

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 405**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.04.2003 PCT/JP2003/04247**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.10.2003 WO03084485**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.04.2003 E 03715748 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 1498101**

54 Título: **Composición para proliferación celular**

30 Prioridad:

09.04.2002 JP 2002106300

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

31.05.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KAWAMURA, MITSUAKI y
SHINOHARA, SHIGEO**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 614 405 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 proliferación celular.

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a una composición para proliferación celular que ejerce eficazmente un efecto de proliferación celular de adenosinmonofosfato o una sal del mismo. La presente invención también se refiere a un método para activar la proliferación celular ejerciendo con eficacia el efecto de proliferación celular de adenosinmonofosfato o una sal del mismo.

Antecedentes de la invención

- 10 Se sabe que las sustancias relacionadas con el ácido nucleico purina, tales como adenosinmonofosfato o una sal del mismo, presentan un efecto humectante cuando se aplican a la piel aumentando el número de aminoácidos libres en la capa de células córneas y, además, actúan estimulando la renovación previniendo de ese modo la sequedad y el envejecimiento de la piel y mejorando el estado de la piel áspera. Para obtener este efecto, se ha examinado la aplicación de adenosinmonofosfato o una sal del mismo, para preparaciones externas, tales como preparaciones cosméticas, farmacéuticas o cuasifarmacéuticas. Se sabe que la adenosinmonofosfato o una sal del mismo
- 15 presentan un efecto activador de la proliferación celular (Life Sciences, Vol. 64, N° 18, págs. 1.661-1.674, 1.999) y se asume que el efecto de activación de la proliferación celular se refiere a los diversos efectos descritos anteriormente.

- La patente internacional WO 98/32429 se refiere al uso de un agonista del receptor P2 para la fabricación de un medicamento para tratar una herida o afección cutánea caracterizada por hiperproliferación o queratinocitos o acantosis. Entre otros, el agonista del receptor P2 puede ser adenosinmonofosfato o una sal del mismo o
- 20 uridinmonofosfato o una sal del mismo.

La patente francesa FR-A-2 620 024 se refiere a composiciones cosméticas que contienen una sustancia relacionada con ácidos nucleicos que pueden ser, entre otros, adenina, guanosa, uracilo, etc. El Ejemplo 5 describe un ungüento antienvjecimiento que contiene uracilo junto con adenina.

- La patente alemana DE-A-32 10 669 describe un medicamento para tratar enfermedades de la piel o mucosa que
- 25 contiene inosina y ácido orótico o una sal del mismo.

La patente europea EP-A-0 037 488 se refiere a un agente farmacéutico para el tratamiento de enfermedades de las membranas mucosas inflamables y/o degenerativas o atrópicas, cuyo agente contiene inosina y lisina orotato.

- La patente de EE.UU. 3.892.844 describe una preparación útil como un agente protector contra radiación actínica. Las composiciones descritas en la presente memoria contienen citosina, uracilo, guanina, 5-clorouracilo o una
- 30 mezcla de los mismos.

La patente australiana AU-B-32003/93 (AU 666157) describe un medicamento para administración oral para mejorar la capacidad de aprendizaje en niños, que contiene, entre otros, UMF y AMF.

La patente europea EP-A-0 360 882 se refiere a composiciones que comprenden ADN despolimerizados de un peso molecular específico y composiciones y que contienen, entre otros, adenina, guanina, citosina y timina.

- 35 La patente japonesa JP-A-1998-004918 describe composiciones nutritivas (leche en polvo) que contienen, entre otros, 2-4 mg de UMF junto con hasta 4 mg de AMF como componentes opcionales por 100 g de las composiciones nutritivas en polvo.

Sin embargo, puesto que la adenosinmonofosfato o una sal del mismo presenta alta hidrofilia, es difícil de llevar a cabo la absorción percutánea.

- 40 Para superar estas desventajas, se ha buscado durante mucho tiempo un método que pueda ejercer con más eficacia el efecto de activación de la proliferación celular del adenosinmonofosfato o una sal del mismo cuando se aplique a la piel, etc.

