

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 469 566**

51 Int. Cl.:

**C07J 63/00** (2006.01)

**A61K 8/55** (2006.01)

**A61K 31/661** (2006.01)

**A61P 17/16** (2006.01)

**A61Q 19/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2006 E 06731754 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014 EP 1889850**

54 Título: **Nuevo derivado de ácido triterpénico y preparación para aplicación externa para la piel que lo comprende**

30 Prioridad:

**10.06.2005 JP 2005170220**

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

**18.06.2014**

73 Titular/es:

**POLA CHEMICAL INDUSTRIES INC. (100.0%)  
6-48, Yayoi-cho, Suruga-ku  
Shizuoka-shi, Shizuoka 422-8009 , JP**

72 Inventor/es:

**OCHIAI, MICHIO;  
GOTO, KENICHI;  
TOKUDOME, YOSHIHIRO y  
HIROKAWA, SHIGENARI**

74 Agente/Representante:

**MIR PLAJA, Mireia**

**ES 2 469 566 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**

Nuevo derivado de ácido triterpénico y preparación para aplicación externa para la piel que lo comprende

**5    Ámbito Técnico**

**[0001]** La presente invención se refiere a un nuevo derivado de ácido triterpénico y a una preparación para aplicación externa para la piel que lo contiene.

**10   Antecedentes de la Técnica**

**[0002]** Ha venido siendo sabido que un ácido triterpénico tal como el ácido ursólico tiene varios efectos fisiológicos tales como un efecto antioxidante, un efecto antiinflamatorio y un efecto de supresión de la producción de melanina, y han venido siendo conocidas tecnologías para integrar el ácido triterpénico en una preparación para aplicación externa para la piel tal como los cosméticos (véanse los Documentos de Patente 1, 2, 3, 4, 5 y 9, por ejemplo). Sin embargo, los compuestos tienen una insuficiente solubilidad tanto en un ingrediente oleoso como en un ingrediente acuoso, y presentan un problema de precipitación de un ácido triterpénico durante la conservación a largo plazo. Las actividades fisiológicas de un ácido triterpénico pueden verse reducidas debido a una insuficiente solubilidad, lo cual redundaría en la obtención de los insuficientes efectos fisiológicos. Bajo tales circunstancias, la solubilidad de un ácido triterpénico en un ingrediente oleoso fue mejorada, por ejemplo, esterificando un ácido triterpénico para así producir un derivado del ácido triterpénico. Sin embargo, este método no se considera satisfactorio para impedir la precipitación de un ácido triterpénico (véase el Documento de Patente 6, por ejemplo). Esto quiere decir que ha venido habiendo necesidad de unos medios para mejorar la solubilidad en una preparación sin deteriorar las actividades fisiológicas de un ácido triterpénico tal como el ácido ursólico, del que se sabe que tiene varias actividades fisiológicas.

**[0003]** Por otro lado, han venido siendo conocidas tecnologías para fosforilar un compuesto que tenga grupos hidroxilo para así obtener un fosfato (véase el Documento de Patente 10, por ejemplo), y en los sectores de los cosméticos se llevan a cabo modificaciones químicas para obtener derivados en forma de fosfatos a fin de estabilizar azúcares o análogos de azúcares tales como ácido ascórbico (véanse los Documentos de Patente 7 y 8, por ejemplo).

Documento de Patente 1: JP 08-165231 A  
Documento de Patente 2: JP 08-208424 A  
Documento de Patente 3: JP 01/072265 A1  
Documento de Patente 4: JP 11-012122 A  
Documento de Patente 5: JP 2000-302659 A  
Documento de Patente 6: JP 2004-331593 A  
Documento de Patente 7: JP 11-158197 A  
Documento de Patente 8: JP 2001-354513 A  
Documento de Patente 9: WO 01/17523 A1  
Documento de Patente 10: US 3.454.613

**40   Exposición de la Invención**

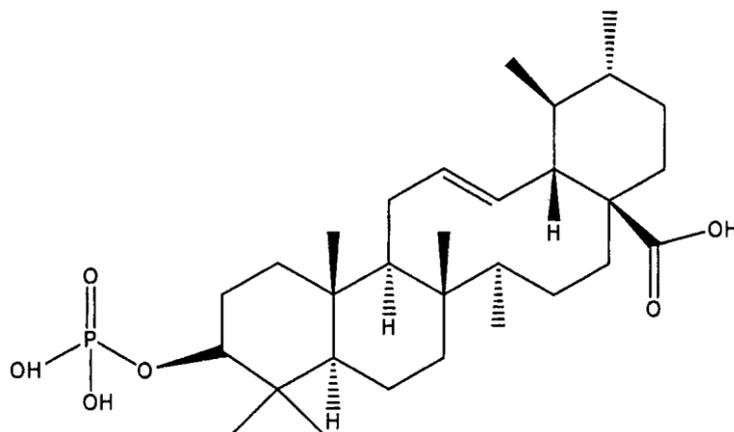
**[0004]** La presente invención se ha hecho bajo las circunstancias que se han descrito anteriormente, y un objeto de la presente invención es el de aportar una tecnología para mejorar la solubilidad de un ácido triterpénico tal como el ácido ursólico, del que se sabe que tiene varias actividades fisiológicas, sin deteriorar las actividades fisiológicas.

