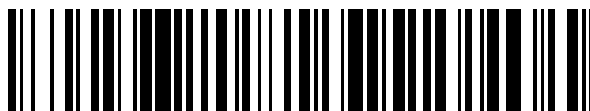


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 504 540**

51 Int. Cl.:

A61K 8/42 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61P 17/16 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
C07C 237/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.01.2008 E 08703827 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.09.2014 EP 2123251**

54 Título: **Composición para aplicación cutánea externa**

30 Prioridad:

25.01.2007 JP 2007015083

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

08.10.2014

73 Titular/es:

SHISEIDO COMPANY, LIMITED (100.0%)
5-5, Ginza 7-chome Chuo-ku
Tokyo 104-8010, JP

72 Inventor/es:

KAMINUMA, MIKIKO;
SUETSUGU, MASARU;
OCHIAI, NOBUHIKO y
TSUNENAGA, MAKOTO

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 504 540 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 para aplicación cutánea externa

Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición para aplicación cutánea externa.

- 5 Más particularmente, la presente invención se refiere a una composición para aplicación cutánea externa que tiene efectos preventivos/mejoradores sobre las arrugas, que aumenta la humedad en la capa córnea actuando directamente sobre la capa córnea, tiene una estabilidad superior y una usabilidad superior.

Antecedentes de la invención

- 10 Aunque el envejecimiento avanza por todos los órganos del cuerpo, sus efectos se pueden observar particularmente en la piel, y en relación a la cara en particular donde se suele centrar fácilmente la atención, las arrugas y las patas de gallo que aparecen con la edad producen preocupación en muchas personas de media y avanzada edad, y especialmente en mujeres. Convencionalmente ha existido una fuerte demanda de productos cosméticos para mejorar dichas arrugas, y aunque se han realizado numerosos esfuerzos hasta el momento en respuesta a ello, puesto que hay muchos aspectos del mecanismo de envejecimiento y las arrugas que siguen sin estar claros,
- 15 todavía no se ha alcanzado una invención que produzca efectos satisfactorios. Por otro lado, puesto que la retención de la humedad en la capa más externa de la epidermis, conocida como capa córnea, mantiene la piel flexible, le proporciona elasticidad y protege la dermis, era de esperar poder alcanzar algunos objetivos.

- Con este contexto, las composiciones para aplicación cutánea externa han incorporado convencionalmente sustancias hidratantes con el fin de mejorar la usabilidad y la seguridad, y prevenir la putrefacción y similares,
- 20 además de demostrar los efectos hidratantes, ejemplos de las cuales incluyen polioles y poliéteres de glicerina, 1,3-butilen glicol, xilitol, sorbitol, eritritol, maltitol, polietilen glicol, propilen glicol o productos de adición de diglicerina-(EO)/(PO) y similares. Aunque estas sustancias tienen efectos hidratantes, sus efectos para prevenir y/o mejorar las arrugas son inadecuados, y además presentan problemas tales como la generación de olores como resultado de su oxidación.

- Adicionalmente, también se usan como hidratantes compuestos poliméricos de ácido hialurónico, sulfato de mucoítina, ácido tricosánico, sulfato de condroitina, colágeno soluble o aterocolágeno y otros similares. Aunque éstos tienen mayores efectos hidratantes que los polioles y similares, sus efectos hidratantes siguen siendo inadecuados para prevenir y/o mejorar las arrugas. Además, como sus efectos se basan en la retención de humedad por parte del entorno que rodea a la piel, los compuestos poliméricos tienen menor penetrabilidad cutánea y no
- 25 actúan directamente dentro de la piel. Adicionalmente, estos compuestos poliméricos también presentan problemas de requerimiento de un tiempo excesivo para la neutralización y la disolución durante su incorporación, así como problemas de usabilidad en términos de producción de tirantez, creando la sensación de un recubrimiento sobre la piel y llegando a ser incluso más pegajosos que los polioles.

- Los ejemplos de compuestos de bajo peso molecular diferentes de los polioles ampliamente usados como hidratantes incluyen lactato sódico, sales de ácido biliar, carboxilatos de pirrolidona y aminoácidos. Puesto que son compuestos de bajo peso molecular, aunque tienen el potencial de demostrar sus otras funciones penetrando en la capa córnea, sus propios efectos hidratantes no son tan elevados y son inadecuados para prevenir y/o mejorar las arrugas. La sarcosina es un ejemplo de un hidratante que mejora la retención de humedad y las propiedades de absorción de humedad del propio compuesto (Documento de Patente 1). Aunque este compuesto en sí mismo tiene
- 35 propiedades de absorción de humedad, al no actuar directamente sobre la retención de humedad en la piel (humedad en la capa córnea), los efectos hidratantes son inadecuados para prevenir y/o mejorar las arrugas. Además, al tener una elevada cristalinidad y una baja solubilidad en sustancias diferentes al agua, estos compuestos, incluyendo la sarcosina, cuando se incorporan a composiciones para aplicación externa a una piel que tiene un bajo contenido de humedad, acaban precipitando con la evaporación de humedad que se produce tras la aplicación, dando como resultado de este modo problemas de menores efectos hidratantes sostenidos, así como de inhibición de la penetración en la capa córnea. Adicionalmente, no solo es difícil incorporar grandes cantidades de estos compuestos en preparaciones tales como lociones y cremas lácteas que contienen poca cantidad de agua, ya que la solubilidad de estos compuestos es inferior incluso en etanol, sino que también presentan el problema de una inferior estabilidad a baja temperatura en lociones cosméticas que tienen un elevado contenido de etanol.

- Como resultado de una extensa investigación, considerando las circunstancias mencionadas anteriormente, sobre sustancias que tienen efectos hidratantes hasta un grado en el cual son de esperar efectos de prevención y/o mejora de las arrugas, que no precipitan tras la aplicación de una composición para aplicación cutánea, que tienen una penetrabilidad superior, que aumentan el contenido de humedad en la capa córnea actuando directamente sobre la capa córnea, y dan como resultado una estabilidad superior para la composición para aplicación cutánea a la que se incorporan, los inventores de la presente invención descubrieron que los compuestos de aminoacetoamida, tal como
- 50 se usan en la presente invención y las sales de los mismos, presentan una elevada penetrabilidad, aumenta el contenido de humedad en la capa córnea actuando directamente sobre la capa córnea, tienen unos efectos anti-

arrugas superiores, tienen una solubilidad en agua superior, y también tienen una solubilidad superior en sustancias diferentes al agua, a la vez que facilitan la preparación de composiciones para aplicación cutánea externa y dan como resultado una estabilidad superior de las composiciones preparadas para aplicación cutánea externa, conduciendo así a cumplir los objetivos de la presente invención.