Descripción de la invención

- 45 Un objeto de la presente invención es proporcionar un método para ejercer con eficacia el efecto de activación de la proliferación celular del adenosinmonofosfato o una sal del mismo. Más específicamente, un objeto de la presente invención es proporcionar una composición que potencie el efecto de activación de la proliferación celular del adenosinmonofosfato o una sal del mismo para que proliferen células con más eficacia de ese modo. Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para potenciar el efecto de activación de la proliferación celular del adenosinmonofosfato o una sal del mismo. Otro objeto más de la presente invención es proporcionar un método
- 50 para ejercer con eficacia el efecto de proliferación celular del adenosinmonofosfato o una sal del mismo, para activar de ese modo la proliferación celular.

Los presentes autores llevaron a cabo una investigación intensa para desarrollar un método para potenciar el efecto activador de la proliferación celular de la sustancia relacionada con el ácido nucleico purina y encontraron que los objetos ya descritos pueden realizarse mediante el uso combinado de adenosinmonofosfato o una sal del mismo como una sustancia relacionada con el ácido nucleico pirimidina con uridinmonofosfato o una sal del mismo como una sustancia relacionada con el ácido nucleico purina. La presente invención se ha desarrollado sobre la base de los hallazgos anteriores.

Más específicamente, la presente invención se refiere a una composición para proliferación celular, que es una composición adecuada para aplicación externa a la piel o mucosa, que contiene (i) adenosinmonofosfato o una sal del mismo y (ii) uridinmonofosfato o una sal del mismo.

En una realización, la presente composición es una composición farmacéutica. La presente invención también se refiere a esta composición farmacéutica para uso en un método terapéutico para activar la proliferación celular, tal como un método para curar heridas, un método de humectación o un método antiacné.

En otra realización, la presente composición es una composición cosmética y la presente invención también se refiere a un método cosmético para activar la proliferación celular, que comprende la aplicación externa a la piel o mucosa de (i) adenosinmonofosfato o una sal del mismo junto con (ii) uridinmonofosfato o una sal del mismo.

Otras realizaciones y realizaciones preferidas de la invención son como se define en la siguiente descripción y/o las reivindicaciones dependientes adjuntas.

Uno de los Artículos 1 a 3, en el que la composición contiene la sustancia relacionada con el ácido nucleico purina en una proporción de al menos 0,01% en peso.

Artículo 5. Una composición para proliferación celular según uno cualquiera de los Artículos 1 a 3, en el que la composición contiene la sustancia relacionada con el ácido nucleico purina en una proporción de 0,01 a 10% en peso.

Artículo 6. Una composición para proliferación celular según uno cualquiera de los Artículos 1 a 5, en el que la composición contiene la sustancia relacionada con el ácido nucleico pirimidina en una relación de 0,01 a 100 partes en peso por parte en peso de la sustancia relacionada con el ácido nucleico purina contenida en la composición.

Artículo 7. Una composición para proliferación celular según uno cualquiera de los Artículos 1 a 6, usada para una composición aplicada de manera externa a la piel o mucosa.

Artículo 8. Una composición para proliferación celular según uno cualquiera de los Artículos 1 a 7, usada para un cosmético o un producto farmacéutico medicinal o cuasimedical aplicado de manera externa.

Artículo 9. Una composición para proliferación celular según uno cualquiera de los Artículos 1 a 8, que se usa para un fin seleccionado del grupo que consiste en: antienvjecimiento, hidratación, antiacné, blanqueamiento de la piel, antiflaccidez, antiapagamiento, antiarrugas, crecimiento del cabello, anticapa, embellecimiento de las uñas y curación de heridas.

Artículo 10. Una composición para proliferación celular según uno cualquiera de los Artículos 1 a 8, que se usa para un fin seleccionado del grupo que consiste en: antienvjecimiento, hidratación, antiacné, blanqueamiento de la piel, antiflaccidez, antiapagamiento, antiarrugas, crecimiento del cabello, embellecimiento de las uñas y curación de heridas.

Artículo 11. Una composición para proliferación celular según uno cualquiera de los Artículos 1 a 8, que se usa para el fin de antiarrugas.

La presente invención también se refiere a los siguientes métodos para potenciar el efecto activador de la proliferación celular:

Artículo 12. Un método para potenciar un efecto activador de la proliferación celular de una sustancia relacionada con el ácido nucleico purina usando una sustancia relacionada con el ácido nucleico purina junto con una sustancia relacionada con el ácido nucleico pirimidina.

