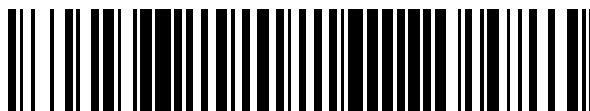


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 027**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7076 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61Q 19/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2003 E 03728092 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013 EP 1512405**

54 Título: **Composición que comprende adenosín-monofosfato para el tratamiento del melasma**

30 Prioridad:

20.05.2002 JP 2002144735

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

05.11.2013

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9, Kandatsukasa-cho 2-chome Chiyoda-ku
Tokyo 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

**TANAKA, HIDEO;
TANAKA, MASAHIKO;
FURUTA, YASUO;
WAKAMATSU, KOSABURO;
KAMIMURA, JUNKO;
HARANO, FUMIKI;
KAWAMURA, MITSUAKI;
KAWABATA, SHIGEKATSU;
SHINOHARA, SHIGEO y
YOSHINO, NOBORU**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 428 027 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

Composición que comprende adenosín-monofosfato para el tratamiento del melasma.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición para su utilización en la mejora del melasma que comprende adenosín-monofosfato formulada en una emulsión O/W según la reivindicación 1.

10 Antecedentes de la invención

El melasma es un trastorno que se produce principalmente en mujeres y produce zonas de pigmentación simétricas de color marrón claro en ambos lados de la cara no acompañadas de inflamación. La causa del trastorno no ha sido elucidada por completo; sin embargo, el melasma podría desarrollarse principalmente debido a anomalías de las glándulas endocrinas inducidas por estrógenos, la hormona cortical adrenal, la ACTH, etc., asociadas a la irradiación solar, al embarazo, a disfunciones de los ovarios, a la administración de anticonceptivos orales o de antiepilépticos, etc.

Convencionalmente el melasma se ha tratado mediante métodos para la eliminación de las causas endógenas y exógenas del trastorno mediante: (1) la administración oral de vitamina C o de un agente de glutatión reducido, (2) la eliminación de agentes causantes tales como fármacos, etc., y (3) la evitación de la irradiación solar mediante la utilización de una pantalla solar (Hyojun Hifukagaku, 4a edición, páginas 212 y 213, editado por Yoshio SATO, publicado por Igaku-Shoin). Sin embargo, los métodos de tratamiento convencionales no producen efectos satisfactorios y, de esta manera, resultan insatisfactorios.

Se ha informado de que las sustancias relacionadas con los ácidos nucleicos de purina muestran diversas funciones fisiológicas; sin embargo, no es conocido que dichas sustancias puedan mejorar el melasma.

En el documento JP 10007541 se describe una loción para la piel que resulta útil para mejorar y prevenir los cambios seniles en la piel. Una preparación para el uso externo en la piel que presenta una excelente acción activadora celular, efectiva para prevenir el envejecimiento de la piel, que mejora la piel áspera, etc. se describe en el documento JP 10182411. El documento JP 10182412 se refiere a una preparación médica de uso externo que contiene, aparte de otros ingredientes, un activador celular tal como ácido desoxirribonucleico, adenosín-trifosfato, extracto de suero desproteínizado, extracto de placenta, etc. El documento WO n° 00/24365 se refiere a un método para mejorar el estado de la piel no enferma mediante la aplicación de composiciones que contienen adenosina o un análogo de adenosina. Las composiciones para el uso externo que comprenden una medicina seleccionada de entre un inhibidor de la actividad de tirosinasa, un activador celular, un agente antiinflamatorio y un humectante se describen en el documento JP n° 10095704. El documento JP 10114670 se refiere a una composición que presenta una acción embellecedora y clarificadora. El documento EP n° 1 342 462 A1 proporciona una composición de emulsión O/W que contiene un electrolito, un éster de poliglicerina de ácido graso, un ácido alcanoil-láctico o una sal del mismo, un copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo, agua y un aceite. En el documento EP n° 1 378 224 A1 se describe un promotor de la incorporación de sacáridos en los queratinocitos epidérmicos, que comprende una base purina o una sal de la misma a modo de principio activo. El documento EP n° 1 498 101 A1 se refiere a una composición para la proliferación celular que contiene una sustancia relacionada con ácidos nucleicos de purina y una sustancia relacionada con ácidos nucleicos de pirimidina.

Es conocido que las sustancias relacionadas con los ácidos nucleicos de purina son difíciles de formular. Al mezclar la sustancia en cuestión en una composición para concentrarla de manera que pueda mostrar sus efectos, la composición preparada resulta ser inferior en sensación de uso, estabilidad, etc. En particular, la sustancia resulta muy difícil de añadir a una emulsión debido a su propiedad de reducir la resistencia de las membranas formadas en las interfaces de aceite-agua. Por lo tanto, con el fin de formular la sustancia en una emulsión, tal como una loción lechosa o crema, resulta necesario desarrollar un método para mejorar la estabilidad de la emulsión.

Exposición de la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición para la utilización en la mejora del melasma, que se encuentre en forma de una emulsión O/W con una estabilidad de emulsificación favorable que pueda mejorar efectivamente el melasma.

Se ha llevado a cabo una investigación exhaustiva para resolver los problemas anteriormente indicados y se ha descubierto que los adenosín-monofosfatos, es decir, un éster de ácido monofosfórico de la adenosina, o las sales del mismo, resultan excelentes para mejorar el melasma. Además, se ha descubierto que puede proporcionarse una excelente estabilidad de emulsificación a dichas sustancias relacionadas con ácidos nucleicos de purina, que hasta el momento han resultado difíciles de emulsionar sin perder los efectos de las mismas, mediante la preparación de una emulsión O/W mediante la mezcla de adenosín-monofosfato o una sal del mismo con un éster de poligliceril-ácido graso, un ácido alcanoil-láctico o sales del mismo, un copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo, agua y un componente aceitoso. Se ha llevado a cabo una investigación adicional y se ha llevado a cabo la presente

invención basándose en estos resultados.