**[0005]** En vista de tales circunstancias, los inventores de la presente invención han realizado extensivos estudios a fin de encontrar una tecnología para mejorar la solubilidad de un ácido triterpénico que tiene grupos hidroxilo, tal como el ácido ursólico, del que se sabe que tiene varias actividades fisiológicas, sin deteriorar las actividades fisiológicas, y como resultado de ello los inventores descubrieron que un ácido triterpénico fosforilado obtenido fosforilando al menos uno de los grupos hidroxilo que están presentes en un ácido triterpénico tiene tales propiedades, habiendo con ello llevado a cabo la presente invención. Esto quiere decir que la presente invención es como sigue.

(1) Ácido ursólico fosforilado que es obtenido mediante fosforilación de grupo hidroxilo del ácido ursólico, y/o una sal del mismo.

55

[Fórmula química 1]



Fosfato de ácido ursólico

(2) Preparación para aplicación externa para la piel que comprende el ácido ursólico fosforilado y/o una sal del mismo según el ítem (1).

(3) Preparación para aplicación externa para la piel según el ítem (2), la cual es un cosmético.

(4) Preparación para aplicación externa para la piel según el ítem (3), en donde el cosmético es una cuasi droga.

(5) Preparación para aplicación externa para la piel según el ítem (4), la cual es para antiinflamación.

(6) Preparación para aplicación externa para la piel según el ítem (4), la cual es para la supresión de la producción de melanina.

### 30 El mejor modo de realizar la invención

#### (1) El compuesto de la presente invención

[0006] Un compuesto de la presente invención es un ácido ursólico fosforilado obtenido fosforilando un ácido ursólico que tiene un grupo hidroxilo (de aquí en adelante a veces simplemente denominado ácido ursólico). El ácido ursólico que tiene un grupo hidroxilo no está particularmente limitado siempre que sea usado en el campo de las preparaciones para aplicación externa para la piel tales como cosméticos.

[0007] La derivación de un fosfato de ácido ursólico a partir de un ácido ursólico puede ser llevada a cabo según un método de fosforilación que es del dominio público. Por ejemplo, un ácido ursólico es tratado con un equivalente de una a tres veces de dietil-N,N-dietilfosforamidoato en presencia de tetrazol, y se le deja reaccionar con t-butilhidroperóxido para así producir metilfosfato de un ácido ursólico, y luego se dejó que reaccionase con ello bromotrimetilsilano, para con ello producir un fosfato de ácido ursólico.

[0008] El fosfato de ácido ursólico obtenido tratando al ácido ursólico de esta manera tiene la estructura que se ha mostrado anteriormente. El ácido ursólico fosforilado así obtenido puede ser convertido en una sal dejando que el ácido reaccione con un álcali que sea usado en general en drogas o cosméticos. Los ejemplos preferibles de una sal de este tipo incluyen a los miembros del grupo que consta de sales de metales alcalinos tales como sales sódicas y sales potásicas; sales de metales alcalinotérreos tales como sales cálcicas y sales magnésicas; sales de aminas orgánicas tales como sales amónicas, sales de trietanolamina y sales de trietilamina; y sales de aminoácidos básicos tales como sales de lisina y sales de arginina. El ácido ursólico fosforilado así obtenido o una sal del mismo tiene una importante solubilidad en un soporte acuoso y tiene una actividad medicamentosa considerablemente mejorada en comparación con un ácido triterpénico. En un caso de una preparación para aplicación externa para la piel que contenga al ácido ursólico fosforilado de la presente invención, el contenido de ácido ursólico fosforilado es preferiblemente de un 0,01 a un 0,1% másico con respecto a la cantidad total de la preparación para aplicación externa para la piel. Esto es porque si el contenido es demasiado pequeño, la actividad medicamentosa puede no expresarse, mientras que si el contenido es demasiado grande, la actividad medicamentosa puede llegar a una meseta.