Artículo 13. Un método para potenciar un efecto activador de la proliferación celular según el Artículo 12, en el que la sustancia relacionada con el ácido nucleico purina es al menos un miembro seleccionado de sustancias relacionadas con el ácido nucleico adenina y la sustancia relacionada con el ácido nucleico pirimidina es al menos un miembro seleccionado de sustancias relacionadas con el ácido nucleico uracilo.

Artículo 14. Un método para potenciar un efecto activador de la proliferación celular según el Artículo 12 ó 13, en el que la sustancia relacionada con el ácido nucleico purina es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en: adenina, adenosina, adenosinfosfatos, hipoxantina, inosina, ácido inosínico y sales de los mismos y la sustancia relacionada con el ácido nucleico pirimidina es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en uracilo, uridina, uridininfosfatos, desoxiuridina, desoxiuridininfosfatos y sales de los mismos.

Artículo 15. Un método para potenciar un efecto activador de la proliferación celular según uno cualquiera de los Artículos 12 a 14, en el que la sustancia relacionada con el ácido nucleico purina es adenosinmonofosfato o una sal del mismo y la sustancia relacionada con el ácido nucleico pirimidina es uridinmonofosfato o una sal del mismo.

5 Artículo 16. Un método para potenciar un efecto activador de la proliferación celular según uno cualquiera de los Artículos 12 a 15, en el que el método comprende usar la sustancia relacionada con el ácido nucleico pirimidina en una relación de 0,01 a 100 partes en peso por parte en peso de la sustancia relacionada con el ácido nucleico purina.

10 Artículo 17. Un método para potenciar un efecto activador de la proliferación celular según uno cualquiera de los Artículos 12 a 16, en el que el método comprende incorporar la sustancia relacionada con el ácido nucleico pirimidina a una composición que contiene la sustancia relacionada con el ácido nucleico purina.

Artículo 18. Un método para potenciar un efecto activador de la proliferación celular según el Artículo 17, en el que la composición contiene la sustancia relacionada con el ácido nucleico purina en una proporción de al menos 0,01% en peso.

15 Artículo 19. Un método para potenciar un efecto activador de la proliferación celular según el Artículo 17 ó 18, en el que la composición contiene la sustancia relacionada con el ácido nucleico purina en una proporción de 0,01 a 10% en peso.

Artículo 20. Un método para potenciar un efecto activador de la proliferación celular según uno cualquiera de los Artículos 17 a 19, en el que la composición es una composición aplicada de manera externa a la piel o mucosa.

20 Artículo 21. Un método para potenciar un efecto activador de la proliferación celular según uno cualquiera de los Artículos 17 a 20, en el que la composición es un cosmético o un producto farmacéutico medicinal o cuasimedical aplicado de manera externa.

25 Artículo 22. Un método para potenciar un efecto activador de la proliferación celular según uno cualquiera de los Artículos 17 a 21, en el que la composición se usa para un fin seleccionado del grupo que consiste en: antienvjecimiento, hidratación, antiacné, blanqueamiento de la piel, antilacidez, antiapagamiento, antiarrugas, crecimiento del cabello, anticasca, embellecimiento de las uñas y curación de heridas.

Artículo 23. Un método para potenciar un efecto activador de la proliferación celular según uno cualquiera de los Artículos 17 a 21, en el que la composición se usa para un fin seleccionado del grupo que consiste en: antienvjecimiento, hidratación, antiacné, blanqueamiento de la piel, antilacidez, antiapagamiento, antiarrugas, crecimiento del cabello, embellecimiento de las uñas y curación de heridas.

30 Artículo 24. Un método para potenciar un efecto activador de la proliferación celular según uno cualquiera de los Artículos 17 a 21, en el que la composición se usa para el fin de antiarrugas.

La presente invención además se refiere a los siguientes métodos para activar la proliferación celular:

Artículo 25. Un método para activar la proliferación celular por aplicación a la piel o mucosa de una sustancia relacionada con el ácido nucleico purina junto con una sustancia relacionada con el ácido nucleico pirimidina.