5 Documento de Patente 1: Publicación de Patente Japonesa N° 3441387.

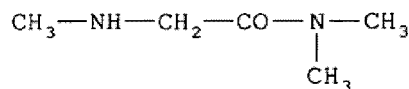
Descripción de la invención

Problemas a resolver por la invención:

La presente invención proporciona una composición para aplicación cutánea externa que tiene efectos preventivos/mejoradores sobre las arrugas, que aumenta la humedad de la capa córnea actuando directamente sobre la capa córnea, que tiene una estabilidad superior y una usabilidad superior.

Medios para solucionar los problemas:

A saber, la presente invención proporciona una composición para aplicación cutánea externa que tiene efectos hidratantes y efectos preventivos/mejoradores sobre las arrugas, que tiene una penetrabilidad cutánea superior, que aumenta el contenido de humedad de la capa córnea actuando directamente sobre ella, que tiene una estabilidad superior y que tiene una usabilidad superior, que comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de aminoacetoamida representados por la fórmula general (1) y las sales de los mismos.



(1)

Efectos de la invención:

De acuerdo a la presente invención, se puede proporcionar una composición para aplicación cutánea externa que tiene efectos hidratantes y efectos preventivos/mejoradores sobre las arrugas, que aumenta la humedad en la capa córnea actuando directamente sobre la capa córnea, que tiene una estabilidad superior y que tiene una usabilidad superior.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: muestra los resultados de analizar la morfología de arrugas de imágenes medidas con un Primos seguido de cálculo de la relación de área superficial de arruga. Los resultados se muestran como la diferencia entre la relación de área superficial de arruga antes de una aplicación continua y la relación de área superficial de arruga tras una aplicación continua.

Figura 2: muestra las imágenes analíticas tridimensionales obtenidas con un Primos junto con los resultados del cálculo de la relación de área superficial de arruga como un ejemplo de los efectos mejoradores de arruga destacables. Las áreas oscuras de las imágenes indican arrugas.

Mejor modo para llevar a la práctica la invención

La composición para aplicación cutánea externa de la presente invención comprende un compuesto de aminoacetoamida representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo.

El compuesto de aminoacetoamida representado por la fórmula general (1) usado en la presente invención es un compuesto conocido usado bajo el nombre químico de N,N-dimetil-2-(metilamino)-acetoamida ó N',N'-dimetilsarcosina amida. Aunque se sabe que sus hidroclouros se usan como intermedios de derivados de dióxido de benzotiacina (Publicación de Patente Japonesa no examinada n° S61-277683), el hecho de que presenten los efectos hidratantes de la presente invención es un descubrimiento novedoso, el hecho de que presenten efectos preventivos/mejoradores sobre las arrugas también es un descubrimiento novedoso, y su uso en una composición para aplicación cutánea externa supone un uso novedoso.

La N,N-dimetil-2-(metilamino) acetoamida usada en la presente invención puede sintetizarse fácilmente, y se encuentra disponible comercialmente a partir de fabricantes tales como Bachem AG.

No existen limitaciones particulares sobre las sales del compuesto de aminoacetoamida representado por la fórmula general (1), y los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, sales de ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, sulfatos de alquilo tales como sulfato de metilo o ácido p-toluensulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico o ácido cítrico, y aminoácidos tales como betaina, glicina, alanina, serina, taurina, ácido glutámico o ácido aspártico.

En la presente invención, la cantidad incorporada del compuesto de aminoacetoamida representado por la fórmula general (1), o una sal del mismo, va de 0,001 a 20,0 % en peso y preferiblemente entre 0,1 y 10,0 % en peso, en base al peso total de la composición para aplicación cutánea externa. Si la cantidad incorporada del mismo es inferior a 0,001% en peso, no se producen los efectos resultantes, y no es de esperar que aparezcan efectos adicionales incluso si se incorpora en una cantidad superior a 20,0% en peso.

La composición tal como se reivindica en la presente invención se puede producir de acuerdo a métodos convencionales, y aunque la composición se puede preparar con el único componente que comprenda la composición que consista en el compuesto de aminoacetoamida representado por la fórmula general (1), o sal del mismo, se pueden incorporar de forma adecuada si es necesario otros componentes usados convencionalmente en preparaciones cutáneas que contengan fármacos, ejemplos de los cuales incluyen aceites, tensioactivos, agentes quelantes, siliconas, antioxidantes, absorbentes de ultravioleta, hidratantes, fragancias, diversos componentes farmacéuticamente efectivos, conservantes, ajustadores de pH y neutralizantes.

Entre los ejemplos de componentes incorporados arbitrariamente que se incorporan de forma adecuada en la composición mencionada anteriormente, los ejemplos de aceites incluyen alcoholes superiores tales como alcohol laurílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol mirístico, alcohol oleílico y otros alcoholes lineales o éter de glicerina y monoestearilo, alcohol lanolínico, colesterol, fitoesterol, alcohol isoestearílico y otros alcoholes ramificados, ácidos grasos superiores tales como ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico o ácido esteárico, ceras tales como parafina sólida, cera de abejas, aceite de ricino hidrogenado, cera de carnauba o cera de barico, aceites y grasas animales y vegetales tales como sebo de vaca, sebo de cerdo, sebo de cabra, escualeno, aceite de coco, aceite de palma, aceite de semilla de palma, aceite de soja, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón, aceite de jojoba, aceite de ricino o lanolina, aceites minerales tales como parafina líquida o vaselina, y aceites sintéticos tales como triostearato de trimetilpropano, miristato de isopropilo, tri-2-etilhexanato de glicerol, tetra-2-etilhexanato de pentaeritritol, aceite de silicona, o polioxietileno (abreviado como POE), polioxipropileno (abreviado como POE), éter de pentaeritritol.

