta sustancia puede promover la captación de sacáridos, especialmente glucosa, en las células epidérmicas, especialmente en los queratinocitos epidérmicos. Por lo tanto, resulta posible proporcionar un método de estimulación de la captación de los sacáridos en los queratinocitos epidérmicos.

Se ha llevado a cabo una investigación sobre la estimulación de la captación de la glucosa en las células epidérmicas y han encontrado que las bases purinas, especialmente la adenosina monofosfato, es decir, el éster del ácido monofosfórico de adenosina, es excelente en la estimulación de la captación de la glucosa en los queratinocitos epidérmicos. La presente invención se ha llevado a cabo basándose en este resultado. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la presente invención presenta las formas de realización siguientes:

(1) la utilización cosmética del adenosín-5'-monofosfato (AMP) o de una sal del mismo para la prevención o mejora de manchas, pecas y/o depósitos de pigmento.

(2) La utilización según se ha definido en (1), en la que la sal es la sal sódica de AMP.

(3) La utilización según se ha definido en (1), en la que una preparación cosmética contiene AMP o una sal del mismo en una cantidad de entre 0,1% y 10% en peso.

(4) La utilización según se ha definido en (1), en la que una preparación cosmética contiene AMP o una sal del mismo en una cantidad de entre 0,5% y 10% en peso.

(5) La utilización según se ha definido en (1), en la que una preparación cosmética contiene AMP o una sal del mismo en una cantidad de entre 1% y 6% en peso.

(6) La utilización según se ha definido en (1), en la que una preparación cosmética contiene AMP o una sal del mismo, presentando un pH de entre 2 y 8.

(7) La utilización según se ha definido en (1), en la que una preparación cosmética contiene AMP o una sal del mismo se encuentra en una forma adecuada para la aplicación externa.

(8) Adenosín-5'-monofosfato (AMP) o una sal del mismo para la utilización en la prevención o mejora del eritema.

(9) AMP o una sal del mismo para la utilización según se ha definido en (8), que es la sal sódica de AMP.

(10) AMP o una sal del mismo para la utilización según se ha definido en (8), contenido/a en una preparación en una cantidad de entre 0,1% y 10% en peso.

(11) AMP o una sal del mismo para la utilización según se ha definido en (8), contenido/a en una preparación en una cantidad de entre 0,5% y 10% en peso.

(12) AMP o una sal del mismo para la utilización según se ha definido en (8), contenido/a en una preparación en una cantidad de entre 1% y 6% en peso.

(13) AMP o una sal del mismo para la utilización según se ha definido en (8), contenido/a en una preparación que presenta un pH de entre 2 y 8.

(14) AMP o una sal del mismo para la utilización según se ha definido en (8), contenido/a en una preparación en una forma adecuada para la aplicación externa.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra los resultados del Ejemplo experimental 1, que examina AMP-2Na (-■-), adenosina (-▲-) e inosina (-○-) para su efecto de estimulación de la incorporación de ³H-2-desoxiglucosa (2-DG) en los queratinocitos epidérmicos. En la figura, las abscisas se refieren a la concentración (log M) de cada base purina y la ordenada se refiere a la cantidad de ³H-2-desoxiglucosa captada por cada µg de proteína celular (se fija en 1 la proporción entre la cantidad de 2-desoxiglucosa captada y la cantidad del control).

Mejor modo de poner en práctica la invención

I. Promotor de la captación de sacáridos en los queratinocitos epidérmicos.

El promotor de la incorporación de sacáridos en los queratinocitos epidérmicos de la invención es el adenosín-5'-monofosfato (AMP) o una sal de esta base purina como principio activo.

En la invención, pueden utilizarse sales de base purina de AMP en lugar de, o en combinación con AMP. Entre los ejemplos de dichas sales de base purina se incluyen sales de metal alcalino, tales como sales de sodio y sales de potasio; sales de metal alcalino-térreo, tales como sales de magnesio, sales de calcio y sales de bario; sales de aminoácidos básicos, tales como arginina y lisina; amonio y sales amónicas, tales como sales de triciclohexilamonio, y sales de alcanolaminas, tales como monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, monoisopropanolamina, diisopropanolamina y triisopropanolamina. Resultan preferidas las sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio. Resultan particularmente preferidas el adenosín-5'-monofosfato monosódico y el adenosín-5'-monofosfato disódico.