35 Artículo 26. Un método para activar la proliferación celular según el Artículo 25, en el que la sustancia relacionada con el ácido nucleico purina es al menos un miembro seleccionado de sustancias relacionadas con el ácido nucleico adenina y la sustancia relacionada con el ácido nucleico pirimidina es al menos un miembro seleccionado de sustancias relacionadas con el ácido nucleico uracilo.

40 Artículo 27. Un método para activar la proliferación celular según el Artículo 25 ó 26, en el que la sustancia relacionada con el ácido nucleico purina es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en: adenina, adenosina, adenosinfosfatos, hipoxantina, inosina, ácido inosínico y sales de los mismos y la sustancia relacionada con el ácido nucleico pirimidina es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en: uracilo, uridina, uridinfosfatos, desoxiuridina, desoxiuridinfosfatos y sales de los mismos.

45 Artículo 28. Un método para activar la proliferación celular según uno cualquiera de los Artículos 25 a 27, en el que la sustancia relacionada con el ácido nucleico purina es adenosinmonofosfato o una sal del mismo y la sustancia relacionada con el ácido nucleico pirimidina es uridinmonofosfato o una sal del mismo.

Artículo 29. Un método para activar la proliferación celular según uno cualquiera de los Artículos 25 a 28, en el que el método comprende usar la sustancia relacionada con el ácido nucleico pirimidina en una relación de 0,01 a 100 partes por parte en peso de la sustancia relacionada con el ácido nucleico purina.

50 Artículo 30. Un método para activar la proliferación celular según uno cualquiera de los Artículos 25 a 29, en el que el método comprende aplicar a la piel o mucosa una composición que contiene la sustancia relacionada con el ácido nucleico purina y la sustancia relacionada con el ácido nucleico pirimidina.

Artículo 31. Un método para activar la proliferación celular según el Artículo 30, en el que la composición contiene la sustancia relacionada con el ácido nucleico purina en una proporción de al menos 0,01% en peso.

Artículo 32. Un método para activar la proliferación celular según el Artículo 31, en el que la composición contiene la sustancia relacionada con el ácido nucleico purina en una proporción de 0,01 a 10% en peso.

- 5 Artículo 33. Un método para activar la proliferación celular según uno cualquiera de los Artículos 30 a 32, en el que la composición es una composición aplicada de manera externa a la piel o mucosa.

Artículo 34. Un método para activar la proliferación celular según uno cualquiera de los Artículos 30 a 33, en el que la composición es un cosmético o un producto farmacéutico medicinal o cuasimedicinal aplicado de manera externa.

- 10 Artículo 35. Un método para activar la proliferación celular según uno cualquiera de los Artículos 25 a 34, en el que la composición se usa para un fin seleccionado del grupo que consiste en: antienvejecimiento, hidratación, antiacné, blanqueamiento de la piel, antiinflamación, antiapagamiento, antiarrugas, crecimiento del cabello, anticaspa, embellecimiento de las uñas y curación de heridas.

- 15 Artículo 36. Un método para activar la proliferación celular según uno cualquiera de los Artículos 25 a 34, en el que la composición se usa para un fin seleccionado del grupo que consiste en: antienvejecimiento, hidratación, antiacné, blanqueamiento de la piel, antiinflamación, antiapagamiento, antiarrugas, crecimiento del cabello, embellecimiento de las uñas y curación de heridas.

Artículo 37. Un método para activar la proliferación celular según uno cualquiera de los Artículos 25 a 34, en el que una composición se usa para el fin de antiarrugas.

La invención se usa además en los siguientes modos de realizaciones:

- 20 Artículo 38. Uso de una sustancia relacionada con el ácido nucleico purina y una sustancia relacionada con el ácido nucleico pirimidina para la preparación de una composición para proliferación celular.

Artículo 39. Uso de una sustancia relacionada con el ácido nucleico pirimidina para potenciar un efecto activador de la proliferación celular de una sustancia relacionada con el ácido nucleico purina.

- 25 Artículo 40. Uso de una sustancia relacionada con el ácido nucleico purina y una sustancia relacionada con el ácido nucleico pirimidina para activar la proliferación celular.

Breve descripción de los dibujos.