Los ejemplos de tensioactivos incluyen tensioactivos aniónicos, que incluyen jabones de ácido graso tales como base de jabón, laurato sódico o palmitato sódico, sales de ésteres de sulfato de alquilo superior tal como sulfato de laurilo sódico o sulfato de laurilo potásico, sales de éster de sulfato de éter de alquilo tal como trietanolamina de sulfato de laurilo de POE ó sulfato de lauril sodio de POE, ácidos N-acilsarcosínico tales como sarcosina de lauril sodio, sulfonatos de amida de ácido graso superior tales como taurina de N-miristil-N-metil sodio o taurida de metilo de ácido graso de aceite de coco sódico, sales de éster de fosfato tales como fosfato de éter de estearilo de POE, sulfosuccinatos tales como sulfosuccinato de POE de amida de monoetanol monolaurilo sódico o sulfosuccinato de glicol de polipropileno de lauril sodio, sulfonatos de alquilbenceno tales como sulfonato de dodecilbenceno lineal sódico o trietanolamina de sulfonato de dodecilbenceno lineal, N-acilglutamatos tales como glutamato de N-estearoilo o glutamato de N-estearoilo monosódico, sales de éster de sulfato de éster de ácido graso superior tales como sulfato de glicerina de ácido graso de aceite de coco hidrogenado, aceites sulfatados tales como aceite rojo de pavo, ácidos carboxílicos de éter de alquilo de POE, carboxilatos de éter de alilalquilo de POE, sulfonatos de éster de ácido graso superior, sales de éster de sulfato de alcohol secundario, sales de éster de sulfato de amida de alquilol de ácido graso superior, succinato de lauroil monoetanolamida sódica, y caseína sódica.

Otros ejemplos de tensioactivos incluyen tensioactivos catiónicos que incluyen sales de alquiltrimetil amonio tal como cloruro de esteariltrimetil amonio o cloruro de lauriltrimetil amonio, sales de dialquildimetil amonio tales como cloruro de diestearildimetil amonio, sales de alquil piridinio tal como cloruro de cetil piridinio, sales de alquil amonio cuaternarias, sales de alquil dimetil bencil amonio, sales de alquil isoquinolinio, sales de dialquil morfonio, aminos de alquilo de POE, sales de alquilamina, derivados de ácido graso de poliamina, derivados de ácido graso de alcohol amílico y cloruro de benzalconio; tensioactivos anfóteros que incluyen tensioactivos anfóteros basados en imidazolina tal como sal sódica de 2-cocoil-2-imidazolinio hidróxido-1-carboxietiloxi 2 y tensioactivos basados en betaína tal como amidobetaina o sulfobetaina; tensioactivos no iónicos lipofílicos que incluyen ésteres de ácido de sorbitán tal como monooleato de sorbitán, monoisoestearato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán o trioleato de sorbitán, ácidos grasos de poliglicerina de glicerina tal como ácido graso de aceite de semilla de algodón de glicerina, ácido monoesteárico de glicerina, sesquioleato de glicerina o malato de monoestearato de glicerina, éster de ácido graso de propilen glicol tal como monoestearato de propilen glicol, derivados de aceite de ricino hidrogenado, éteres de alquilo de glicerina y copolímeros de POE-metilpolisiloxano; y tensioactivos no iónicos hidrofílicos que incluyen ésteres de ácido graso de POE sorbitán tales como monooleato de POE sorbitán o monoestearato de POE sorbitán, ésteres de ácido graso de POE sorbitol tales como monolaurato de POE sorbitol, monooleato de POE sorbitol o monoestearato de POE sorbitol, ésteres de ácido graso de POE glicerina tales como monooleato de POE glicerina o diestearato de POE glicerina, ésteres de ácido graso de POE tal como monooleato de POE, diestearato de POE o monodoleato de POE, ésteres de POE alquilo tal como éter de POE laurilo, éter de POE oleilo o éter de POE colesterol, ésteres de POE alquilfenilo tales como éter de POE octilfenil o éter de POE nonilfenil, tipos de pluaronic tales como pluaronic, ésteres de POE-POP alquilo tales como éter de POE-POP monobutilo, éter de POE-POP cetilo o éter de POE-POP glicerina, derivados de aceite de ricino hidrogenado de POE aceite de ricino tal como POE aceite de ricino, POE aceite de ricino hidrogenado, POE monoisoestearato de aceite de ricino hidrogenado o ácido maleico de POE aceite de ricino hidrogenado, derivados de POE cera de abejas/lanolina tal como POE sorbitol acera de abejas, alcanolamidas tal como dietanolamida de ácido graso de

coco o isopropanol amida de ácido graso, ésteres de ácido graso de POE propilen glicol, amidas de POE ácido graso, aminas de POE alquilo, ésteres de ácido graso de sacarosa y óxidos de alquil etoxi dimetilamina.

Los ejemplos de alcoholes incluyen alcoholes inferiores tales como etanol, propanol o isopropanol.

5 Los ejemplos de espesantes incluyen polímeros solubles en agua que incluyen polímeros basados en vegetales tales como goma arábica, tragacanto, galactano, goma carbo, goma gua, carragenano, pectina, agar o almidón (almidón de maíz, trigo, patata o arroz), polímeros basados en microorganismos tales como dextrano o pululano, polímeros basados en almidón tales como carboximetil almidón o metilhidropiril almidón, polímeros de base animal tales como colágeno, caseína o gelatina, polímeros de base celulósica tales como metil celulosa, nitrocelulosa, etil celulosa, hidroxietil celulosa, sulfato de celulosa sódico, hidroxipiril celulosa, carboximetil celulosa o celulosa cristalina, polímeros basados en ácido alginico tales como alginato sódico o éster de propilen glicol de ácido alginico, polímeros de base vinílica tales como polivinil metil éter o polímero de carboxivinilo, polímeros basados en POE, polímeros basados en copolímeros POE-POP, polímeros de base acrílica tal como poliacrilato sódico o amida de ácido poliacrílico, y polímeros inorgánicos solubles en agua tal como polietilen imina, polímeros catiónicos, bentonita, silicato de aluminio y magnesio, laponita, hecitolita o anhídrido silícico.

15 Los ejemplos de agentes quelantes incluyen ácido citramálico, ácido agálico, ácido glicérico, ácido shikímico, hinokitol, ácido gálico, ácido tánico, ácido cafeico, etilen diamin tetraacetato, dietilen triamina pentaacetato, ácido fítico, ácido polifosfórico, ácido metafosfórico, análogos de los mismos y sales de metales alcalinos y ésteres de ácido carboxílico de los mismos.