La base purina de AMP o las sales de la misma pueden utilizarse individualmente o en combinaciones de dos o más. El modo de la combinación no se encuentra particularmente limitado con la condición de que no perjudique los efectos de la invención.

La base purina de AMP o las sales de la misma actúan sobre las células epidérmicas de la piel y, en particular, estimulan la capacidad de captación de sacáridos de los queratinocitos epidérmicos. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la base purina de AMP o las sales de la misma pueden producir sus efectos mediante la aplicación en la piel, de manera que pueden utilizarse con efectividad los efectos. La base purina de AMP o las sales de la misma pueden utilizarse individualmente como promotor de la captación de sacáridos por parte de los queratinocitos epidérmicos. Alternativamente pueden utilizarse como principios activos y formarse en cosméticos promotores de la captación de sacáridos o preparaciones externas para la piel (promotor de la captación de sacáridos, tales como productos farmacéuticos o cuasifarmacéuticos para la aplicación externa mediante combinación con bases, portadores o aditivos cosmética o farmacéuticamente aceptables). En este último caso, la proporción de base purina o sal de la misma en la preparación para la piel no se encuentra particularmente limitada con la condición de que puedan alcanzarse los efectos de la invención. La base purina de AMP o sal de la misma habitualmente puede incorporarse en una proporción de aproximadamente 0,1% en peso o más, y preferentemente de aproximadamente 0,5% en peso o más, por cada 100% en peso de producto final de preparación para la piel (promotor para la captación de sacáridos). No existe límite superior de la proporción de base purina o sal de la misma, con la condición de que la preparación alcance los efectos de estimulación de la captación de sacáridos de la invención. El límite superior puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 10% en peso, preferentemente de aproximadamente 7% en peso y más preferentemente de aproximadamente 6% en peso. La proporción de la base purina o sal de la misma puede seleccionarse convenientemente utilizando los límites superior e inferior anteriormente indicados como guía. La proporción puede encontrarse comprendida, por ejemplo, en el intervalo de entre 0,1% y 10% en peso, de entre 0,1% y 7% en peso, o de entre 0,5% y 10% en peso, por cada 100% en peso del producto final de preparación para la piel (promotores de la captación de sacáridos). La proporción preferentemente presenta entre 0,5% y 7% en peso, y más preferentemente entre 1% y 6% en peso, en vista de la estabilidad y equilibrio del producto con otros componentes.

El promotor de la invención (adenosín-5'-monofosfato, AMP) resulta particularmente excelente en la estimulación de

la capacidad de incorporación de glucosa de las células epidérmicas. El sacárido diano no se encuentra limitado a glucosa, sino que también incluye arabinosa, xilosa, manosa, galactosa, fructosa o monosacáridos similares. El promotor de la incorporación de sacáridos de la invención presenta la acción de promover la incorporación de por lo menos un sacárido, particularmente por lo menos un monosacárido, en los queratinocitos epidérmicos, pero no necesita promover la incorporación de todos los sacáridos. La glucosa es un sacárido particularmente adecuado.

El promotor de la incorporación de sacáridos (AMP) de la invención opcionalmente puede contener diversos componentes añadidos habitualmente a las preparaciones externas, tales como surfactantes, componentes solubilizadores, grasas o aceites, alcoholes polihídricos, espesantes, antisépticos, colorantes, dispersantes, ajustadores del pH y sustancias aromáticas. Estos componentes pueden utilizarse individualmente o en combinación de dos o más.

Entre los ejemplos de surfactantes utilizables se incluyen surfactantes catiónicos, surfactantes aniónicos, surfactantes no iónicos y surfactantes anfotéricos.