#### (2) La preparación para aplicación externa para la piel de la presente invención

[0009] La preparación para aplicación externa para la piel de la presente invención está caracterizada por contener el anteriormente mencionado ácido ursólico fosforilado de la presente invención y/o una sal del mismo. Los ejemplos de la preparación para aplicación externa para la piel de la presente invención incluyen a los miembros del grupo que consta de cosméticos y medicinas externas para la piel, y de los mismos son preferibles los cosméticos. De entre los

- cosméticos, son preferibles las cuasi drogas. Las cuasi drogas son productos de los que se considera que tienen un efecto y una eficacia específicos aprobados por la Ley Japonesa de Asuntos Farmacéuticos y que tienen efectos moderados en comparación con las drogas. En la presente invención, la expresión “cuasi drogas” significa cosméticos destinados a ser usados no tan sólo para la belleza, sino también para la prevención o el mejoramiento de síntomas específicos. La preparación para aplicación externa para la piel de la presente invención también incluye a un cosmético que sea similar a una cuasi droga del Japón y sea usado con las mismas finalidades. Los ejemplos de un cosmético de este tipo incluyen a los miembros del grupo que consta de cosméticos medicados de Corea y cosméticos con contenido de drogas de China.
- 5
- 10 **[0010]** En la preparación para aplicación externa para la piel de la presente invención, un ácido ursólico fosforilado y/o una sal del mismo que sirva de ingrediente esencial tiene efecto antiinflamatorio y efecto de supresión de la producción de melanina, y por consiguiente la preparación se usa preferiblemente como preparación para aplicación externa para la piel para antiinflamación o como preparación para aplicación externa para la piel para la supresión de la producción de melanina o para el blanqueo de la piel. De dichas preparaciones, son preferibles una cuasi droga para antiinflamación y
- 15 una cuasi droga para la supresión de la producción de melanina, y preferiblemente se indica en los envases de tales cuasi drogas o en los documentos adjuntos a las mismas el efecto antiinflamatorio o el efecto de supresión de la producción de melanina. Como resultado de ello, el modo de uso de la preparación para aplicación externa para la piel puede estar claramente indicado, y se le puede recomendar al usuario que la use adecuadamente.
- 20 **[0011]** La preparación para aplicación externa para la piel de la presente invención puede incluir no tan sólo el anteriormente mencionado ácido triterpénico fosforilado y la sal del mismo, sino también varios ingredientes de los que se usan en general en mediciones o cosméticos, es decir, uno o varios de los siguientes: ingredientes acuosos, ingredientes oleosos, ingredientes en polvo, agentes superficiales, humectantes, espesantes, materiales colorantes, aromatizantes, antioxidantes, ajustadores del pH, agentes quelantes, antisépticos y drogas tales como agentes
- 25 protectores contra la radiación ultravioleta y agentes antiinflamatorios y de curación de heridas.
- [0012]** Los ejemplos de los ingredientes acuosos incluyen a los miembros del grupo que consta de agua y alcoholes inferiores (etanol, propanol e isopropanol).
- 30 **[0013]** Los ejemplos de los ingredientes oleosos incluyen a los miembros del grupo que consta de ácidos grasos superiores (tales como ácido esteárico, ácido palmítico, ácido mirístico y ácido láurico, y ésteres de los mismos), alcoholes superiores (tales como cetanol, alcohol de lanolina, alcohol estearílico y alcohol cetosteárico), ceras (tales como parafina dura, cera microcristalina, cera de ceresina, cera de polietileno, cera de abejas, cera vegetal, cera de carnauba y cera de candelilla), y sustancias oleosas naturales o sintéticas (tales como escualano, parafina líquida,
- 35 lanolina o un derivado de la misma, aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de semilla de girasol, alcohol oleílico, aceite de ricino, vaselina, adipato de dietoxietilo, aceite de silicio y fluorohidrocarburo).
- [0014]** Los ejemplos de ingredientes en polvo incluyen a los miembros del grupo que consta de óxido de aluminio, dióxido de titanio, óxido de cinc, colcotar, óxido amarillo, ultramarino, azul de hierro, polvo de resina acrílica, sílice, talco, sericita, mica y mica-titanio.
- 40 **[0015]** Los ejemplos de agentes superficiales incluyen a los miembros del grupo que consta de agentes superficiales aniónicos tales como jabón de ácido graso (tal como laurato sódico y palmitato sódico), laurilsulfato potásico y alquilétersulfato de trietanolamina; agentes superficiales catiónicos tales como cloruro de esteariltrimetilamonio, cloruro de benzalconio y óxido de laurilamina; agentes superficiales anfóteros tales como un agente superficial anfótero basado en imidazolina (tal como 2-cocil-2-imidazolinio hidróxido-1-carboxietiloxi-2-sodio), un agente superficial anfótero basado en betaína (tal como alquibetaína, amida-betaína y sulfobetaína) y acilmetiltaurina; agentes superficiales no iónicos tales como ésteres grasos de sorbitano (tales como monoestearato de sorbitano y sesquioleato de sorbitano), ácidos grasos de glicerol (tales como monoestearato de glicerol), ésteres grasos de propilenglicol (tales como monoestearato de propilenglicol), derivados de aceite de ricino hidrogenado, alquileteres de glicerol, ésteres grasos de sorbitano-polioxi-etileno (POE) (tales como monooleato de sorbitano-POE y monoestearato de sorbitano-polioxi-etileno), ésteres grasos de sorbita-POE (tales como monolaurato de sorbita-POE), ésteres grasos de glicerol-POE (tales como monoisoestearato de glicerol-POE), ésteres grasos de POE (tales como monooleato de polietilenglicol y diestereato de PEO), alquileteres de POE (tales como 2-octildodeciléter de POE), alquilfeniléteres de POE (tales como nonilfeniléter de POE), Pluronic (marca de fábrica), alquileteres de POE-POP (tales como 2-deciltetradeciléter de POE-POP) Tetronics (marca de fábrica), un derivado de aceite de ricino-POE-aceite de ricino hidrogenado (tal como aceite de ricino-POE y aceite de ricino hidrogenado-POE), ésteres grasos de sucrosa y alquilglicósido.
- 50
- 55
- 60 **[0016]** Los ejemplos de humectantes incluyen a los miembros del grupo que consta de polialcoholes tales como glicerol, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dipropilenglicol, etilenglicol, 1,4-butilenglicol, diglicerol, triglicerol, sorbitol o derivados de los mismos, y polietilenglicol; glucosa, maltosa, maltitol, sucrosa, fructosa, treitol, eritritol, sorbitol o derivados de los mismos, azúcar solvente de almidón, ácido hialurónico, sulfato de condroitina, colágeno hidrolizado, elastina hidrolizada,