20 Los ejemplos de absorbentes de radiación ultravioleta incluyen absorbentes de ultravioleta basados en ácido benzoico tales como ácido para-aminobenzoico, absorbentes de ultravioleta basados en antranilo tal como antranilato de metilo, absorbentes de ultravioleta basados en ácido cinnámico tales como para-metoxicinnamato de isopropilo o para-metoxicinnamato de octilo.

25 Los ejemplos de hidratantes incluyen polietilen glicol, propilen glicol, dipropilen glicol, 1,3-butilen glicol, glicerina, diglicerina, xilitol, maltitol, maltosa, D-manitol, glucosa, fructosa, sulfato de condroitina sódico, hialuronato sódico, lactato sódico, glucosamina y ciclodextrina.

30 Los ejemplos de componentes farmacéuticamente efectivos que pueden ser incorporados incluyen aceite de vitamina A, retinol, palmitato de retinol, cloruro de piridoxina, nicotinato de bencilo, amida de ácido nicotínico, nicotinato de d1- α -tocoferol, ascorbil fosfato de magnesio, vitamina D2, dl- α -tocoferol, ácido panténico o biotina, agentes antiinflamatorios tales como azuleno o glicirricino, blanqueantes tales como albutina, 4-metoxisalicilato potásico, ácido 2-O-etilascórbico o glucósido de ácido ascórbico, hormonas tales como estradiol, astringentes tales como óxido de cinc o ácido tánico, refrigerantes tales como L-metanol o cánfor, y otras sustancias tales como cloruro de lisozima, hidrocloreto de piridoxina o azufre. Además, también se pueden incorporar varios tipos de extractos que demuestran diversos efectos farmacéuticos, ejemplos de los cuales incluyen extracto de Houttunia Cordata, extracto de corteza de alcornoque, extracto de regaliz, extracto de raíz de peonía, extracto de Moutan Cortex, extracto de Luffa Cylindrica, extracto de Saxifraga Sarmentosa, extracto de eucalipto, extracto de clavo, extracto de castaño de indias, extracto de flor de Centaurea Cyanus, extracto de alga y extracto de tomillo.

40 Los ejemplos de conservantes incluyen ésteres de ácido para-hidroxibenzoico tales como para-hidroxibenzoato de metilo, para-hidroxibenzoato de etilo o para-hidroxibenzoato de butilo, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido sórbico, paraclorometacresol, hexaclorofeno, cloruro de benzalconio, cloruro de clorohexidina, triclorocarbanilida, fotosensibilizantes, fenoxietanol y metilisotiazolinona.

Los ejemplos de neutralizantes incluyen 2-amino-2-metil-1-propanol, 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol, hidróxido de potasio, hidróxido sódico, trietanolamina y carbonato sódico.

Los ejemplos de ajustadores de pH incluyen ácido acético, ácido cítrico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido málico, bicarbonato sódico y bicarbonato de amonio.

45 Los ejemplos de antioxidantes incluyen ácido ascórbico, α -tocoferol y carotenoides.

Los componentes mencionados anteriormente pretenden servir de ejemplo y la presente invención no está limitada a ellos. Adicionalmente, dichos componentes pueden incorporarse de forma adecuada en combinación según la fórmula correspondiente a su forma deseada.

50 No existen limitaciones particulares sobre la forma de fármaco de la composición para aplicación cutánea externa de la presente invención, y se puede usar cualquier forma de fármaco arbitraria, tal como un sistema en disolución, un sistema solubilizado, un sistema emulsificado, un sistema dispersado en polvo, un sistema bicapa agua-aceite, un sistema tricapa agua-aceite-polvillo, pomada, gel o aerosol. Adicionalmente, tampoco existen limitaciones particulares sobre la forma de uso, pudiendo usarse cualquier forma de uso arbitraria, tal como gel de belleza, loción láctea, crema, esencia, gelatina, gel, pomada, paquete, mascarilla o base.

La composición para aplicación cutánea externa de la presente invención se puede usar como método estético para hidratar la piel y prevenir la formación de arrugas y/o para reducir o eliminar arrugas que se han formado mediante aplicación a la piel. No existen limitaciones particulares para el método o la dosis de administración de la composición para aplicación cutánea externa de la presente invención en dicho método estético, y típicamente se puede aplicar directamente a la piel por frotamiento una cantidad adecuada, tal como entre 0,1 mL y 1 mL por centímetro cuadrado de piel, o dicha cantidad adecuada puede empaparse en un paño o similar y a continuación colocarse sobre la piel varias veces al día, y por ejemplo, entre 1 y 5 veces al día.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos proporcionan una explicación más detallada de la presente invención a través de una enumeración de ejemplos de la misma. La presente invención no está limitada a dichos ejemplos.

[Ensayo de Efecto Hidratante de la Capa Córnea de la Piel]

Se observaron cambios en el contenido de humedad de la capa córnea del dorso de ratones afeitados (HR-1, Hoshino Laboratory Animals, Inc.) atribuibles a la aplicación de un fármaco. El número de animales de ensayo fue de $n = 5$, y el contenido de humedad de la capa córnea se midió usando un conductor cutáneo (ASA-MX). Tras medir el contenido de humedad de la capa córnea, se aplicaron el Ejemplo 1, el Ejemplo Comparativo 1 y el Ejemplo Comparativo 2, que tienen las composiciones mostradas a continuación, una vez al día en alícuotas de 100 μ L cada una a los sitios de medida sobre el dorso de los ratones. Tras una aplicación de dos días consecutivos, se midió el contenido en humedad de la capa córnea al tercer día del inicio del ensayo, tras lo cual se continuó con la aplicación durante otros 2 días consecutivos adicionales, seguido de nuevo de una medición del contenido de humedad de la capa córnea en el quinto día desde el inicio del ensayo.

Ejemplo 1

N,N-dimetil-2-(metilamino) acetoamida	5,0 % p/p
Ácido clorhídrico 1 N	Para ajustar el pH a 7,5
Alcohol cosmético	50,0
Agua purificada	El resto

Ejemplo Comparativo 1

Alcohol cosmético	50,0 % p/p
Agua purificada	El resto

Ejemplo Comparativo 2

Glicerina	5,0 % p/p
Alcohol cosmético	50,0 % p/p
Agua purificada	El resto

En la siguiente Tabla 1 se muestran los resultados de la tasa de cambio (%) del contenido de humedad tras la aplicación referido a un valor de 100% para el contenido de humedad antes de la aplicación.