Entre los ejemplos de componentes solubilizadores se incluyen alcoholes inferiores, tales como etanol; alcoholes polihídricos, tales como glicerol, etilenglicol y propilenglicol, fosfolípido de soja hidrogenado, éster de ácido graso de polioxietilén-sorbitán, alcohol lanolina polioxietileno, aceite de ricino-polioxietileno, polioxietilén-ésterol, éter alquílico de polioxietileno, éter alquílico de polioxietilén-polioxipropileno, éter alquilfenílico de polioxietileno y similares.

Entre los ejemplos grasas o aceites se incluyen aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de cártamo, aceite de aguacate, aceite de girasol, aceite de maíz, aceite de colza, aceite de semilla de algodón, aceite de ricino, aceite de camelia, aceite de coco, aceite de oliva, aceite de amapola, aceite de cacao, aceite de jojoba, sebo de vacuno, manteca, aceite de lana y grasas y aceites similares; vaselina, parafina líquida, escualano, oligómero α -olefina y aceites de hidrocarburo líquidos similares; miristato de isopropilo, isoestearato de isopropilo, miristato de miristilo, palmitato de cetilo, isooctato de cetilo, miristato de isocetilo, miristato de n-butilo, miristato de octildodecilo, linolenato de isopropilo, ricinoleato de propilo, ricinoleato de isopropilo, ricinoleato de isobutilo, ricinoleato de heptilo, sebacato de dietilo, adipato de diisopropilo y ésteres de ácido graso superior similares; cera de abeja blanca, sebo de ballena, sebo del Japón y ceras similares; alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol behenílico, alcohol batílico, alcohol quimílico y alcoholes alifáticos superiores similares; ceras; ácido esteárico, ácido oleico, ácido palmítico y ácidos grasos superiores similares; metilpolisiloxano, dimetilpolisiloxano, metilfenilpolisiloxano, metilhidrogenopolisiloxano y mezclas similares de monoglicéridos, diglicéridos o triglicéridos de ácidos grasos C_{12-18} saturados o insaturados; siliconas lineales; decametilciclopentasiloxano, octametilciclotetrasiloxano, metilciclosiloxano y siliconas cíclicas similares; metilpolisiloxano reticulado, metilfenilpolisiloxano reticulado y siliconas reticuladas similares, y aceites de silicona, tales como siliconas modificadas con polioxietileno, polioxipropileno o similares. Resultan preferidos los aceites de hidrocarburo líquidos, tales como vaselina, parafina líquida, escualano y oligómero α -olefina. En el caso de que los aceites sean sólidos, resulta preferido utilizar solventes auxiliares.

Entre los ejemplos específicos de alcoholes polihídricos se incluyen glicerina, poliglicerinas que presentan un grado de polimerización de 2 a 10 (por ejemplo diglicerina, triglicerina, tetraglicerina), etilenglicol, dietilenglicol, polietilenglicol, 1,3-butilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, isoprenilenglicol, pentadiol, sorbitol, maltitol, fructosa y similares.

Mediante la adición de componentes adicionales tal como se ha indicado anteriormente a la base purina o sal de la misma y opcionalmente añadiendo además otros solventes, bases farmacéuticas o portadores utilizados habitualmente para preparaciones externas, etc., el promotor de la incorporación de sacáridos de la invención puede conformarse en diversas formas deseadas para preparaciones externas, tales como pastas, espumas, geles, líquidos, emulsiones, suspensiones, cremas, pomadas, láminas, aerosoles y espráis. Estos productos pueden producirse mediante métodos convencionales.

El promotor AMP para la captación de sacáridos de la invención habitualmente presenta un pH en el intervalo de entre 2 y 8. En vista de la baja irritación de la piel y mucosas y la sensación agradable en la piel al utilizarlo, resulta preferido que presente un pH en el intervalo de entre 2 y 7, más preferentemente de entre 3 y 7, y además más preferentemente un pH ligeramente ácido a neutro de entre 5 y 7.