carboximetilquitina, caseína.sosa, mucina y glicoesfingolípido. Dichos humectantes pueden estar comprendidos en una cantidad que va desde un 0,1 hasta un 30% en peso con respecto a todos los ingredientes.

5 **[0017]** Los ejemplos de los espesantes incluyen a los miembros del grupo que consta de polímero de carboxivinilo, gelatina de proteína cruda, carboximetilcelulosa, carragenano, alginato sódico, bentonita, veegum y hectorita sintética.

**[0018]** Los ejemplos de antioxidantes incluyen a los miembros del grupo que consta de hidroxitolueno dibutilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), piro-sulfito de sodio y tocoferol, sulfato sódico y ácido acético de tocoferol.

10 **[0019]** Los ejemplos de ajustadores del pH incluyen a los miembros del grupo que consta de ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico y fosfato.

15 **[0020]** Los ejemplos de agentes quelantes incluyen a los miembros del grupo que consta de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA).

**[0021]** Los ejemplos de antisépticos incluyen a los miembros del grupo que consta de éster metílico, etílico, propílico o butílico del ácido p-oxibenzoico, fenoxietanol, o-fenilfenol, ácido deshidroacético, o sales de los mismos, p-cresol, m-cresol y o-cloro-m-xilenol.

20 **[0022]** Los ejemplos de agentes protectores contra la radiación ultravioleta incluyen a los miembros del grupo que consta de ácido urocánico o un derivado del mismo, ácido isoferúlico o una sal del mismo, oxibenzona o un derivado de la misma, ácido p-aminobenzoico o un derivado del mismo, dibenzoilmetano o un derivado del mismo y ácido p-metoxicinámico o un derivado del mismo. Dichos agentes protectores pueden estar comprendidos en una cantidad que va desde un 0,01 hasta un 30% en peso con respecto a todos los ingredientes.

25 **[0023]** Los ejemplos de agentes antiinflamatorios incluyen a los miembros del grupo que consta de ácido glicirretínico o un derivado del mismo tal como glicirretinato de estearilo, ácido glicirricínico o una sal del mismo, extracto de castaño de indias y extracto de aloe. Esos agentes antiinflamatorios pueden estar comprendidos en una cantidad que va desde un 0,01 hasta un 5% en peso con respecto a todos los ingredientes.

30 **[0024]** Los ejemplos de agentes de curación de heridas incluyen a los miembros del grupo que consta de extracto de jalea real, extracto de raíz de angélica, extracto de romero y ácido rosmarínico. Esos agentes de curación de heridas pueden estar comprendidos en una cantidad que va desde un 0,01 hasta un 5% en peso con respecto a todos los ingredientes.

35 **[0025]** Los ejemplos de agentes aceleradores del metabolismo incluyen a los miembros del grupo que consta de extracto de placenta,  $\gamma$ -orizanol, un aminoácido o un derivado del mismo, y vitamina E o un derivado de la misma. Esos agentes pueden estar comprendidos en una cantidad que va desde un 0,01 hasta un 5% en peso con respecto a todos los ingredientes.

40 **[0026]** Los ejemplos de agentes blanqueadores de la piel incluyen a los miembros del grupo que consta de pantetéina-S-ácido sulfónico, ácido ascórbico o fosfato magnésico del mismo, arbutina, ácido cójico, ácido linoleico, ácido tranexámico y esculina.

45 **[0027]** De entre los ingredientes arbitrarios anteriormente mencionados, en particular se usa preferiblemente en una cuasi droga para la obtención de un efecto antiinflamatorio un ingrediente activo para la obtención de un efecto antiinflamatorio. Los ejemplos preferibles de un ingrediente activo de este tipo incluyen a los miembros del grupo que consta de glicerretinato de estearilo y glicirricinato dipotásico. La concentración de un ingrediente activo de este tipo es preferiblemente de un 0,01 a un 5% másico.