Se confirmó que la composición para aplicación cutánea externa de la presente invención aumenta el contenido de humedad de la capa córnea de la piel y presenta efectos hidratantes superiores. Adicionalmente, se demostró que el hidratante presenta efectos que son superiores a los de la glicerina, que ha sido usada convencionalmente de forma extendida como hidratante.

[Tabla 1]

Tabla 1. Resultados de la tasa de cambio del contenido de humedad de la capa córnea (%)

	Día 3	Día 5
Ejemplo 1	156,6	147,2
Ejemplo Comparativo 1	118,7	120,7
Ejemplo Comparativo 2	114,7	121,9

[Evaluación de la solubilidad]

Se evaluaron la apariencia y la solubilidad correspondientes a la N,N-dimetil-2-(metilamino) acetoamida, al hidrocloreuro de N,N-dimetil-2-(metilamino) acetoamida y a la sarcosina. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Adicionalmente, se evaluó la apariencia de la disolución tras preparar una disolución a temperatura ambiente. Las solubilidades mostradas en la tabla indican la concentración a la que se confirmó la disolución, y los resultados mostrados con un símbolo “>” en la tabla indican la concentración a la cual se confirma que la sustancia se disuelve, y la solubilidad real es igual o mayor a dicha concentración.

5 [Tabla 2]

Tabla 2. Apariencia y solubilidad

Compuesto	Apariencia (temperatura ambiente)	Solubilidad (%)	
		Etanol	Agua
N,N-dimetil-2-(metilamino) acetoamida	Líquido	>58	>55
Hidrocloreto de N,N-dimetil-2-(metilamino) acetoamida	Cristal blanco	>14,1	>77
Sarcosina	Cristal blanco	0,10	71,5

10 Se confirmó que los compuestos de acetoamida usados en la presente invención son líquidos, que presentan una elevada penetrabilidad en la capa córnea, y que puede esperarse que mantengan efectos hidratantes. Además, puesto que tanto el compuesto de acetoamida como su hidrocloreto usados en la presente invención presentan una buena solubilidad en agua y en etanol, pueden ser formulados fácilmente en una preparación y se puede esperar que presenten una estabilidad a baja temperatura y una usabilidad satisfactorias.

15 Por otro lado, aunque la sarcosina muestra una elevada solubilidad en agua, es poco soluble en etanol, y en caso de ser incorporada en grandes cantidades en composiciones para aplicación cutánea externa que contienen poca cantidad de agua, se determinó que presenta el riesgo de producir la precipitación de cristales y tener una baja estabilidad a baja temperatura.

[Evaluación anti-arrugas]

20 Se aplicó una disolución que incorpora una sustancia que previene/mejora las arrugas (Ejemplo 2) al ojo izquierdo o al ojo derecho que tiene patas de gallos mientras que se aplicó un líquido sin sustancia que previene/mejora las arrugas (Ejemplo Comparativo 3) al otro ojo de 26 sujetos sanos que presentan patas de gallo y con edades entre 30 y 60 años (edad media: 46 años). Las composiciones se aplicaron tres veces al día durante un mes, y se midieron las formas de las patas de gallo antes y después de la aplicación usando un Primos (GMF, Alemania), que es un dispositivo para realizar mediciones proyectando una estructura de estratificación con forma de láminas y observando desde diferentes ángulos. Las áreas que contenían arrugas fueron extraídas de las imágenes tridimensionales resultantes y se realizó una comparación de los cambios antes y después de la aplicación. Las áreas que contienen arrugas también fueron extraídas después del cálculo de la relación de área superficial de arruga con fines comparativos.

Ejemplo 2 (que contiene fármaco)

Hidrocloreto de N,N-dimetil-2-(metilamino) acetoamida	1,0 % p/p
Alcohol cosmético	5,0
Dipropilen glicol	2,0
Glicerina de dinamita	1,0
Fenoxietanol	0,5
Polioxietilen-polioxipropilen decil tetradecil éter	0,1
Ácido cítrico	0,04
Citrato de sodio	0,1
Edetato trisódico	0,01
Agua purificada	El resto

Ejemplo Comparativo 3 (que no contiene fármaco)

Alcohol cosmético	5,0
Dipropilen glicol	2,0
Glicerina de dinamita	1,0
Fenoxietanol	0,5
Polioxietilen-polioxipropilen decil tetradecil éter	0,1

Ácido cítrico	0,04
Citrato de sodio	0,1
Edetato trisódico	0,01
Agua purificada	El resto

- Los resultados de los análisis tridimensionales de las réplicas de patas de gallo y los valores medios de la tasa de cambio (%) del área superficial ocupada por las patas de gallo por centímetro cuadrado determinada mediante cálculos, se muestran en la Figura 1. Como puede observarse en la figura, aunque tras aplicación del Ejemplo Comparativo 3 no se suprimió el aumento del área de superficie de arruga, en contraposición, el área superficial de arruga disminuyó tras la aplicación del Ejemplo 2.

Adicionalmente, en la Figura 2 se muestra un ejemplo destacado de los efectos mejoradores de arrugas. Así, se confirmó que la composición para aplicación cutánea externa que incorpora un compuesto de acetoamida tal cual se usa en la presente invención tiene efectos superiores preventivos y/o mejoradores sobre las arrugas.

- A continuación se muestran composiciones para aplicación cutánea externa de la presente invención, así como composiciones para aplicación cutánea externa como ejemplos de hidratantes. Adicionalmente, todas las composiciones para aplicación cutánea externa demostraron unos efectos hidratantes superiores y unos efectos superiores de prevención y/o mejora de arrugas.