El promotor AMP para la captación de sacáridos de la invención no se encuentra específicamente limitado en forma y propósito con la condición de que se encuentre en la forma aplicable en la piel, tal como una preparación cosmética, farmacéutica o cuasifarmacéutica para la aplicación en la piel. Entre los ejemplos se incluyen cosméticos de maquillaje, tales como bases, coloretes, lápices de labios, máscaras, sombras de ojos, delineadores de ojos, polvos para el rostro, lápices delineadores y productos para el cuidado de las uñas; productos básicos para el cuidado de la piel, tales como emulsiones, cremas, lociones, aceites y paquetes; limpiadores, tales como limpiadores faciales, cremas limpiadoras y limpiadores corporales; cosméticos para el cabello, tales como cremas para el pelo y restauradores del cabello; diversas composiciones externas, tales como agentes de cicatrización de heridas, agentes limpiadores, limpiadores, agentes blanqueadores, protectores frente a rayos UV y agentes de baño. Pueden aplicarse cantidades adecuadas de estos productos en la piel una o más veces según la edad y sexo del usuario, la

utilización, el estado de la piel de la parte afectada, etc.

El promotor adenosín-5'-monofosfato (AMP) de la captación de sacáridos de la invención puede promover la captación de sacáridos en los queratinocitos epidérmicos al aplicarlo, adherirlo o pulverizarlo sobre la piel y se espera de esta manera que resulte efectivo en la estimulación de la renovación de la piel, previniendo y mejorando enfermedades o trastornos de la piel. La expresión "enfermedades y trastornos de la piel" se entiende que se refiere a manchas, pecas, eritema y depósitos de pigmento (melanina).

II. Método de estimulación de la incorporación de sacáridos en los queratinocitos epidérmicos.

Tal como se ha indicado anteriormente, la base purina de AMP o sal de la misma puede promover la incorporación de sacáridos en los queratinocitos epidérmicos. De esta manera, puede contemplarse un método para promover la incorporación de sacáridos en los queratinocitos epidérmicos mediante la utilización de la base purina o sal de la misma.

El método de estimulación de la incorporación de sacáridos en los queratinocitos epidérmicos puede llevarse a cabo mediante la aplicación en la piel de una base purina o de una sal de la misma por sí sola o en forma de una composición que contenga la base purina o sal de la misma.

La base purina de AMP o las sales de la misma utilizables en el método descrito son iguales a los utilizados en el promotor anteriormente indicado para la incorporación de sacáridos y los sacáridos diana también son los mismos que los del promotor de la incorporación de sacáridos indicado anteriormente.

Para las utilidades reivindicadas del AMP, el método de aplicación de la base purina de AMP o sal de la misma en la piel no se encuentra específicamente limitado con la condición de que la base purina o sal de la misma se ponga en contacto con la parte de la piel diana. Por ejemplo, la base purina o sal de la misma, sola o en una composición que contenga la sustancia como un principio activo y que contiene además bases farmacéutica o cosméticamente aceptables, portadores o aditivos, puede aplicarse o pulverizarse sobre la piel o adherirse a la piel en forma de parche. En el caso de que se utilice en forma de una composición, la proporción de la base purina o sal de la misma no se encuentra específicamente limitada con la condición de que puedan conseguirse los efectos de la invención. La base purina de AMP o sal de la misma habitualmente puede incorporarse en una proporción de aproximadamente 0,1% en peso o más, y preferentemente de aproximadamente 0,5% en peso o más, por cada 100% en peso de la composición. No existe un límite inferior de la proporción de la base purina de AMP o sal de la misma, con la condición de que pueda conseguirse el efecto de estimulación de la captación de sacáridos de la invención. El límite superior puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 10% en peso, preferentemente de aproximadamente 7% en peso, y más preferentemente de aproximadamente 6% en peso. La proporción de la base purina de AMP o sal de la misma puede seleccionarse convenientemente utilizando los límites superior e inferior anteriormente indicados como guía, y pueden encontrarse comprendidos, por ejemplo, en el intervalo de entre 0,1% y 10% en peso, de entre 0,1% y 7% en peso, de entre 0,5% y 10% en peso, por cada 100% en peso de la composición. La proporción preferentemente se encuentra comprendida en el intervalo de entre 0,5% y 7% en peso, y más preferentemente de entre 1% y 6% en peso. La composición habitualmente presenta un pH comprendido en el intervalo de entre 2 y 8. En vista de la baja irritación de la piel y mucosas y agradable sensación en la piel al utilizarlo, resulta preferible que presente un pH comprendido en el intervalo de entre 2 y 7, más preferentemente de entre 3 y 7, y todavía más preferentemente un pH débilmente ácido de entre 5 y 7.