- 30 La Fig. 1 muestra que, en el Ejemplo Experimental 1, el efecto activador de la proliferación celular de adenosinmonofosfato disódico en queratinocito humano se potencia cuando se usa junto con uridinmonofosfato disódico. La abscisa representa la concentración (% P/V) de uridinmonofosfato disódico usado junto con adenosinmonofosfato disódico. La ordenada representa la relación relativa (relación de cont.) del número de células de cada muestra de ensayo relativo al número de células de una muestra de ensayo comparativo fijada como 1. La muestra de ensayo comparativo se preparó sin añadir uridinmonofosfato disódico a una disolución que contenía adenosinmonofosfato disódico.

Mejor modo de llevar a cabo la invención.

- 35 (1) Composición para proliferación celular.

Una composición para proliferación celular de la presente invención contiene uridinmonofosfato o una sal del mismo como una sustancia relacionada con el ácido nucleico pirimidina además de adenosinmonofosfato o una sal del mismo como una sustancia relacionada con el ácido nucleico purina. El adenosinmonofosfato o una sal del mismo utilizables en la invención es el que presenta funciones fisiológicas cuando se aplica a la piel o mucosa y los

40 Ejemplos incluyen una amplia variedad que puede incorporarse en cosméticos, fármacos médicos y cuasimédicos aplicados de manera externa. Son preferibles aquéllos solubles en agua o hidrófilos. Los ejemplos incluyen adenosin-2'-monofosfato, adenosin-3'-monofosfato, adenosin-5'-monofosfato, adenosinmonofosfato cíclico y sales de los mismos.

Entre ellos, se prefiere en particular el adenosin-5'-monofosfato (AMF).

- 45 Los ejemplos de sales incluyen sales de metal alcalino, tales como sales de sodio, sales de potasio, etc.; sales de metal alcalino-térreo, tales como sales de calcio, sales de magnesio, sales de bario, etc.; sales de aminoácido básicas, tales como arginina, lisina, etc.; sales de amonio, tales como sales de amonio, sales de triciclohexilamonio, etc.; diversas clases de sales de alcanolamina, tales como sales de monoetanolamina, sales de dietanolamina, sales de trietanolamina, sales de monoisopropanolamina, sales de diisopropanolamina y sales de triisopropanolamina, etc.
- 50 Se prefieren entre éstos las sales de metal alcalino, tales como sales de sodio, etc. Ejemplos específicos de sales de metal alcalino incluyen adenosinmonofosfato monosódico y adenosinmonofosfato disódico.

El adenosinmonofosfato o una sal del mismo puede usarse solo o en asociación de dos o más especies en la composición para proliferación celular de la presente invención.

5 El adenosinmonofosfato o una sal del mismo puede incorporarse en la presente composición en una proporción de al menos 0,01% en peso. Es preferible al menos 1% en peso y es más preferible al menos 3% en peso. A la vista de los efectos de la presente invención, no hay limitación general para el límite superior de la proporción para incorporar el adenosinmonofosfato o una sal del mismo en la presente composición. La proporción varía dependiendo del fin de la composición y normalmente se selecciona de manera adecuada del intervalo de 0,01 a 10% en peso, preferiblemente 1 a 10% en peso y más preferiblemente 3 a 6% en peso y se ajusta considerando otros factores junto con otros componentes, sensación de uso, etc.

10 El uridinmonofosfato o una sal del mismo como sustancias relacionadas con el ácido nucleico pirimidina utilizables en la invención incluyen las que pueden incorporarse en cosméticos, productos farmacéuticos medicinales o cuasimedicinales aplicados de manera externa como con las sustancias relacionadas con el ácido nucleico purina. Se prefieren aquéllas que son solubles en agua o son hidrófilas. Ejemplos específicos incluyen uridin-5'-monofosfato, uridin-3'-monofosfato y uridin-2'-monofosfato, uridinmonofosfato cíclico y sales del mismo.

15 Se puede utilizar cualquier uridinmonofosfato o una sal del mismo sin tener en cuenta la pureza siempre y cuando esté contenido cada uno de los componentes ya mencionados. Se pueden utilizar como el uridinmonofosfato o una sal del mismo extractos de plantas que contengan los componentes ya mencionados, tales como extractos de plantas de *Brassicaceae* (especialmente, extracto de semillas), extractos de plantas de *Leguminosae*, etc.