Ejemplo de Formulación 1: Crema	% p/p
Ácido esteárico	5,0
Alcohol estearílico	4,0
Miristato de isopropilo	18,0
Éster de ácido monoesteárico de glicerina	3,0
Propilen glicol	10,0
Hidrocloreto de N,N-dimetil-2-(metilamino) acetoamida	3,0
Hidróxido potásico	0,2
Bisulfito sódico	0,01
Conservante	Según sea adecuado
Fragancia	Según sea adecuado
Agua purificada	El resto

- Método de preparación: se añaden propilen glicol e hidróxido potásico a agua de intercambio iónico y se disuelven seguido de calefacción y mantenimiento a 70°C (fase acuosa). Los otros componentes se mezclan y se disuelven calentando seguido de mantenimiento a 70°C (fase oleaginosa). La fase oleaginosa se añade gradualmente a la fase acuosa y una vez que se ha añadido la cantidad completa, la mezcla se mantiene brevemente a dicha temperatura para permitir que se produzca la reacción. Posteriormente, la mezcla se emulsiona uniformemente con un homomezclador y a continuación se enfría hasta 30°C manteniendo una buena agitación.

Ejemplo de Formulación 2: Crema	% p/p
Ácido esteárico	6,0
(mono)estearato de sorbitán	2,0
Polioxietilen (20) sorbitán	1,5
Polioxietilen (20) sorbitán de (mono)estearato propilen glicol	10,0
Citrato de N,N-dimetil-2-(metilamino) acetoamida	7,0
Trioctanoato de glicerina	10,0
Escualeno	5,0
Bisulfito sódico	0,01
para-hidroxibenzoato de etilo	0,3
Fragancia	Según sea adecuado
Agua de intercambio iónico	El resto

Método de preparación: se añade propilen glicol a agua de intercambio iónico y se disuelve seguido de calefacción y mantenimiento a 70°C (fase acuosa). Los otros componentes se mezclan y se disuelven calentando seguido de mantenimiento a 70°C (fase oleaginosa). La fase oleaginosa se añade a la fase acuosa y se lleva a cabo una emulsión preliminar, y después una emulsión uniforme con un homomezclador, la mezcla se enfría a 30°C a la vez que se agita bien.

5

Ejemplo de Formulación 3: Crema	% p/p
Alcohol estearílico	7,0
Ácido esteárico	2,0
Lanolina hidrogenada	2,0
Escualeno	5,0
Alcohol 2-octildodecílico	6,0
Éter de alcohol cetílico de polioxietileno (25)	3,0
Éster de ácido monoesteárico de glicerina	2,0
Propilen glicol	5,0
N,N-dimetil-2-(metilamino) acetoamida	0,001
Fragancia	Según sea adecuado
Bisulfito sódico	0,03
para-hidroxibenzoato de etilo	0,3
Agua de intercambio iónico	El resto

Método de preparación: se añade propilen glicol a agua de intercambio iónico y se disuelve seguido de calefacción y mantenimiento a 70°C (fase acuosa). Los otros componentes se mezclan y se disuelven mediante calefacción y manteniendo a 70°C (fase oleaginosa). Se añade la fase oleaginosa a la fase acuosa y después se llevó a cabo una emulsión, y después se alcanzó una emulsión uniforme mediante un homomezclador, la mezcla se enfría a 30°C manteniendo una buena agitación.

10

Ejemplo de Formulación 4: emulsión láctea	% p/p
Ácido esteárico	2,5
Alcohol cetílico	1,5
Vaselina	5,0
Parafina líquida	10,0
Éster de ácido monooleico de polioxietileno (10)	2,0
Polietilen glicol 1500	3,0
Trietanolamina	1,0
Sulfato de N,N-dimetil-2-(metilamino) acetoamida	10,0
Bisulfato sódico	0,01
para-hidroxibenzoato de etilo	0,3
Polímero de carboxivinilo	0,05
Fragancia	Según sea adecuado
Agua de intercambio iónico	El resto

Método de preparación: se disuelve polímero de carboxivinilo en una cantidad pequeña de agua de intercambio iónico (fase A). Se añade polietilen glicol 1500 y trietanolamina al resto de agua de intercambio iónico y se disolvió calentando seguido de mantenimiento a 70°C (fase acuosa). Los otros componentes se mezclan y se disuelven calentando y manteniendo a 70°C (fase oleaginosa). La fase oleaginosa se añade a la fase acuosa seguido de una emulsificación preliminar, se añade la fase A y tras emulsificar uniformemente con un homomezclador, la mezcla se enfría a 30°C manteniendo una buena agitación tras la emulsificación.

15

Ejemplo de Formulación 5: emulsión láctea (Fase oleaginosa)	% p/p
Alcohol estearílico	1,5

ES 2 504 540 T3

Escualeno	2,0
Vaselina	2,5
Lanolina líquida desodorizada	1,5
Aceite de onagra	2,0
Miristato de isopropilo	5,0
Monooleato de glicerina	2,0
Aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (60)	2,0
Acetato de tocoferilo	0,05
para-hidroxibenzoato de etilo	0,2
para-hidroxibenzoato de butilo	0,1
Fosfato de N,N-dimetil-2-(metilamino) acetoamida	1,0
Fragancia	Según sea adecuado
(Fase acuosa)	% p/p
Bisulfito sódico	0,01
Glicerina	5,0
Hialuronato sódico	0,01
Polímero de carboxivinilo	0,2
Hidróxido potásico	0,2
Agua purificada	El resto

Método de preparación: los componentes de la fase oleaginosa se disuelven a 70°C. Los componentes de la fase acuosa se disuelven a 70°C, los componentes de la fase oleaginosa se mezclan en los componentes de la fase acuosa y tras emulsificar con un emulsionante, la mezcla se enfría hasta 30°C con un cambiador de calor.

Ejemplo de Formulación 6: gelatina	% p/p
Alcohol etílico al 95%	10,0
Dipropilen glicol	15,0
Éter de alcohol de oleilo y polioxietileno (50)	2,0
Polímero de carboxivinilo	1,0
Hidróxido sódico	0,15
L-arginina	0,1
Glutamato de N,N-dimetil-2-(metilamino) acetoamida	1,0
para-hidroxibenzoato de metilo	0,2
Fragancia	Según sea adecuado
Agua de intercambio catiónico	El resto

5

Método de preparación: el polímero de carboxivinilo se disuelve uniformemente en agua de intercambio iónico, mientras que el éter de alcohol de oleilo y polioxietileno (50) se disuelve en etanol al 95% y se añade a la fase acuosa. A continuación, tras añadir los otros componentes, la mezcla se neutraliza y se espesa con hidróxido sódico y L-arginina.