Las utilidades reivindicadas del adenosín-5'-monofosfato (AMP) o sal del mismo pueden conseguirse mediante la aplicación de la base purina de AMP o sal de la misma en la piel mediante la utilización de diversas composiciones externas que contienen la base purina o sal de la misma (por ejemplo cosméticos de maquillaje, tales como bases, coloretes, lápices de labios, máscaras, sombras de ojos, delineadores de ojos, polvos para el rostro, lápices delineadores y productos para el cuidado de las uñas; productos básicos para el cuidado de la piel, tales como emulsiones, cremas, lociones, aceites y paquetes; limpiadores, tales como limpiadores faciales, cremas limpiadoras y limpiadores corporales; cosméticos para el cabello, tales como cremas para el pelo y restauradores del cabello; agentes de cicatrización de heridas, agentes limpiadores, limpiadores, agentes blanqueadores, protectores frente a rayos UV y agentes de baño).

La cantidad de base purina de AMP o sal de la misma y el número de veces en que se aplica no se encuentran específicamente limitados. Por ejemplo, puede aplicarse una cantidad adecuada de base purina de AMP o sal de la misma en la piel una vez o varias veces al día, según el tipo de base purina de AMP o sal de la misma, la edad y sexo del usuario, la utilización, el estado de la piel de la parte afectada, la forma de aplicación, etc.

Ejemplos

Los ejemplos experimentales y ejemplos siguientes son ilustrativos de la invención. En estos ejemplos, todos los porcentajes son en peso a menos que se indique lo contrario.

Ejemplo experimental 1

La influencia de la base purina sobre la captación de glucosa en los queratinocitos epidérmicos se examinó utilizando adenosín-5'-fosfato-2Na (AMP-2Na), adenosina e inosina como compuestos de ensayo. A modo de control, el experimento se llevó a cabo de una manera similar sin utilizar el compuesto de ensayo.

<Método para preparar reactivos, etc.>

1. Preparación de queratinocitos epidérmicos humanos

Se cultivaron inicialmente queratinocitos epidérmicos humanos (queratinocitos epidérmicos de prepucio neonatal humano, "Epidercell NHEK(F)", producto de Kurabo Industries, Ltd.) en un placa de Petri de 10 cm y se almacenaron en estado congelado hasta la utilización. En el momento de la utilización, las células conservadas criogénicamente se cultivaron en una placa de 24 pocillos durante aproximadamente 6 a 7 días y se sometieron a dicho experimento al alcanzar las células una confluencia de 70% a 80%.

2. Preparación de BSA al 1%/medio sin glucosa (pH 7,4)

Se preparó un medio sin glucosa mediante la adición a un medio sin suero para el crecimiento de queratinocitos epidérmicos ("HuMedia-KG2", medio bajo pedido especial, producto de Kurabo Industries, Ltd.), 1 ml de solución de calcio y 0,1 ml de rojo fenol empacado con el producto de medio. Se añadió al medio albúmina de suero bovino (BSA) tratada con carbono activo para eliminar las impurezas, alcanzando una concentración de 1%, y el medio se ajustó a pH 7,4 con NaOH.

3. Preparación de solución de ^3H -2-desoxiglucosa

Se mezclaron 1 ml de 2-desoxiglucosa 10 mM, 60 μl de ^3H -2-desoxiglucosa 250 $\mu\text{Ci}/250 \mu\text{l}$ y 940 μl de BSA al 1%/medio sin glucosa (pH 7,4).