Es preferible en particular usar uridin-5'-monofosfato (UMF).

20 Ejemplos de las sales mencionadas en lo anterior incluyen: sales de sodio, sales de potasio y como sales de metal alcalino: sales de calcio, sales de magnesio, sales de bario y como sales de metal alcalino-térreo; arginina, lisina y como sales de aminoácido alcalinas; sales de amonio, sales de triciclohexilamonio y como sales de amonio, una amplia variedad de sales de alcanolamina, tales como sal de monoetanolamina, sales de dietanolamina, sales de trietanolamina, sales de monoisopropanolamina, sales de diisopropanolamina, sales de triisopropanolamina, etc.

25 Se prefieren entre éstos las sales de metal alcalino tales como sales de sodio. Ejemplos específicos de sales de metal alcalino incluyen uridinmonofosfato monosódico y uridinmonofosfato disódico.

El uridinmonofosfato o una sal del mismo pueden usarse solos o en asociación de dos o más especies en la composición de la presente invención.

30 La proporción para incorporar el uridinmonofosfato o una sal del mismo a la composición de la presente invención no está limitada siempre y cuando puedan obtenerse los efectos ya descritos y puede seleccionarse de manera adecuada de un intervalo de manera que el uridinmonofosfato o una sal del mismo esté en una relación de 0,01 a 100 partes en peso, preferiblemente 0,01 a 10 partes en peso y más preferiblemente 0,01 a 1 parte en peso por parte en peso del adenosinmonofosfato o una sal del mismo contenidos en la composición.

35 La proporción del uridinmonofosfato o una sal del mismo en la presente composición puede seleccionarse de manera adecuada del intervalo de 0,0001 a 50% en peso, preferiblemente 0,0001 a 10% en peso y más preferiblemente 0,0001 a 1% en peso, considerando la proporción del adenosinmonofosfato o una sal del mismo.

40 El uso combinado de las sustancias ya descritas proporciona a la composición de la presente invención el efecto de activar la proliferación de células, tales como células cutáneas, células de apéndices de piel (pelo, glándulas sebáceas, uñas, etc.) o células de mucosas, etc. Por lo tanto, la composición de la presente invención puede usarse extensamente para un cosmético o un producto farmacéutico medicinal o cuasimedicinal aplicado de manera externa como una composición para la proliferación de células o composición para activar la proliferación celular. Más específicamente, la composición de la invención puede usarse como un cosmético o un producto farmacéutico medicinal o cuasimedicinal aplicado de manera externa para el fin de: antienvjecimiento, hidratación, antiacné, blanqueamiento de la piel, antiarrugas, antiflacidez, antiapagamiento, crecimiento del cabello, anticasca, embellecimiento de las uñas y curación de heridas. Es preferible entre éstos una amplia variedad de agentes farmacológicos aplicados de manera externa para el fin de: antienvjecimiento, hidratación, antiacné, blanqueamiento de la piel, antiflacidez, antiapagamiento, antiarrugas, crecimiento del cabello, embellecimiento de las uñas y curación de heridas.

50 En particular, la composición de la presente invención puede demostrar con eficacia un efecto antiarrugas y así es útil como agente farmacológico aplicado de manera externa para el fin de antiarrugas.

55 La composición de la presente invención se usa preferiblemente como agente aplicado de manera externa a la piel. Agentes aplicados de manera externa a la piel incluyen una amplia variedad de productos para el cuidado del cabello tales como restauradores del cabello y agentes para el crecimiento del cabello, además de los mismos, champús, enjuagues y lociones capilares (incluyendo un tónico y un líquido) que presenten un efecto de restauración del cabello o de crecimiento del cabello.

La composición de la invención puede tomar cualquier forma sin limitación siempre y cuando sea aplicable a la piel o mucosa, tal como una disolución acuosa, una forma solubilizada, una forma emulsionada, un polvo dispersado, un tipo dos capas de agua/aceite, etc. Ejemplos específicos incluyen disoluciones, disoluciones de aceite, lociones, linimentos, emulsiones, suspensiones, cremas, ungüentos, etc. Ejemplos de cosméticos incluyen lociones; emulsiones emolientes, lociones lechosas, emulsiones nutritivas, emulsiones limpiadoras y como emulsiones; cremas emolientes, cremas de masaje, cremas limpiadoras, cremas de maquillaje y cremas similares; etc. Ejemplos de productos para el cuidado del cabello incluyen tónicos capilares, cremas capilares, lociones capilares, aerosoles (atomizadores de aire), mousses, champús, enjuagues, líquidos, etc.