Más concretamente, la presente invención se refiere a las composiciones siguientes para la utilización en la mejora del melasma:

5 Ítem 1. Una composición para la utilización en la mejora del melasma, comprendiendo la composición una sustancia relacionada con un ácido nucleico de purina en una proporción de 1% a 10% en peso basada en la cantidad total de la composición y un portador farmacéuticamente aceptable, en la que la sustancia relacionada con el ácido nucleico de purina es un adenosín-monofosfato o una sal del mismo, en la que la composición comprende además un éster de poligliceril-ácido graso, un ácido alcanoil-láctico o una sal del mismo, un copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo, agua y un aceite, y se formula en una emulsión O/W.

10 Ítem 2. Una composición para la utilización según el Ítem 1, en la que la composición comprende además un alcohol polihídrico.

15 Ítem 3. Una composición para la utilización según el Ítem 1, en la que el éster de poligliceril-ácido graso es un éster de un ácido graso C₁₂₋₃₆ y un poliglicerol que presenta un grado de polimerización de 6 o superior, comprendiendo el ácido alcanoil-láctico un grupo alcanoilo con 8 o más carbonos, comprendiendo el copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo un grupo alquilo C₅₋₄₀ y siendo el aceite un aceite de hidrocarburo líquido.

20 Ítem 4. Una composición para la utilización según el Ítem 2, en la que el éster de poligliceril-ácido graso se incluye en una proporción de entre 0,05% y 6% en peso; el ácido alcanoil-láctico o una sal del mismo se incluye en una proporción de entre 0,01% y 1% en peso; el copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo se incluye en una proporción de entre 0,01% y 0,8% en peso; el aceite se incluye en una proporción de entre 0,3% y 20% en peso, el alcohol polihídrico se incluye en una proporción de entre 0,05% y 15% en peso y el agua se incluye en una proporción de entre 50% y 90% en peso, basados en la cantidad total de composición.

25 Ítem 5. Una composición para la utilización según el Ítem 1, en la que el éster de poligliceril-ácido graso y el ácido alcanoil-láctico o una sal del mismo se incluyen en una proporción en peso de entre 95:5 y 60:40.

30 Ítem 6. Una composición para la utilización según el Ítem 1, que comprende además un alcohol inferior.

Breve descripción de los dibujos

35 La figura 1 muestra la media de la variación; ΔL^* de un valor L^* indica el grado de claridad de la piel, la media de la variación; Δa^* de un valor a^* indica el grado de rojez de la piel, la variación; Δb^* de un valor b^* indica el grado de amarillez de la piel, y la variación; ΔE^*ab de la diferencia de color de la piel; E^*ab , 4, 8, 12 y 16 semanas después de iniciar la aplicación de la composición en comparación con el valor L^* , el valor a^* y el valor b^* de la piel de los sujetos antes de iniciar la aplicación de la composición.

Mejor modo de poner en práctica la invención

(1) Una composición para su utilización en la mejora del melasma

45 La composición para su utilización en la mejora del melasma de la presente invención es tal como se define en las reivindicaciones y comprende adenosín-monofosfato o una sal del mismo como sustancia relacionada con ácido nucleico de purina y un portador farmacéuticamente aceptable.

50 En la invención, pueden utilizarse sales de base purina de adenosín-monofosfato en sustitución o en combinación con bases de purina. Entre los ejemplos de dichas sales de base de 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 calcio, sales de magnesio y sales de bario; sales de aminoácidos básicos tales como arginina y lisina; sales de amonio tales como amonio, sales de triclohexilamonio y sales de alcanolaminas tales como monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, monoisopropanolamina, diisopropanolamina y trisopropanolamina. Resultan preferibles las sales de metal alcalino de bases de purina. Resultan particularmente preferibles el adenosín-monofosfato sódico y el adenosín-monofosfato disódico.

60 Puede utilizarse cualesquiera portadores farmacéuticamente aceptables para la composición para la utilización en la mejora del melasma de la invención. Entre los ejemplos de dichos portadores se incluyen agua, aceites, etc. Son ejemplos específicos de dichos tipos acuosos y aceites los mismos que las sustancias para la preparación de una composición en emulsión indicada posteriormente. Dichos portadores farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse individualmente o en combinación.

65 La proporción de adenosín-monofosfato o de una sal del mismo incorporado en la composición para la utilización en la mejora del melasma de la invención puede determinarse según la forma, la diana y los efectos deseados de la composición. Más concretamente, la proporción que se debe incorporar de adenosín-monofosfato o sal del mismo

es de entre 1% y 10% en peso y preferentemente de entre 3% y 6% en peso, basada en la cantidad total de composición.

La composición para la utilización en la mejora del melasma según las reivindicaciones puede contener, según se requiera, una amplia diversidad de aditivos incorporados típicamente en preparaciones de aplicación externa, tales como fármacos médicos o cuasimédicos. Entre los ejemplos de dichos aditivos se incluyen surfactantes, componentes solubilizadores, emulsionantes, colorantes (tintes, pigmentos), sustancias aromáticas, antisépticos, bactericidas, espesantes, antioxidantes, secuestrantes, ajustadores del pH y desodorantes. Dichos componentes pueden utilizarse individualmente o en combinación de dos o más especies.

La composición para la utilización en la mejora del melasma de la invención puede contener además diversos agentes medicinales, tales como humectantes, absorbentes de rayos UV, clarificadores, dispersantes de rayos UV, vitaminas, extractos vegetales, astringentes, agentes antiinflamatorios, activadores celulares, etc. Dichos componentes pueden utilizarse individualmente o en una combinación de dos o más especies.

La composición para la utilización en la mejora del melasma de la invención pueden prepararse en diversas formas deseadas, tales como líquidos, de aceite, lociones, linimentos, emulsiones, suspensiones, cremas, pomadas, láminas, aerosoles, espráis, barras y similares.