50 **[0028]** Además, particularmente se usa con preferencia en una cuasi droga para la supresión de la producción de melanina un ingrediente activo para la supresión de la producción de la melanina o para el blanqueo de la piel. Los ejemplos de ingrediente activo de este tipo incluyen a los miembros del grupo que consta de ácido ascórbico y una sal del mismo, fosfato de ácido ascórbico y una sal del mismo, glucósido de ácido ascórbico y una sal del mismo, arbutina y una sal de la misma, ácido elágico y una sal del mismo, ácido tranexámico y una sal del mismo, y ácido 4-metoxisalicílico y una sal del mismo. La concentración de un ingrediente activo de este tipo es preferiblemente de un 0,01 a un 5% másico.

55 **[0029]** La preparación para aplicación externa para la piel de la presente invención puede producirse tratando los anteriormente mencionados ingredientes esenciales e ingredientes arbitrarios según un método convencional.

60 **[0030]** De aquí en adelante se describirá más en detalle la presente invención por medio de ejemplos, pero la presente invención no deberá quedar limitada tan sólo a tales ejemplos.

**Ejemplos****<Ejemplo 1>**

5 **[0031]** Una mezcla de ácido ursólico (48,1 g, 0,105 moles), dimetil-N,N-dietilfosforamidato (34,82 g, 0,211 moles) y tetrahidrofurano seco (1.250 ml) fue calentada hasta 35°C para así preparar una solución diáfana, y en el punto en el tiempo en el que la temperatura interna era de 27°C fue añadido 1H-tetrazol (44,25 g, 0,632 moles), efectuándose a continuación agitación a temperatura ambiente (22°C) por espacio de una hora. Tras confirmar la generación de fosfito de dimetilo mediante cromatografía de capa fina (TLC), la solución de reacción fue enfriada con hielo seco de acetona, y se añadió gota a gota a -20°C a la misma una solución acuosa de un 70% de hidroperóxido de t-butilo (84 ml, 0,607 moles). El baño de hielo fue retirado para incrementar gradualmente la temperatura hasta la temperatura ambiente, y se llevó a cabo TLC para confirmar la desaparición de fosfito de dimetilo y la generación de fosfato de dimetilo, a continuación de lo cual se paró la reacción a 0°C con una solución acuosa de un 10% de sulfito de hidrógeno y sodio (300 ml). Se añadió a la solución de reacción acetato de etilo (1.250 ml), y se separó la capa orgánica. La capa orgánica fue lavada secuencialmente con una solución acuosa de un 10% de sulfito de hidrógeno y sodio (100 ml x 3), una solución acuosa de un 5% de carbonato de hidrógeno y sodio (200 ml x 3) y una solución salina saturada, y fue secada con sulfato magnésico anhidro. A continuación se añadió gel de sílice (400 ml) a la capa orgánica, efectuándose a continuación concentración y secado bajo presión reducida. Se llenó una columna con gel de sílice que absorbió la capa orgánica, y luego se hizo un llenado con hexano. Luego la columna fue adicionalmente llenada con hexano para eluir las sustancias no adsorbidas, y se llevó a cabo el revelado con hexano/acetato de etilo (2:1). De entre las fracciones eluidas, las fracciones que tenían un único ingrediente fueron concentradas, para con ello producir 35 g de un compuesto titulado en forma de polvo de gel. Este producto fue hallado usando resonancia magnética nuclear (NMR) para absorber el acetato de etilo y el diclorometano usados en el lavado. Además fueron obtenidas fracciones que contenían trazas de impurezas, para con ello producir 6 g del compuesto. El 3-metilfosfato de ácido ursólico así sintetizado (35 g, 62 mmoles) fue disuelto en diclorometano seco (350 ml), y se añadió bromotrimetilsilano (25 ml, 186 mmoles) en una corriente de argón, efectuándose a continuación reacción a temperatura ambiente por espacio de una hora. Tras confirmación por TLC, la solución de reacción fue concentrada bajo presión reducida, y el residuo fue disuelto en tolueno seco y concentrado (200 ml x 2) para eliminar completamente el bromotrimetilsilano excesivo. El concentrado fue disuelto en metanol al 95% (300 ml), y la solución se tuvo en agitación a temperatura ambiente por espacio de una hora, para con ello precipitar cristales. La solución fue concentrada bajo presión reducida y secada con anhídrido de ácido fosfórico a 50°C durante la noche bajo presión reducida, para con ello producir 23,5 g de fosfato de ácido ursólico. <sup>1</sup>H-NMR (ppm) : 5,23 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 2,20 (d, 1H), 2,05-1,25 (m, 25H), 1,12 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (d, 3H), 0,87 (d, 3H), 0,85 (s, 3H), Masa: 535 (M<sup>+</sup>) IR (cm<sup>-1</sup>): 2948, 1694, 1456, 1378, 1028, 661, 566