<Método experimental>

Se lavaron con PBS (-) (solución salina tamponada con fosfato sin Ca^{2+} ni Mg^{2+}) tres veces queratinocitos epidérmicos en cultivo en una placa de 24 pocillos. Tras la adición de medio sin suero para el crecimiento de queratinocitos epidérmicos ("HuMedia-KG2", medio bajo pedido especial, producto de Kurabo Industries, Ltd.), las células se cultivaron durante 2 horas y después se lavaron con PBS(-) tres veces. Tras la adición de 1 ml de BSA al 1%/medio sin glucosa (pH 7,4) en el que se disolvió el compuesto de ensayo, las células se cultivaron durante 30 minutos y después se añadieron 20 μl de solución de ^3H -2-desoxiglucosa por cada ml de medio. Las células se dejaron en reposo durante 10 minutos y después se lavaron tres veces con PBS(-) helado que contenía glucosa. Tras la adición de 0,5 ml de NaOH 0,1 N que contenía SDS al 0,1%, las células se dejaron en reposo en un estado estático durante por lo menos 2 horas, produciendo una solución de lisado celular. Se añadieron 0,5 ml de HCl 0,11 N que contenía SDS al 0,1%, para acidificar la solución de lisis celular. Se utilizaron 80 μl de la solución de lisado celular para el ensayo de proteínas ("DC Protein Assay", producto de Bio-Rad) y se introdujeron 750 μl del mismo en una botella de vidrio. Se añadieron 20 ml de un cóctel de centelleo líquido (ACS-II, producto de Amersham). Tras agitar suavemente la mezcla, se sometió a ensayo la radioactividad utilizando el contador de centelleo líquido. Se determinó la radioactividad por unidad de cantidad de proteína a partir de la radioactividad medida y se calculó la cantidad incorporada de ^3H -2-desoxiglucosa (H-DPM (μg)/ μg de proteína) mediante la resta de la radioactividad debida a la incorporación no específica de ^3H -2-desoxiglucosa.

<Resultados>

Se llevó a cabo el experimento anteriormente indicado dos veces y se calcularon los promedios. Para la comparación con el control, se convirtió cada valor en una proporción respecto al valor de control, fijada como 1. La figura 1 muestra los resultados. En la figura 1, las abscisas designan la concentración (log M) de cada base purina (AMP-2Na, adenosina e inosina) y la ordenada designa la proporción entre la cantidad captada de 2-desoxiglucosa celular (H-DPM (μg)/ μg de proteína) respecto al control fijado en 1.

Tal como se muestra en la figura 1, AMP-2Na a concentraciones de 10^{-6} M y 10^{-5} M estimuló la captación de glucosa aproximadamente en 1,48 veces y en aproximadamente 1,61 veces respectivamente respecto al control (sin compuesto de ensayo) en el primer experimento. Además, en el segundo experimento, AMP-2Na a concentraciones de 10^{-6} M y 10^{-5} M estimuló la captación aproximadamente en 1,48 veces y en aproximadamente 1,43 veces respecto al control.

Se confirmó que, al igual que con AMP-2Na, la adenosina y la inosina también presentaban la acción de promover la captación de glucosa de los queratinocitos epidérmicos. Sin embargo, tal como se muestra en la figura 1, en la comparación a la misma concentración, AMP-2Na estimuló la captación de glucosa más efectivamente que la adenosina a baja concentración. El efecto de estimulación de AMP-2Na a una concentración de 10^{-6} M fue

aproximadamente 1,16 veces superior que el de la adenosina a la misma concentración en el primer experimento, y aproximadamente 1,32 veces superior en el segundo experimento, las cuales son diferencias estadísticamente significativas (primer experimento: $p < 0,05$; segundo experimento: $p < 0,05$). También puede afirmarse que AMP-2Na estimula la captación de glucosa más efectivamente que la inosina a baja concentración (10^{-7} M).

Los resultados anteriormente indicados muestran que las bases purina, tales como AMP-2Na, la adenosina y la inosina presentan la acción de promover la capacidad de captar glucosa de los queratinocitos epidérmicos y, en particular, AMP-2Na consigue este efecto incluso a una concentración baja. De esta manera, las bases purina resultan excelentes en la inducción de la capacidad de captación de glucosa.