En particular, la composición para la mejora del melasma de la invención se formula en composiciones en emulsión tales como emulsiones, cremas, etc. en forma de una composición en emulsión O/W según se define en las reivindicaciones. En la composición en emulsión O/W, la composición para la mejora del melasma de la invención puede formularse en una forma de emulsión estable sin separación, flotación en aceite, etc., y además, la sustancia relacionada con un ácido nucleico de purina puede mejorar efectivamente el melasma.

La composición en emulsión O/W puede prepararse mediante la mezcla y emulsificación de un éster de poligliceril-ácido graso, un ácido alcanoil-láctico o una sal de los mismos, un copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo, agua y un aceite con la sustancia relacionada con un ácido nucleico de purina anteriormente indicada.

Los ésteres de poligliceril-ácido graso utilizables en la presente invención son, por ejemplo, ésteres de ácido graso C₁₂₋₃₆ y un poliglicerol con un grado de polimerización de 6 o superior, especialmente de entre 6 y 10. Entre los ácidos grasos que forman ésteres con poligliceroles se incluyen los ácidos grasos lineales o ramificados saturados o insaturados. Son ejemplos específicos los ácidos cáprico, láurico, isotridecanoico, mirístico, palmítico, palmitoleico, esteárico, isoesteárico, oleico, linoleico, behénico y ricinólico.

Son ejemplos específicos de ésteres de poligliceril-ácido graso, monolaurato de hexaglicerol, monoisostearato de hexaglicerol, monomiristato de hexaglicerol, dioleato de hexaglicerol, dimiristato de hexaglicerol, dipalmitato de hexaglicerol, diestearato de hexaglicerol, dibehenilato de hexaglicerol, trilaurato de hexaglicerol, trimiristato de hexaglicerol, tripalmitato de hexaglicerol, triestearato de hexaglicerol, tribehenilato de hexaglicerol, tetralaurato de hexaglicerol, tetramiristato de hexaglicerol, tetrapalmitato de hexaglicerol, tetraestearato de hexaglicerol, tetrabehenilato de hexaglicerol, pentalaurato de hexaglicerol, pentamiristato de hexaglicerol, pentapalmitato de hexaglicerol, pentaestearato de hexaglicerol, pentabehenilato de hexaglicerol, monocaprato de decaglicerilo, monolaurato de decaglicerilo, monomiristato de decaglicerilo, monopalmitato de decaglicerilo, monoestearato de decaglicerilo, monooleato de decaglicerilo, monolinoleato de decaglicerilo, monoisoestearato de decaglicerilo, dicaprato de decaglicerilo, dilaurato de decaglicerilo, dimiristato de decaglicerilo, dipalmitato de decaglicerilo, diestearato de decaglicerilo, diisoestearato de decaglicerilo, trilaurato de decaglicerilo, trimiristato de decaglicerilo, tripalmitato de decaglicerilo, triestearato de decaglicerilo, trioleato de decaglicerilo, tribehenilato de decaglicerilo, pentaestearato de decaglicerilo, pentaoleato de decaglicerilo, pentaisoestearato de decaglicerilo, heptaestearato de decaglicerilo, decaestearato de decaglicerilo, decaoleato de decaglicerilo y decaisoestearato de decaglicerilo.

Dichos ésteres de poligliceril-ácido graso pueden utilizarse individualmente o en combinación. Los ésteres de poligliceril-ácido graso que presentan un valor de HLB de 10 o superior, especialmente de entre 10 y 15, pueden utilizarse convenientemente. Resulta preferible utilizar el éster de poligliceril-ácido graso en una proporción de entre 0,05% y 6% en peso basada en la cantidad total de la composición para la mejora del melasma, más preferentemente en una proporción de entre 0,1% y 5,5% en peso.

Los ácidos alcanoil-lácticos utilizables en la invención son, por ejemplo, los ácidos alcanoil-lácticos que presentan un grupo alcanoilo con 8 o más carbonos, preferentemente ácidos alcanoil-lácticos con un grupo alcanoilo C₈₋₁₈. Entre los ejemplos específicos se incluyen ácido octanoil-láctico, ácido caproil-láctico, ácido 2-etil-hexanoil-láctico, ácido lauroil-láctico, ácido miristoil-láctico, ácido palmitoil-láctico, ácido estearoil-láctico, ácido isoestearoil-láctico, ácido oleil-láctico, ácido 12-hidroxiestearoil-láctico, ácido linoleil-láctico y ácido behenoil-láctico. Resultan preferibles el ácido estearoil-láctico y el ácido isoestearoil-láctico. Dichos ácidos alcanoil-lácticos pueden utilizarse en forma de sales. Entre los ejemplos de dichas sales se incluyen las sales sódicas, las sales potásicas y sales de metal alcalino similares; sales amónicas, sales de trietanolamina y similares. Resultan preferentes las sales sódicas, más concretamente el estearoil-lactato sódico y el isoestearoil-lactato sódico. Dichos ácidos alcanoil-lácticos y sales de los mismos pueden utilizarse individualmente o en combinación. Resulta preferible utilizar el ácido alcanoil-láctico o

una sal del mismo en una proporción de entre 0,01% y 1% en peso basada en la cantidad total de la composición para la mejora del melasma, más preferentemente en una proporción de entre 0,1% y 0,5% en peso.

5 La proporción para la mezcla del éster de poligliceril-ácido graso con el ácido alcanoil-láctico o una sal del mismo deseablemente es suficiente para que el valor de HLB de la mezcla sea de 10 o superior, preferentemente de entre 10 y 13. Son ejemplos específicos de la proporción para la mezcla del éster de poligliceril-ácido graso con el ácido alcanoil-láctico o una sal del mismo son proporciones en peso de entre 95:5 y 60:40, preferentemente de entre 90:10 y 70:30.