**<Ejemplo de Ensayo 1>**

35 **[0032]** El fosfato de ácido ursólico así obtenido fue comparado con ácido ursólico (control) con respecto a sus solubilidades. Se pusieron en un recipiente de vidrio de 2 ml 20 mg de fosfato de ácido ursólico o ácido ursólico, y se añadieron a ello los solventes que se indican en la Tabla 1. La mezcla se tuvo en agitación por espacio de 16 horas y se pasó por un filtro de 0,45 µm. Después de eso, se llevó a cabo mediante HPLC la medición de la concentración. Los resultados están indicados en la Tabla 1. Los resultados pusieron de manifiesto que la solubilidad del fosfato de ácido ursólico de la presente invención ha sido mejorada en comparación con la del ácido ursólico.

**[0033] [Tabla 1]**

Tabla 1: Comparación de las solubilidades

Concentración saturada (µg/ml)		
Solvente	pUA	UA
EtOH	>100000	<1
8% EtOH/DW	134,9	<1
DW	20,1	<1
EtOH al 8%/tampón de fosfato 0,1M (pH 9)	7,5	<1
Tampón de fosfato 0,1M (pH 9)	119,7	<1
EtOH al 8%/tampón de fosfato 0,1M (pH 7,0)	31,1	<1
pUA (fosfato de ácido ursólico)		
UA (ácido ursólico)		

45

**<Ejemplo de Ensayo 2>**

50 **[0034]** Fue llevado a cabo un ensayo de maximización con cobayos usando diez cobayos blancos Hartley para examinar la presencia o ausencia de la sensibilidad cutánea de fosfato de ácido ursólico para los cobayos. Un producto emulsionado que contenía agua destilada y adyuvante completo de Freund (FCA) en volúmenes iguales, una sustancia de ensayo (disuelta en aceite de oliva, al 5%), y una mezcla que incluía una sustancia de ensayo y FCA en volúmenes iguales fueron inyectados por separado por vía intracutánea a cinco cobayos en dos sitios con 0,1 ml, respectivamente. Al día siguiente fue afeitado el pelo de los sitios de inyección intracutánea, y se aplicó ahí una mezcla de un 10% de

laurilsulfato sódico/vaselina. Al día siguiente se aplicaron con un parche por espacio de 48 horas a los sitios afeitados 0,1 ml de fosfato de ácido ursólico al 5% (disuelto en aceite de oliva) para completar la inducción de la sensibilización. Una vez concluida la inducción de la sensibilización, se previó un periodo de reposo de 10 días. Una vez concluido el periodo, fue afeitado el pelo en sitios no tratados en el lomo. Luego fueron aplicadas con un parche por espacio de 24 horas a tres sitios respectivos sendas cantidades de 0,1 ml de fosfato de ácido ursólico al 5%, al 0,5% y al 0% (disuelto en aceite de oliva) para inducir sensibilización. Fueron observadas las reacciones cutáneas treinta minutos y 24 horas tras haber retirado el parche. La observación de las reacciones cutáneas fue llevada a cabo según los criterios de Draize reacción con eritema claro, ++: reacción con edema, pápula o descamación. Como resultado de ello, no había diferencias entre el grupo al que se le administró la muestra y el grupo de control con respecto a las reacciones cutáneas, y en este experimento no se observó la sensibilización de fosfato de ácido ursólico para la piel.

**<Ejemplo 2>**

[0035] Fue preparada según la formulación siguiente una loción antiinflamatoria que es una preparación para aplicación externa para la piel de la presente invención. Es decir, los ingredientes de la formulación fueron calentados hasta 80°C y mezclados a fondo, a continuación de lo cual se efectuó enfriamiento con agitación, para con ello obtener la Loción 1. En el Ejemplo Comparativo 1, donde el fosfato de ácido ursólico fue sustituido por ácido ursólico, fueron llevados a cabo los mismos procedimientos que se han indicando anteriormente para con ello preparar una loción del Ejemplo Comparativo 1. La Loción 1 era diáfana incluso tras conservación por espacio de tres meses a 5°C, 20°C y 40°C, y resultó ser estable, mientras que la loción del Ejemplo comparativo 1 devino turbia inmediatamente después de su producción.

1,3-butanodiol	8% másico
1,2-pentanodiol	2% másico
Fenoxietanol	0,5% másico
Solución de glicirricinato dipotásico al 1%	5% másico
Glicerol	3% másico
Solución de fosfato de ácido ursólico al 1%	1% másico
Aceite de ricino hidrogenado de POE(60)	0,1% másico
Agua	80,4% másico

**<Ejemplo de Ensayo 3>**

[0036] Veinte panelistas con trastornos cutáneos fueron divididos en dos grupos que constaban de 10 panelistas cada uno. Los panelistas de un grupo usaron la Loción 1 continuamente por espacio de dos semanas, mientras que los panelistas del otro grupo usaron la loción del Ejemplo comparativo 1 continuamente por espacio de dos semanas, efectuándose a continuación la observación de las variaciones de las condiciones de los trastornos cutáneos.