La composición de la presente invención, siempre y cuando los efectos de la invención no disminuyan, puede contener, como se requiera, un amplio intervalo de componentes conocidos usados en composiciones aplicadas de manera externa adecuados para la piel o mucosa como cosméticos y productos farmacéuticos medicinales o cuasimedicinales aplicados de manera externa. Ejemplos de tales componentes incluyen humectantes, absorbedores UV, dispersantes UV, vitaminas, extractos de plantas, astringentes, agentes antiinflamatorios (agentes antiflogísticos), blanqueantes, activadores celulares, vasodilatadores, aceleradores de la circulación sanguínea, aceleradores de la función cutánea y similar además de tensioactivos, materia colorante (tintes, pigmentos), compuestos aromáticos, antisépticos, bactericidas (antibacterianos), espesantes, antioxidantes, agentes secuestrantes, refrigerantes, desodorizantes y similares. También se pueden usar bases o portadores conocidos según las diversas formas ya mencionadas.

Ejemplos de los componentes ya mencionados incluyen tensioactivos aniónicos, tales como sales de ácidos grasos superiores, sales de alquilsulfonato, polioxietileno alquil éter sulfatos, alquil éter fosfatos, sales de *N*-acilaminoácido, sales de acil-*N*-metiltaurina, etc.; tensioactivos catiónicos, tales como cloruros de alquil trimetilamonio, cloruros de dialquil dimetilamonio, etc.; tensioactivos anfóteros, tales como betaínas de alquil dimetilaminoacetato, betaínas de alquil amidodimetilaminoacetato, betaínas de 2-alquil-*N*-carboxi-*N*-hidroxiimidazolinio, etc.; tensioactivos no iónicos, tales como polioxietileno-bases, éster de alcohol polihídrico-bases, copolímeros de bloque de óxido de etileno/óxido de propileno, etc. También se puede usar cualquier tensioactivo de alto peso molecular o tensioactivo natural sin limitación.

Ejemplos de antisépticos incluyen: *p*-hidroxibenzoato de etilo, ácido salicílico, ácido sórbico, etc. Ejemplos de espesantes incluyen goma xantana, carboximetilcelulosa sódica, polímeros carboxivinílicos, etc. Ejemplos de agentes secuestrantes incluyen sales de sodio de ácido etilendiaminotetraacético, ácido fosfórico, ácido cítrico, etc.

La composición de la presente invención puede aplicarse directamente a o pulverizarse sobre la piel o mucosa como un cosmético o un producto farmacéutico medicinal o cuasimedicinal aplicado de manera externa. La composición puede aplicarse a la piel o mucosa una vez a 5 ó 6 veces al día según la edad del usuario (ser humano), el género, el uso deseado, la enfermedad de la parte afectada de la piel, etc. No está limitada una cantidad de dosis única de la presente composición y, por ejemplo, puede ajustarse de manera adecuada de manera que la cantidad de la composición aplicada a la piel o mucosa esté dentro del intervalo de 0,5 a 10 mg/cm².

De acuerdo con esto, la presente invención proporciona el uso de una sustancia relacionada con el ácido nucleico purina y una sustancia relacionada con el ácido nucleico pirimidina para la preparación de una composición para proliferación celular.

(2) Un método para potenciar el efecto activador de la proliferación celular de una sustancia relacionada con el ácido nucleico purina.

La presente invención proporciona un método para potenciar el efecto activador de la proliferación celular de una sustancia relacionada con el ácido nucleico purina. El método puede realizarse usando la sustancia relacionada con el ácido nucleico purina junto con una sustancia relacionada con el ácido nucleico pirimidina.