10 Los copolímeros de ácido acrílico-metacrilato de alquilo utilizables en la invención son, por ejemplo, aquellos con una cadena de alquilo con 5 a 40 carbonos. Resultan preferentes aquellos con una cadena de alquilo con 10 a 30 carbonos. Dichos polímeros se encuentran comercializados, por ejemplo por Noveon Inc., bajo las marcas comerciales Carbopol y Pemulen, tales como Carbopol 1342, Pemulen TR-1 y Pemulen TR-2. Dichos copolímeros de ácido acrílico-metacrilato de alquilo pueden utilizarse individualmente o en combinación. Resulta preferible utilizar el copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo en una proporción de entre 0,01% y 0,8% en peso, basada en la cantidad total de composición para la mejora del melasma, más preferentemente en una proporción de entre 0,3% y 0,6% en peso, todavía más preferentemente en una proporción de entre 0,4% y 0,6% en peso.

20 Puede utilizarse cualquier tipo de agua, en la medida en que resulte farmacéutica o cosméticamente aceptable. Por ejemplo, puede utilizarse como el ingrediente agua, agua destilada, agua de intercambio iónico, agua esterilizada o agua que contiene electrolitos. Entre los ejemplos de agua que contiene electrolitos se incluyen agua, agua de manantial, agua mineral y similares. La expresión "agua marina" en la presente memoria se refiere a agua marina superficial, agua marina intermedia, agua marina profunda y agua marina ultraprofunda. Habitualmente se selecciona convenientemente de un intervalo de entre 50% y 90% en peso. Preferentemente se selecciona de un intervalo de entre 60% y 80% en peso.

30 Los aceites utilizables en la invención son, por ejemplo, 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 y aceites vegetales similares; sebo de bovino, manteca, lanolina y aceites y grasas animales similares; petrolato, parafina líquida, escualano, oligómeros de 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 blanca de abeja, aceite de ballena, cera de 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; mezclas de monoglicéridos, diglicéridos o triglicéridos de ácidos grasos C_{12-18} saturados o insaturados; metilpolisiloxano, dimetilpolisiloxano, metilfenilpolisiloxano, hidrogenopolisiloxano de metilo y siliconas lineales similares; decametilciclopentasiloxano, octametilciclotetrasiloxano, metilciclosiloxano y siliconas cíclicas similares; metilpolisiloxano reticulado, metilfenilpolisiloxano reticulado y siliconas reticuladas similares, y, por ejemplo, aceites de silicona tales como siliconas modificadas con polioxietileno, polioxipropileno o similares; además de otros. Resultan preferibles los aceites de hidrocarburo líquidos, tales como vaselina, parafina líquida, escualano, oligómero de α -olefina y similares. Dichos aceites pueden utilizarse individualmente o en combinación. En el caso de que los aceites sean sólidos, resulta preferible licuarlos mediante un resolvente auxiliar antes de la utilización. Resulta preferible utilizar el aceite en una proporción de entre 0,3% y 20% en peso, basada en la cantidad total de la composición para la mejora del melasma, más preferentemente en una proporción de entre 0,5% y 15% en peso.

50 Aunque el método de preparación de la composición para la mejora del melasma en forma de una composición en emulsión O/W no se encuentra limitado, resulta preferible prepararla siguiendo el método descrito a continuación:

(1) se mezclan el éster de poligliceril-ácido graso y el ácido alcanoil-láctico o una sal del mismo con el aceite y preferentemente con un alcohol polihídrico. La mezcla se agita bajo calentamiento. Tras disolver uniformemente la mezcla, se enfría, proporcionando una emulsión no acuosa.

(2) La emulsión no acuosa obtenida de esta manera se mezcla con una solución acuosa (composición acuosa) que se prepara separadamente y que contiene la sustancia relacionada con ácido nucleico de purina, agua y el copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo. La composición para la mejora del melasma en forma de emulsión O/W se prepara a continuación según un método convencional.

60 Resulta preferible utilizar el alcohol polihídrico en el Procedimiento (1) para la preparación de la emulsión no acuosa con el fin de mejorar adicionalmente el desarrollo de la capacidad emulsificadora del éster de poligliceril-ácido graso, el ácido alcanoil-láctico, etc.

65 Los alcoholes polihídricos utilizables en la presente memoria son, por ejemplo, poligliceroles que presentan un grado de polimerización de entre 2 y 10 (por ejemplo diglicerol, triglicerol, tetraglicerol, etc.), etilenglicol,

5 dietilenglicol, polietilenglicol, 1,3-butilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, isoprenenglicol, pentadiol, sorbitol, maltitol, fructosa y similares. Resulta preferible la utilización de glicerol. Dichos alcoholes polihídricos pueden utilizarse individualmente o en combinación. En caso de utilizarlos, el alcohol polihídrico se utiliza en una proporción de entre 0,05% y 15% en peso, basada en la cantidad total de la composición para la mejora del melasma, preferentemente en una proporción de entre 3% y 10% en peso.

10 En el procedimiento (2), destinado a la emulsificación, puede incorporarse un alcohol inferior además del electrolito, agua y el copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo en la solución acuosa (composición acuosa) que debe mezclarse con la emulsión no acuosa. Lo anterior incrementa la absorción percutánea de la sustancia relacionada con ácido nucleico de purina. Los alcoholes inferiores utilizables en la invención habitualmente son alcoholes con 1 a 6 carbonos. Son ejemplos preferentes, etanol, propanol, isopropanol y alcoholes C₁₋₄ similares. Dichos alcoholes inferiores pueden utilizarse individualmente o en combinación. Resulta preferible la utilización de etanol. En caso de utilizarlo, el alcohol inferior se utiliza en una proporción de entre 0,5% y 15% en peso, basada en la cantidad total de la composición para la mejora del melasma, preferentemente en una proporción de entre 3% y 10% en peso.