Ejemplo 1: emulsión

Polímero carboxivinilo	0,3 (%)
AMP-2Na	1,5
Monomiristato de decaglicerol	2,0
Escualano	5,0
Glicerina refinada	6,0
Ajustador de pH	Cantidad necesaria para ajustar el pH a 7
Antiséptico	Cantidad apropiada
Agua purificada	A enrase
Total	100,0%

Ejemplo 2: loción para la piel

Aceite de ricino hidrogenado-polioxietileno (E.O.60)	0,7 (%)
AMP-2Na	3,0
Etanol	5,0
Glicerina	2,0
Ajustador de pH	Cantidad necesaria para ajustar el pH a 7
Antiséptico	Cantidad apropiada
Sustancia aromática	Cantidad apropiada
Agua purificada	A enrase
Total	100,0%

Ejemplo 3: restaurador del cabello

Ácido salicílico	0,1 (%)
AMP-2Na	10,0
Etanol	20,0
Glicerina	2,0
Ajustador del pH	Cantidad necesaria para ajustar el pH a 7
Antiséptico	Cantidad apropiada
Sustancia aromática	Cantidad apropiada
Agua purificada	A enrase
Total	100,0%

Aplicabilidad industrial

Según la presente invención, la capacidad de captación de sacáridos de los queratinocitos epidérmicos puede promoverse y pueden esperarse efectos resultantes de estimulación de la renovación y metabolismo de la piel. Por lo tanto, el promotor AMP para la captación de sacáridos de la invención resulta útil como cosmético para la piel para prevenir o mejorar manchas, pecas y/o depósitos de pigmentos o preparaciones farmacéuticas o cuasifarmacéuticas para la aplicación externa para la utilización en la prevención o mejora del eritema.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización cosmética del adenosín-5'-monofosfato (AMP) o de una sal del mismo para la prevención o la mejora de manchas, pecas y/o depósitos de pigmento.
2. Utilización según la reivindicación 1, en la que la sal es la sal sódica de AMP.
- 10 3. Utilización según la reivindicación 1, en la que el AMP o una sal del mismo está contenido/a en una preparación cosmética en una cantidad de 0,1% a 10% en peso.
4. Utilización según la reivindicación 1, en la que el AMP o una sal del mismo está contenido/a en una preparación cosmética en una cantidad de 0,5% a 10% en peso.
- 15 5. Utilización según la reivindicación 1, en la que el AMP o una sal del mismo está contenido/a en una preparación cosmética en una cantidad de 1% a 6% en peso.
6. Utilización según la reivindicación 1, en la que el AMP o una sal del mismo está contenido/a en una preparación cosmética que presenta un pH comprendido en el intervalo de 2 a 8.
- 20 7. Utilización según la reivindicación 1, en la que el AMP o una sal del mismo está contenido/a en una preparación cosmética que se encuentra en una forma para la aplicación externa.
8. Adenosín-5'-monofosfato (AMP) o una sal del mismo para la utilización en la prevención o la mejora del eritema.
- 25 9. AMP o una sal del mismo para la utilización según la reivindicación 8, que es la sal sódica del AMP.
10. AMP o una sal del mismo para la utilización según la reivindicación 8, que está contenido/a en una preparación en una cantidad de 0,1% a 10% en peso.
- 30 11. AMP o una sal del mismo para la utilización según la reivindicación 8, que está contenido/a en una preparación en una cantidad de 0,5% a 10% en peso.
12. AMP o una sal del mismo para la utilización según la reivindicación 8, que está contenido/a en una preparación en una cantidad de 1% a 6% en peso.
- 35 13. AMP o una sal del mismo para la utilización según la reivindicación 8, que está contenido/a en una preparación que presenta un pH comprendido en el intervalo de 2 a 8.
- 40 14. AMP o una sal del mismo para la utilización según la reivindicación 8, que está contenido/a en una preparación que se encuentra en una forma para la aplicación externa.

Fig. 1