Ejemplo de Formulación 7: esencia	% p/p
(Fase A)	
Etanol (95%)	10,0
Polioxietileno (20) octildodecanol	1,0
para-hidroxibenzoato de metilo	0,15
Pantotenil etil éter	0,1
Oxalato de N,N-dimetil-2-(metilamino) acetoamida	0,05
(Fase B)	% p/p

Hidróxido potásico	0,1
(Fase C)	% p/p
Glicerina	5,0
Dipropilen glicol	10,0
Bisulfito sódico	0,03
Polímero de carboxivinilo	0,2
Agua purificada	El resto

Método de preparación: los componentes de la fase A y de la fase C se disuelven respectivamente de forma uniforme seguido de la adición de la fase A a la fase C y disolución. A continuación, se añade la fase B seguido de un llenado.

Ejemplo de Formulación 8: paquete	% p/p
(Fase A)	
Dipropilen glicol	5,0
Aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (20)	5,0
(Fase B)	
Succinato de N,N-dimetil-2-(metilamino) acetoamida	1,0
Aceite de oliva	5,0
Acetato de tocoferilo	0,2
para-hidroxibenzoato de etilo	0,2
Fragancia	0,2
(Fase C)	
Bisulfito sódico	0,03
Alcohol polivinílico (saponificación: 90, polimerización: 2000)	13,0
Etanol	7,0
Agua purificada	El resto

5

Método de preparación: los componentes de la fase A, la fase B y la fase C se disuelven respectivamente de forma uniforme seguido de la adición de la fase B a la fase A y disolución. A continuación, se añade la fase C seguido de un llenado.

Ejemplo de Formulación 9: pomada	% p/p
Éter cetílico de polioxietileno (30)	2,0
Monoestearato de glicerina	12,0
Parafina líquida	10,0
Vaselina	40,0
Cetanol	6,0
para-hidroxibenzoato de metilo	0,1
para-hidroxibenzoato de butilo	0,1
Fenil sulfato de N,N-dimetil-2-(metilamino) acetoamida	5,0
Propilen glicol	10,0
Agua purificada	El resto
Fragancia	Según sea adecuado

- 10 Método de preparación: se añade el propilen glicol a agua de intercambio catiónico y se disuelve seguido de calefacción y mantenimiento a 70°C (fase acuosa). Los otros componentes se mezclan y se disuelven a 70°C (fase oleaginosa). Se añade la fase oleaginosa a la fase acuosa y se emulsifica uniformemente la mezcla con un homomezclador seguido de enfriamiento y llenado.

ES 2 504 540 T3

Ejemplo de Formulación 10: crema	% p/p
Parafina líquida	8,0
Vaselina	3,0
Dimetil polisiloxano	2,0
Alcohol estearílico	3,0
Alcohol Behenílico	2,0
Glicerina	5,0
Dipropilen glicol	4,0
Trehalosa	1,0
Pentaeritritil tetra-2-etilhexanoato	4,0
Monoisoestearato de gliceril polioxietileno	2,0
Monoestearato de gliceril polioxietileno	1,0
Monoestearato de glicerilo lipofílico	2,0
Ácido cítrico	0,05
Citrato sódico	0,05
Hidróxido potásico	0,015
Extracto de regaliz liposoluble	0,1
Palmitato de retinol (1 millón de unidades)	0,25
Hidrocloreto de N,N-dimetil-2-(metilamino) acetoamida	1,0
Acetato de tocoferilo	0,1
Éster de ácido paraoxibenzoico	Según sea adecuado
Fenoxietanol	Según sea adecuado
Dibutilhidroxitolueno	Según sea adecuado
Edetato trisódico	0,05
4-t-butil-4'-metoxidibenzoil metano	0,01
2-etilhexil para-metoxi cinnamato	0,1
β-caroteno	0,01
Alcohol polivinílico	0,5
Hidroxietil celulosa	0,5
Polímero de carboxivinilo	0,05
Agua purificada	El resto
Fragancia	Según sea adecuado
Ejemplo de Formulación 11: crema	% p/p
Vaselina	2,0
Dimetil polisiloxano	2,0
Etanol	5,0
Alcohol behenílico	0,5
Alcohol batílico	0,2
Glicerina	7,0
1,3-butilen glicol	5,0
Polietilen glicol 20000	0,5
Aceite de jojoba	3,0
Escualeno	2,0
Hidroxiestearato de fitoesterilo	0,5
Tetra-2-etilhexanoato de pentaeritritilo	1,0
Aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno	1,0
Hidróxido potásico	0,1

ES 2 504 540 T3

Pirosulfito sódico	0,01
Hexametafosfato sódico	0,05
Glicirretinato de estearilo	0,1
Pantotenil etil éter	0,1
Albutina	7,0
Hidrocloreto de metilamida de ácido tranexámico	11,0
Fumarato de N,N-dimetil-2-(metilamino) acetoamida	1,0
Acetato de tocoferol	0,1
Hialuronato sódico	0,05
Éster de ácido paraoxibenzoico	Según sea adecuado
Edetato trisódico	0,05
4-t-butil-4'-metoxidibenoil metano	0,1
Mono-2-etil hexanoato de gliceril diparametoxi cinnamato	0,1
Óxido de hierro amarillo	Según sea adecuado
Goma de xantano	0,1
Polímero de carboxivinilo	0,2
Agua purificada	El resto
Ejemplo de Formulación 12: loción	% p/p
1,3-butilen glicol	6,0
Glicerina	4,0
Alcohol oleílico	0,1
Éster de ácido POE (20) sorbitán monoláurico	0,5
Éster de alcohol POE (15) de laurilo	0,5
Etanol	10,0
N,N-dimetil-2-(metilamino) acetoamida	0,3
Agua purificada	El resto
Ejemplo de Formulación 13: loción (Fase alcohol)	% p/p
Etanol	10,0
Alcohol de oleilo	0,1
Éster de ácido monoláurico de POE (20) sorbitán	0,5
Éter de POE (15) laurilo	0,5
Conservante	Según sea adecuado
Fragancia	Según sea adecuado
(Fase acuosa)	
Hidrocloreto de N,N-dimetil-2-(metilamino) acetoamida	20,0
1,3-butilen glicol	6,0
Glicerina	4,0
Agua de intercambio iónico	El resto
Ejemplo de Formulación 14: base sólida para polvos	% p/p
Talco	15,0
Sericita	10,0
Polvo de nylon esférico	10,0
Nitrato de boro	15,0
Dióxido de titanio	5,0
Óxido de hierro	3,0
Estearato de cinc	5,0