20 Además, puede utilizarse un alcohol polihídrico en la solución acuosa indicada anteriormente (composición acuosa). De esta manera, la utilización permite controlar la capacidad hidratante y las características sensoriales de la composición para la mejora del melasma en el grado deseado. Entre los alcoholes polihídricos utilizables en la solución acuosa se incluyen los identificados anteriormente. En el caso de que se utilice un alcohol polihídrico en la preparación de una emulsión no acuosa, resulta preferible utilizar alcoholes polihídricos que sean idénticos o altamente compatibles a los utilizados para la solución acuosa.

25 Entre los ejemplos de método para emulsificar la mezcla de la emulsión no acuosa y la solución acuosa (composición acuosa) se incluyen agitar la mezcla bajo presión atmosférica o bajo alta presión utilizando un homomezclador. Las partículas de la emulsión resultante pueden refinarse adicionalmente con un homogeneizador según resulte necesario.

30 La proporción de emulsión no acuosa a solución acuosa (composición acuosa) no se encuentra limitada. Habitualmente resulta deseable controlar la proporción de la emulsión no acuosa a un valor de entre 1% y 40% en peso, preferentemente de entre 1% y 30% en peso, basado en la cantidad total de la composición para la mejora del melasma, proporcionando de esta manera una composición para la mejora del melasma en forma de una composición en emulsión O/W más estable.

35 La viscosidad de la composición para la mejora del melasma de la invención en forma de composición en emulsión O/W no se encuentra limitada. Habitualmente resulta deseable preparar la composición en emulsión O/W para que presente una viscosidad de 30.000 cps o menos, preferentemente de entre 500 y 20.000 cps, a una temperatura de 20°C (viscosímetro: viscosímetro de tipo B, rotor: n° 1 a n° 4, velocidad de rotación: 6, 12, 30 o 60 rpm).

40 La composición anteriormente indicada para la mejora del melasma de la invención ejerce el efecto de mejorar el melasma, aplicada en forma de composición de aplicación externa en una lesión de melasma, debido al efecto de las sustancias relacionadas con un ácido nucleico de purina incluidas en la composición. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la composición para la mejora del melasma de la presente invención puede formularse en forma de composiciones de aplicación externa, tales como un fármaco médico o cuasimédico de aplicación externa, un cosmético, etc. La composición para la mejora del melasma de la invención puede utilizarse con fines específicos tales como, por ejemplo, fármacos médicos de aplicación externa, fármacos cuasimédicos de aplicación externa, cosméticos faciales tales como bases, coloretes, máscaras, sombras de ojos, delineadores de ojos, polvos faciales, barras de labios, etc.; productos de cuidado de la piel básicos tales como emulsiones, cremas, lociones, aceites y paquetes; limpiadores tales como limpiadores faciales, cremas limpiadoras y jabones corporales; agentes limpiadores; limpiadores; agentes de baño, etc.

55 La composición para la mejora del melasma de la invención habitualmente presenta un pH comprendido en el intervalo de entre 2 y 8. Debido a la baja irritación a la piel y mucosas y la agradable sensación en la piel al utilizarla, resulta preferible que el pH se encuentre 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 un pH neutro de 7.

60 La composición para la mejora del melasma de la invención puede ejercer el efecto de mejorar el melasma mediante su adhesión, pulverización o aplicación directa en una lesión de melasma en la piel. La cantidad y frecuencia de aplicación de la composición para la mejora del melasma puede determinarse según los tipos y concentraciones del adenosín-monofosfato o sal del mismo utilizado, la edad del usuario, el género, el estado del área de piel afectada, la forma de aplicación, el efecto pretendido, etc. La composición para la utilización en la mejora del melasma según se define en las reivindicaciones puede aplicarse en la lesión de melasma en una cantidad adecuada una o varias veces al día.

Tal como se ha indicado anteriormente, la sustancia relacionada con un ácido nucleico de purina, adenosín-monofosfato o una sal del mismo, presenta el efecto de mejorar el melasma. Por lo tanto, la presente invención proporciona una composición para la utilización en la mejora del melasma.

5 (3) Composición para la utilización en un método para la mejora del melasma

Tal como se ha indicado anteriormente, el adenosín-monofosfato o una sal del mismo puede mejorar efectivamente el melasma. De esta manera, la presente invención proporciona una composición tal como se ha definido anteriormente para la utilización en un método para la mejora del melasma. La composición para la
10 utilización se aplica en una lesión de melasma.

El modo de aplicación de la composición en la lesión de melasma no se encuentra limitado en la medida en que se ponga en contacto con la lesión de melasma. Por ejemplo, la composición, portadores, aditivos o agentes medicinales pueden aplicarse en la lesión de melasma. Más concretamente, la composición se extiende o se
15 pulveriza sobre el área diana de piel o se adhiere a la piel en forma de un parche.

Las cantidades y frecuencias de aplicación de la composición en la lesión pueden determinarse según el tipo de sustancias relacionadas con un ácido nucleico de purina utilizadas, la edad del usuario, el género, el estado del melasma, la forma de aplicación, el efecto pretendido, etc. La composición puede aplicarse en la lesión de
20 melasma de la piel en una cantidad adecuada una o varias veces al día.

Tal como se ha indicado anteriormente, mediante la utilización de la composición puede mejorarse efectivamente un melasma.

25 **Ejemplos**

La presente invención se describe con mayor detalle haciendo referencia a los ejemplos siguientes.

30 **Ejemplo 1: emulsiones**

	(% en peso)
Adenosín-5'-monofosfato disódico	3,0
Isoestearoil-lactato sódico	0,2
Copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo	0,4
Parafina líquida ligera	5,0
Glicerol	6,0
Etanol	5,0
Antiséptico	Cantidad adecuada
Monoisoestearato de decaglicerol	1,5
Monomiristato de decaglicerol	0,3
Ajustador del pH	(pH 6,5)
Agua pura	hasta el total
	100,0% en peso

Se produjo una emulsión mediante el método descrito posteriormente según la formulación anteriormente indicada. Se mezclaron uniformemente monoisoestearato de decaglicerol, monomiristato de decaglicerol, isoestearoil-lactato sódico, glicerol y parafina líquida ligera, se disolvieron bajo calentamiento y se enfriaron, con el fin de preparar una
35 emulsión no acuosa uniforme. Se mezcló con lo anterior una composición acuosa (solución acuosa) que se preparó separadamente mediante disolución en agua destilada (agua pura) del adenosín-5'-monofosfato disódico, copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo, etanol, agente antiséptico y ajustador de pH. La mezcla se agitó con un homomezclador para convertirla en una emulsión en un estado emulsificado O/W.