[0037] Tres especialistas valoraron las condiciones de los trastornos cutáneos a partir de imágenes de las mejillas ampliadas mediante un microscopio de vídeo sobre la base de puntuaciones según los criterios que se indican a continuación. Durante este ensayo, un panelista que sintió molestias en la piel dejó el ensayo en ese momento, y fue valorado como un caso de abandono. Los resultados están indicados en la Tabla 2. Los resultados revelaron que una cuasi droga de la presente invención tiene un efecto antiinflamatorio igual o superior al de una que contenga ácido ursólico. En el caso de la Loción 1, no hubo caso de abandono, mientras que en el caso del Ejemplo Comparativo 1 hubo un caso de abandono.

**(Criterios)**

**[0038]**

- Puntuación de 1: Importante trastorno cutáneo
- Puntuación de 2: Obvio trastorno cutáneo
- Puntuación de 3: Pequeño trastorno cutáneo
- Puntuación de 4: Piel sana

**[0039] [Tabla 2]**

Tabla 2: Resultados de la evaluación

		Puntuación de 1	Puntuación de 2	Puntuación de 3	Puntuación de 4
Loción 1	Antes del ensayo	2	8		
	Después del ensayo		6	2	2
Ejemplo comparativo 1	Antes del ensayo	2	8		
	Después del ensayo		7	1	1

<Ejemplo 3>

5 [0040] fue preparada según la formulación que se indica a continuación una loción antiinflamatoria que es una preparación para aplicación externa para la piel de la presente invención. Es decir, los ingredientes de la formulación fueron calentados hasta 80°C y mezclados a fondo, y los componentes (II) fueron añadidos a los componentes (I), a continuación de lo cual se efectuó neutralización. Luego fueron añadidos a ello los componentes (III) con agitación vigorosa para emulsionar la mezcla, y la mezcla fue enfriada con agitación, para con ello producir la Emulsión 1. En el Ejemplo Comparativo 2, donde el fosfato de ácido ursólico fue sustituido por ácido ursólico, fueron llevados a cabo los mismos procedimientos que se han indicado anteriormente para con ello preparar una emulsión del Ejemplo Comparativo 2. Las emulsiones fueron almacenadas a 5°C, 20°C y 40°C por espacio de un mes. Como resultado de ello, no hubo cambio alguno en la Emulsión 1, mientras que bajo todas las condiciones de temperatura precipitaron unos "granos" insolubles en la emulsión del Ejemplo Comparativo 2.

(I)

Copolímero de ácido acrílico y acrilato de alquilo (de 10 a 30 átomos de carbono) (PEMLLEN TR-2 fabricado por la Goodrich Corporation)	0,4% másico
Polietilenglicol 1500	0,5% másico
1,3-butanodiol	5% másico
Glicerol	8% másico
Maltitol	0,4% másico
Solución de hidroxiprolina al 1%	0,2% másico
Solución de serina al 1%	0,2% másico
Solución de glicina al 1%	0,2% másico
Isomerato de sacárido (PENTAVITIN fabricado por la Pentapharm Corporation)	0,1% másico
Aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno(60)	0,3% másico
Methyl gluceth-20	0,5% másico
Estearil-POE(34)POP(23)	0,2% másico
Fosfato de ácido ursólico	0,3% másico
Agua	71,1% másico

(II)

15 Solución de hidróxido potásico al 10%	3% másico
Agua	7% másico

(III)

20 Alcohol behenílico	1% másico
Alcohol selaquílico	0,5% másico
Glicirretinato de estearilo	0,1% másico

<Ejemplo 4>

25 [0041] Fue preparada según la formulación que se indica a continuación una loción para la supresión de la producción de melanina que es una preparación para aplicación externa para la piel de la presente invención. Es decir, los ingredientes de la formulación fueron calentados hasta 80°C y mezclados a fondo, a continuación de lo cual se efectuó enfriamiento con agitación, para con ello producir la Loción 2. En el Ejemplo Comparativo 3, donde el fosfato de ácido ursólico fue sustituido por ácido ursólico, fueron llevados a cabo los mismos procedimientos que se han indicado anteriormente para con ello preparar una loción del Ejemplo Comparativo 3. La Loción 2 era diáfana incluso tras conservación por espacio de tres meses a 5°C, 20°C y 40°C, y resultó ser estable, mientras que la loción del Ejemplo Comparativo 3 devino turbia inmediatamente después de su producción.