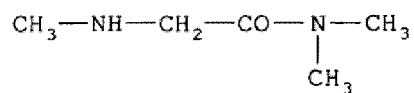
Glutamato de N,N-dimetil-2-(metilamino) acetoamida	1,0
Parafina líquida	El resto
Triisooctanoato de glicerina	15,0
Sesquiolato de sorbitán	1,5
Conservante	Según sea adecuado
Fragancia	Según sea adecuado
Ejemplo de Formulación 15: base emulsionada agua-en-aceite	% p/p
Nylon esférico	10,0
Polvo de anhídrido silícico poroso	8,0
Mica titanada	2,0
Sericita tratada con silicona	2,0
Mica tratada con silicona	12,0
Dióxido de titanio tratado con silicona	5,0
Agua de intercambio iónico	El resto
Aspartato de N,N-dimetil-2-(metilamino) acetoamida	1,0
Decametil ciclopentano siloxano	18,0
Dimetil polisiloxano	5,0
Escualeno	1,0
Polisiloxano de dimetilo modificado con POE	2,0
Conservante	Según sea adecuado
Fragancia	Según sea adecuado

Todas las composiciones para aplicación cutánea externa obtenidas en los Ejemplos de Formulación 1 a 15 demostraron unos efectos hidratantes satisfactorios, del mismo modo que se determinó para el Ejemplo 1, presentaron efectos superiores de prevención y/o mejora de arrugas, del mismo modo que se determinó para el Ejemplo 2, y demostraron una estabilidad y una usabilidad superiores.

5

REIVINDICACIONES

1. Una composición para aplicación cutánea externa, que contiene un compuesto de aminoacetoamida representado por la fórmula general (1)



(1)

5. o una sal del mismo, donde la cantidad de compuesto de aminoacetoamida representado por la fórmula general (1), o de la sal del mismo, oscila entre 0,001 y 20% en peso, en base al peso total de la composición.
2. El uso de la composición según la reivindicación 1 como un hidratante.
3. El uso de la composición según la reivindicación 1 como una sustancia para prevención/mejoría de las arrugas.

Fig.1

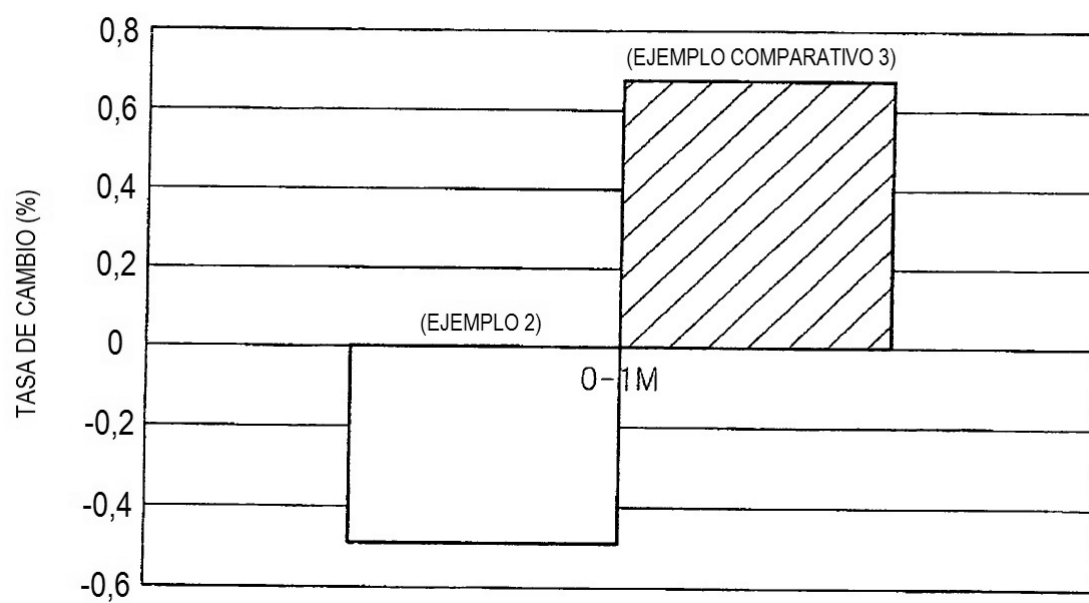
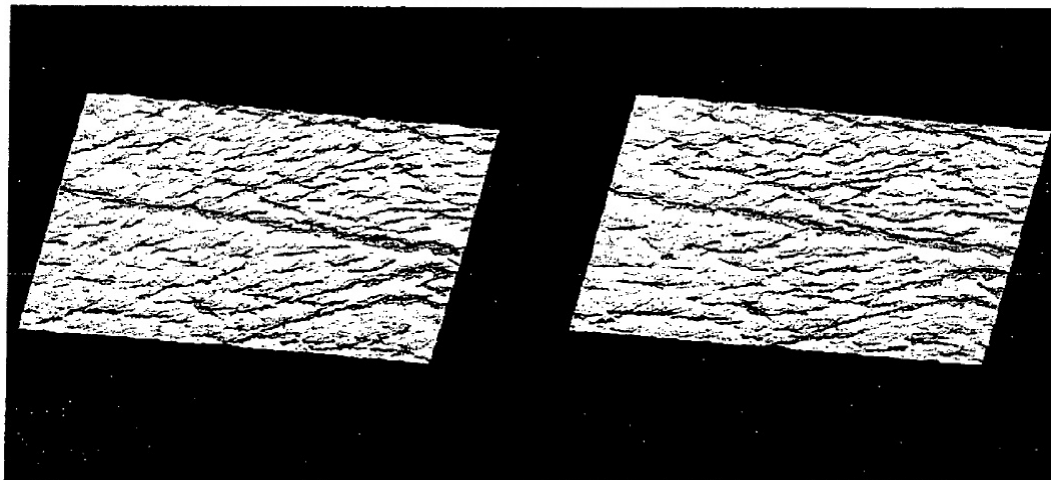


Fig.2

※ LOS NÚMEROS INDICA LA RELACIÓN DE ÁREA SUPERFICIAL



《OM》 (EJEMPLO COMPARATIVO 3) 19,32%

《1M》 (EJEMPLO COMPARATIVO 3) 20,38%



《OM》 (EJEMPLO 2) 12,36%

《1M》 (EJEMPLO 2) 10,15%