40 **Ejemplo de ensayo 1: ensayo de la mejora del melasma**

Se llevaron a cabo los ensayos siguientes con el fin de evaluar el efecto de mejora del melasma de una sustancia relacionada con un ácido nucleico de purina.

45 <Método de ensayo>

Se aplicó sobre toda la cara de 27 pacientes con melasma dos veces al día, tras el lavado de la cara, una cantidad adecuada (una cantidad que pueda aplicarse uniformemente a toda la cara: aproximadamente cinco gotas) de la emulsión preparada según la formulación del Ejemplo 1, y se continuó realizando lo anterior durante 16 semanas (excepto por una persona, quien paró a las 12 semanas). Antes de iniciar la aplicación, 4, 8, 12 y 16 semanas después de iniciarse las aplicaciones, un dermatólogo realizó una evaluación global de la intensidad de color y extensión del melasma, clasificando el estado del melasma de cada paciente en uno de cinco grados: "ausencia de melasma", "leve", "débil", "moderado" y "severo", según los criterios en la Tabla 1, a continuación.

Tabla 1

Síntoma		Extensión				
		Nula	Ultra-reducida	Reducida	Moderada	Amplia
Intensidad del color	Nulo	Nula	Nula	Nula	Nula	Nula
	Leve	Nula	Leve	Leve	Débil	Moderada
	Débil	Nula	Leve	Débil	Moderada	Moderada
	Moderado	Nula	Leve	Moderada	Severa	Severa
	Severo	Nula	Moderada	Moderada	Severa	Severa

5 Los grados de melasma diagnosticados por el dermatólogo de los pacientes se compararon antes y después del inicio de la aplicación para evaluar el grado de mejora del melasma según los criterios siguientes.

Criterios de evaluación del grado de mejora del melasma

Curación	Desaparecen todos los síntomas
Mejora	Mejora de dos grados o más según los criterios en la Tabla 1
Ligera mejora	Se observó una mejora: menos de dos grados según los criterios en la Tabla 1
Ningún cambio o agravamiento	Ninguna mejora

10 Resultados del ensayo

15 Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2. La Tabla 2 muestra el número de pacientes incluido en cada uno de los criterios de evaluación anteriormente indicados de grado de mejora del melasma, la proporción de "ligera mejora" o más (proporción (%)) de pacientes que mostraron una "ligera mejora" o más, y el intervalo de confianza al 95% del porcentaje de pacientes con "ligera mejora" o más, 4, 8, 12 y 16 semanas después de iniciar la aplicación.

Tabla 2

	Grado de mejora del melasma (el número de pacientes)				Proporción de ligera mejora o más (%)	Intervalo de confianza al 95%
	Curación	Mejora	Ligera mejora	Ningún cambio o agravamiento		
4 semanas después del inicio de la aplicación externa	0	0	5	22	18,5	6,3-38,1
8 semanas después del inicio de la aplicación externa	0	5	10	12	55,6	35,3-74,5
12 semanas después del inicio de la aplicación externa	0	10	10	7	74,1	53,7-88,9
16 semanas después del inicio de la aplicación externa	0	10	14	2	92,3	74,9-99,1

20 Tal como resulta evidente a partir de la Tabla 2, la utilización de emulsiones que comprendían AMP2Na mostró un efecto notable de mejora del melasma. Más concretamente, 12 semanas después de iniciar la aplicación externa, 74,1% de los pacientes, y 16 semanas después de iniciar la aplicación externa, 92,3% de los pacientes, mostró una mejora del melasma, y se encontró que el efecto de mejora del melasma era estadísticamente significativo.

25 Los resultados de ensayo anteriormente proporcionados demostraron que la sustancia relacionada con un ácido nucleico de purina, aplicada en la lesión de melasma, presentaba un excelente efecto de mejora del melasma y, de

esta manera, se descubrió que la sustancia resulta útil para mejorar el melasma.

Ejemplo de ensayo 2: ensayo para reducir la opacidad de la piel (ejemplo de referencia)

- 5 Se llevaron a cabo los ensayos siguientes con el fin de evaluar el efecto de reducción de la opacidad de la piel de una sustancia relacionada con un ácido nucleico de purina.

Método de ensayo

- 10 Una cantidad adecuada (una cantidad que puede aplicarse uniformemente en toda la cara: aproximadamente cinco gotas) de la emulsión preparada según la formulación del Ejemplo 1 se aplicó sobre toda la cara de 27 mujeres con opacidad de la piel, dos veces al día, tras lavarse la cara, y se prolongó este procedimiento durante 16 semanas. Antes de iniciar la aplicación, y 4, 8, 12 y 16 semanas después de iniciar la aplicación, se midió el tono del color de la piel de los sujetos utilizando un medidor de diferencia de color (OFC-300A, Nippon Denshoku Industries Co., Ltd.).
- 15 El valor medido se obtuvo midiendo un valor L^* que indicaba la claridad de la piel, un valor a^* que indicaba el grado de rojez de la piel y un valor b^* que indica el grado de amarillez de la piel del área diana de piel de cada paciente 11 veces, y calculando el promedio de 7 valores medidos de entre los 11 valores, excluyendo los 2 valores máximos y los 2 mínimos.