35 1,3-butanodiol	8% másico
1,2-pentanodiol	2% másico
Fenoxietanol	0,5% másico
Glucósido de ácido ascórbico	5% másico
Glicerol	3% másico
Solución de fosfato de ácido ursólico al 1%	1% másico
Aceite de ricino hidrogenado de POE(60)	0,1% másico
40 Agua	80,4% másico

<Ejemplo 5>

45 [0042] Fue preparada según la formulación que se indica a continuación una loción para la supresión de la producción de melanina que es una preparación para aplicación externa para la piel de la presente invención. Es decir, los ingredientes de la formulación fueron calentados hasta 80°C y mezclados a fondo, a continuación de lo cual se efectuó enfriamiento con agitación, para con ello producir la Loción 3. En el Ejemplo Comparativo 4, donde el fosfato de ácido ursólico fue sustituido por ácido ursólico, fueron llevados a cabo los mismos procedimientos anteriormente indicados para con ello preparar una loción del Ejemplo Comparativo 4. La Loción 3 era diáfana incluso tras conservación por

espacio de tres meses a 5°C, 20°C y 40°C, y resultó ser estable, mientras que la loción del Ejemplo Comparativo 4 devino turbia inmediatamente tras su producción.

5	1,3-butanodiol	8% másico
	1,2-pentanodiol	2% másico
	Fenoxietanol	0,5% másico
	Ácido ascórbico-2-fosfato de magnesio y potasio	5% másico
	Glicerol	3% másico
	Solución de fosfato de ácido ursólico al 1%	1% másico
10	Aceite de ricino hidrogenado de POE(60)	0,1% másico
	Agua	80,4% másico

**<Ejemplo 6>**

15 **[0043]** Fue preparada según la formulación que se indica a continuación una loción para la supresión de la producción de melanina que es una preparación para aplicación externa para la piel de la presente invención. Es decir, los ingredientes de la formulación fueron calentados hasta 80°C y mezclados a fondo, efectuándose a continuación enfriamiento con agitación, para con ello producir la Loción 4. En el Ejemplo Comparativo 5, donde el fosfato de ácido ursólico fue sustituido por ácido ursólico, fueron llevados a cabo los mismos procedimientos que se han indicado anteriormente para con ello preparar una loción del Ejemplo Comparativo 5. La Loción 4 era diáfana incluso tras conservación por espacio de tres meses a 5°C, 20°C y 40°C, y resultó ser estable, mientras que la loción del Ejemplo Comparativo 5 devino turbia inmediatamente tras su producción.

20	1,3-butanodiol	8% másico
	1,2-pentanodiol	2% másico
	Fenoxietanol	0,5% másico
25	Arbutina	2% másico
	Glicerol	3% másico
	Solución de fosfato de ácido ursólico al 1%	1% másico
	Aceite de ricino hidrogenado de POE(60)	0,1% másico
30	Agua	83,4% másico

**Aplicabilidad Industrial**

35 **[0044]** La presente invención puede aportar una tecnología para mejorar la solubilidad de un ácido triterpénico que tiene grupos hidroxilo tal como ácido ursólico, del que se sabe que tiene varias actividades fisiológicas, sin deteriorar las actividades fisiológicas. Una preparación para aplicación externa para la piel de la presente invención puede aplicarse adecuadamente a cosméticos (cuasi drogas) para antiinflamación o para la supresión de la producción de melanina.

**REIVINDICACIONES**

1. Ácido ursólico fosforilado que es obtenido mediante fosforilación de grupo hidroxilo del ácido ursólico, y/o una sal del mismo.

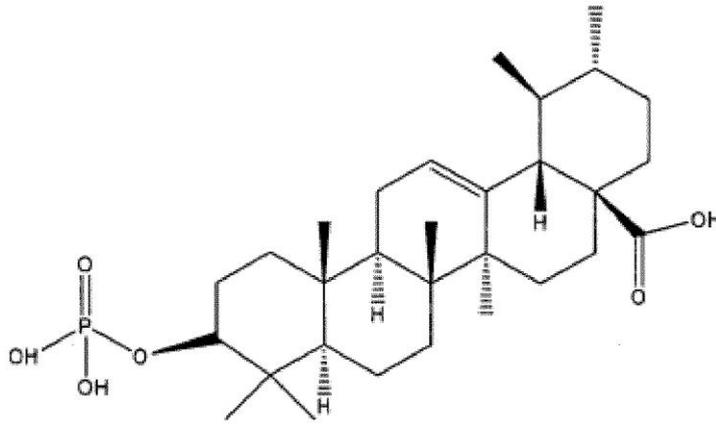
5

[Fórmula química 1]

10

15

20



Fosfato de ácido ursólico

- 25 2. Preparación para aplicación externa para la piel que comprende el ácido ursólico fosforilado y/o una sal del mismo según la reivindicación 1.
3. Preparación para aplicación externa para la piel según la reivindicación 2, la cual es un cosmético.
- 30 4. Preparación para aplicación externa para la piel según la reivindicación 3, en donde el cosmético es una cuasi droga.
5. Preparación para aplicación externa para la piel según la reivindicación 4, la cual es para antiinflamación.
- 35 6. Preparación para aplicación externa para la piel según la reivindicación 4, la cual es para la supresión de la producción de melanina.