Resultados del ensayo

- Los resultados obtenidos se muestran en la figura 1. La figura 1 muestra la media de la variación, ΔL^* del valor L^* que indica la claridad de la piel; la media de la variación, Δa^* del valor a^* , que indica el grado de rojez, y la variación, ΔE^*ab , que indica la diferencia de color de la piel, (E*ab), 4, 8, 12 y 16 semanas después de iniciar la aplicación, en comparación con el valor L^* , el valor a^* y el valor b^* de los sujetos antes de aplicar la composición. El valor ΔE^*ab se calculó mediante la fórmula 1.
- 25

Fórmula 1:

$$30 \quad \Delta E^*ab = [(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2]^{1/2}$$

- Mediante la aplicación de las emulsiones que comprendían AMP2Na en la piel, se incrementó significativamente el valor L^* de la piel (claridad de la piel) 4 semanas después de iniciar la aplicación, mientras que el valor b^* , que indica el grado de amarillez, se redujo significativamente 4 semanas después de iniciar la aplicación. El valor a^* , que indica el grado de rojez, empezó a incrementarse aproximadamente 8 semanas después de iniciar la aplicación y el incremento era significativo 12 semanas después del inicio. La tendencia del cambio del valor a^* , que indica grado de rojez, demuestra que el cambio en la rojez de la piel no había sido causado por la mejora transitoria del flujo de la sangre. Es conocido que el valor ΔE^*ab como índice que muestra un cambio de la diferencia de color, representa el cambio total en la piel con respecto a la claridad, grado de rojez y grado de amarillez, y en general el cambio en la piel puede observarse subjetiva y objetivamente con valores de Δ generalmente de 2 ó superiores. Debido a que el valor de ΔE^*ab 4 semanas después de iniciar la aplicación ya era superior a 2, se descubrió que el tono del color de la piel ya había cambiado notablemente.
- 40

- Los resultados de ensayo anteriormente proporcionados demostraron que la sustancia relacionada con un ácido nucleico de purina muestra un excelente efecto de reducción de la opacidad de la piel al aplicarla en el área de la piel de apariencia opaca y, de esta manera, se encontró que la sustancia resultaba útil para reducir la opacidad de la piel.
- 45

Ejemplo de ensayo 3. Ensayo de estabilidad de emulsión para la composición para la mejora del melasma o para la reducción de la opacidad de la piel en un estado emulsificado O/W

50

Se llevaron a cabo los ensayos siguientes con el fin de evaluar la estabilidad de emulsión de una composición para la mejora del melasma o para la reducción de la opacidad de la piel en un estado emulsificado O/W.

Método de ensayo

55

- Para la evaluación del ensayo de estabilidad de la emulsión para una composición para la mejora del melasma o para la reducción de la opacidad de la piel en un estado emulsificado O/W, se preparó una composición para la mejora del melasma o para la reducción de la opacidad de la piel según la formulación mostrada en la Tabla 3. En primer lugar, se mezclaron uniformemente un éster de poligliceril-ácido graso, un alcanoil-lactato, un aceite y un alcohol polihídrico, se disolvieron bajo calentamiento y se enfriaron, con el fin de preparar una emulsión no acuosa uniforme. Se mezcló con lo anterior una composición acuosa (solución acuosa) que se preparó separadamente mediante disolución en agua destilada (agua pura) de un electrolito, un copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo, un alcohol polihídrico, un alcohol inferior, un ajustador del pH y un antiséptico. La mezcla se agitó con un homomezclador para obtener una composición para la mejora del melasma o para la reducción de la opacidad de la piel, en un estado emulsificado O/W (Ejemplos 2 a 5). A título comparativo, se preparó una composición para la
- 60
- 65

mejora del melasma que comprendía un alcanoil-lactato (Ejemplo comparativo 1) y una composición para la reducción de la opacidad de la piel que comprendía copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo (Ejemplo comparativo 2) de la misma manera que en los Ejemplos 2 a 5 (la Tabla 4 muestra los ingredientes de estas composiciones en emulsión).

5 Cada una de diez composiciones para la mejora del melasma o la reducción de la opacidad de la piel (Ejemplos 2 a 5 y Ejemplos comparativos 1 y 2) preparadas de esta manera se introdujo en dos botellas de vidrio transparentes. Se dejó una botella en reposo a una temperatura de 60°C durante 2 semanas y la otra botella se sometió a un ensayo de 14 ciclos a temperaturas de entre -5°C y 40°C (1 ciclo: 24 horas). Se observó visualmente la apariencia (separación, flotación en aceite, presencia/ausencia de formación de gel) de cada composición en emulsión tras el ensayo y se evaluaron según los criterios siguientes.

<Criterios de evaluación>

- 15 A: no se observó separación ni flotación en aceite ni formación de gel.
B: se observó separación, flotación en aceite o formación de gel.

Tabla 3

		Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5
1	Monoisoestearato de decaglicerol	-	1,6	0,16	4,8
2	Diisoestearato de decaglicerol	1,2	-	-	-
3	Monoestearato de decaglicerol	-	-	0,02	0,5
4	Monomiristato de decaglicerol	0,6	0,2	-	-
5	Estearoil-lactato sódico	-	-	0,02	-
6	Isoestearil-lactato sódico	0,2	0,2	-	0,5
7	Escualano	5,0	8,0	-	15,0
8	Oligómero de α -olefina	-	-	5,0	-
9	Glicerol purificado	6,0	6,0	2,0	9,0
10	Dipropilenglicol	-	-	5,0	-
11	Adenosín-monofosfato disódico	1,5	1,5	3,0	6,0
12	Copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo	0,4	0,5	0,5	0,5
13	Etanol	5,0	5,0	3,0	5,0
14	Ajustador del pH	Cantidad adecuada	Cantidad adecuada	Cantidad adecuada	Cantidad adecuada
15	Antiséptico	Cantidad adecuada	Cantidad adecuada	Cantidad adecuada	Cantidad adecuada
16	Agua pura	Resto	Resto	Resto	Resto
Viscosidad (cps) a 20°C		4.200	17.000	1.400	1.100
Estabilidad a largo plazo (60°C; 2 semanas)		A	A	A	A
Estabilidad a largo plazo (-5°C a 40°C; ciclos: 2 semanas)		A	A	A	A

20

Tabla 4

		Ej. comp. 1	Ej. comp. 2
1	Monoisoestearato de decaglicerol	2,0	-
2	Diisoestearato de decaglicerol	-	1,2
3	Monomiristato de decaglicerol	-	0,6
4	Estearoil-lactato sódico	-	0,2
5	Escualano	5,0	-
6	Oligómero de α -olefina	-	5,0
7	Glicerol purificado	6,0	8,0
8	Polímero carboxivinilo	-	0,6
9	Adenosín-monofosfato disódico	3,0	3,0
10	Copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo	0,5	-
11	Etanol	3,0	5,0
12	Ajustador del pH	Cantidad adecuada	Cantidad adecuada

13	Antiséptico	Cantidad adecuada	Cantidad adecuada
14	Agua pura	Resto	Resto
	Viscosidad (cps) a 20°C	2.000	1.200
	Estabilidad a largo plazo (60°C; 2 semanas)	A	B
	Estabilidad a largo plazo (-5°C a 40°C; ciclos: 2 semanas)	B	A

Resultados de ensayo

5 Las Tablas 3 y 4 muestran los resultados del ensayo de estabilidad de emulsión para las composiciones para la mejora del melasma de los Ejemplos 2 a 5 y de los Ejemplos comparativos 1 y 2.

10 Tal como puede observarse en las Tablas 3 y 4, las composiciones para la mejora del melasma o la reducción de la opacidad de la piel en un estado emulsificado O/W de los Ejemplos 2 a 5 inhiben la separación de las fases agua/aceite, la flotación en aceite y la formación de gel y mantienen establemente su estado emulsificado bajo condiciones en las que las composiciones en emulsión resultan probablemente afectadas por el almacenamiento a largo plazo y los cambios de temperatura, incluso en el caso de que contengan una cantidad relativamente elevada de AMP2Na. En contraste, tal como muestran los ejemplos comparativos, la composición en emulsión en un estado emulsificado O/W que no comprende copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo (Ejemplo comparativo 2) no presenta estabilidad de emulsión a largo plazo y la composición en emulsión que no comprende alcanoil-lactato (Ejemplo comparativo 1) gelifica con el cambio de temperatura, no pudiendo mantener de esta manera un estado emulsificado de manera estable.

20 Resulta evidente a partir de lo expuesto anteriormente que al formular la composición en emulsión O/W tal como se ha indicado anteriormente, la composición para la mejora del melasma o la reducción de la opacidad de la piel puede proporcionarse en forma de emulsiones o cremas de una manera estable.

Aplicabilidad industrial

25 La composición para la utilización en la mejora del melasma de la invención muestra un excelente efecto de mejora del melasma debido a la acción del adenosín-monofosfato o de una sal del mismo aplicado en una lesión de melasma.

30 El adenosín-monofosfato o una sal del mismo incluido a modo de principio activo en la composición para la utilización en la mejora del melasma resulta altamente seguro para el cuerpo humano debido a que dicha sustancia se encuentra intrínsecamente presente en el cuerpo vivo. De esta manera, la sustancia puede incluirse en cosméticos además de fármacos médicos o cuasimédicos aplicados externamente. Por lo tanto, la presente invención proporciona unos medios para la mejora del plasma que puede llevarse a cabo mediante la utilización diaria de un cosmético que comprende la sustancia y de esta manera resulta fácil de utilizar para el paciente.

35 Además, la composición para la utilización en la mejora del melasma en un estado emulsificado O/W de la invención presenta una estabilidad de emulsión favorable además de un excelente efecto de mejora del melasma y, de esta manera, resulta útil como agente de aplicación externa para la piel en forma de crema o emulsión.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición para su utilización en la mejora del melasma, comprendiendo la composición una sustancia relacionada con un ácido nucleico de purina en una proporción de 1% a 10% en peso sobre la base de la cantidad total de la composición y un portador farmacéuticamente aceptable, en la que la sustancia relacionada con un ácido nucleico de purina es un adenosín-monofosfato o una sal del mismo, en la que la composición comprende además un éster de poligliceril-ácido graso, un ácido alcanoil-láctico o una sal del mismo, un copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo, agua y un aceite, y se formula en una emulsión O/W.
- 10 2. Composición para su utilización según la reivindicación 1, en la que la composición comprende además un alcohol polihídrico.
- 15 3. Composición para su utilización según la reivindicación 1, en la que el éster de poligliceril-ácido graso es un éster de un ácido graso C₁₂₋₃₆ y un poliglicerol que presenta un grado de polimerización de 6 o más, el ácido alcanoil-láctico comprende un grupo alcanoil que presenta 8 o más carbonos, el copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo comprende un grupo alquilo C₅₋₄₀ y el aceite es un aceite de hidrocarburo líquido.
- 20 4. Composición para su utilización según la reivindicación 2, en la que el éster de poligliceril-ácido graso se encuentra incluido en una proporción de 0,05% a 6% en peso, el ácido alcanoil-láctico o una sal del mismo se encuentra incluido en una proporción de 0,01% a 1% en peso, el copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo se encuentra incluido en una proporción de 0,01% a 0,8% en peso, el aceite se encuentra incluido en una proporción de 0,3% a 20% en peso, el alcohol polihídrico se encuentra incluido en una proporción de 0,05% a 15% en peso y el agua se encuentra incluida en una proporción de 50% a 90% en peso, basados en la cantidad total de la composición.
- 25 5. Composición para su utilización según la reivindicación 1, en la que el éster de poligliceril-ácido graso y el ácido alcanoil-láctico o una sal del mismo se encuentran incluidos en una proporción en peso de 95:5 a 60:40.
- 30 6. Composición para su utilización según la reivindicación 1, que comprende además un alcohol que presenta 1 a 6 átomos de carbono.

Fig. 1