La sustancia relacionada con el ácido nucleico purina y la sustancia relacionada con el ácido nucleico pirimidina utilizables en la invención incluyen las sustancias descritas previamente. Un ejemplo preferible de la sustancia relacionada con el ácido nucleico purina es una sustancia relacionada con el ácido nucleico adenina. Se prefieren en particular entre las sustancias relacionadas con el ácido nucleico adenina: adenosinfosfatos, metabolitos de los mismos y sus sales y se prefieren en particular adenosinfosfatos y una sal de los mismos. Ejemplos específicos de adenosinfosfatos incluyen adenosinmonofosfatos, en particular adenosin-5'-monofosfato (AMF). Ejemplos preferibles de sustancia relacionada con el ácido nucleico pirimidina incluyen una sustancia relacionada con el ácido nucleico uracilo. Se prefieren entre las sustancias relacionadas con el ácido nucleico uracilo: uridina, uridinfosfatos y sales de los mismos y se prefieren en particular uridinfosfatos y sales de los mismos. Ejemplos específicos de los uridinfosfatos incluyen uridinmonofosfatos, en particular uridin-5'-monofosfato (UMF).

La relación para mezclar la sustancia relacionada con el ácido nucleico pirimidina relativo a la sustancia relacionada con el ácido nucleico purina es 0,01 a 100 partes en peso por parte en peso de la sustancia relacionada con el ácido nucleico purina, preferiblemente 0,01 a 10 partes en peso y más preferiblemente 0,01 a 1 parte en peso.

El método de la presente invención se usa para preparar una composición para uso en la aplicación de una sustancia relacionada con el ácido nucleico purina a la piel o mucosa. Más específicamente, el método de la

presente invención se usa para preparar una composición que presente los efectos de: antienvjecimiento, hidratación, antiacné, blanqueamiento de la piel, antiarrugas, antiflacidéz, antiapagamiento, crecimiento del cabello, anticaspa, embellecimiento de las uñas y curación de heridas, etc., debido al efecto activador de la proliferación celular de una sustancia relacionada con el ácido nucleico purina. Preferiblemente, entre las composiciones que se preparan según el método de la presente invención y presentan los efectos ya descritos están las que presentan los efectos de: antienvjecimiento, hidratación, antiacné, blanqueamiento de la piel, antiarrugas, antiflacidéz, antiapagamiento, crecimiento del cabello, embellecimiento de las uñas, curación de heridas, etc. En particular, es preferible una composición que presente un efecto antiarrugas. Según la invención, el uso combinado de una sustancia relacionada con el ácido nucleico pirimidina con una sustancia relacionada con el ácido nucleico purina potencia el efecto activador de la proliferación celular de la sustancia relacionada con el ácido nucleico purina y así puede prepararse una composición con un excelente efecto como se describió anteriormente.

Para preparar dicha composición, es preferible incorporar la sustancia relacionada con el ácido nucleico pirimidina a una composición que contenga la sustancia relacionada con el ácido nucleico purina en una proporción de generalmente 0,01% en peso, preferiblemente 1% en peso o más y más preferiblemente 3% en peso o más a fin de que la proporción de la sustancia relacionada con el ácido nucleico pirimidina relativa a la sustancia relacionada con el ácido nucleico purina es como se describió anteriormente. No hay limitación a la cantidad de la sustancia relacionada con el ácido nucleico purina contenida en la composición resultante siempre y cuando la cantidad no esté por debajo del límite inferior del intervalo ya mencionado, pero se selecciona preferiblemente del intervalo de 0,01 a 10% en peso, más preferiblemente 1 a 10% en peso y aún más preferiblemente 3 a 6% en peso. La proporción de la sustancia relacionada con el ácido nucleico pirimidina puede seleccionarse de manera adecuada del intervalo de 0,0001 a 50% en peso, preferiblemente 0,0001 a 10% en peso y más preferiblemente 0,0001 a 1% en peso.

(3) Un método para activar la proliferación celular.

La presente invención también proporciona un método para activar la proliferación celular. El método se realiza por aplicación de adenosinmonofosfato o una sal del mismo junto con uridinmonofosfato o una sal del mismo a la piel o mucosa.

El adenosinmonofosfato o una sal del mismo y el uridinmonofosfato o una sal del mismo utilizables en la invención incluyen las sustancias descritas previamente.

Un ejemplo específico de adenosinmonofosfato incluye adenosin-5'-monofosfato (AMF). Un ejemplo específico de uridinmonofosfato incluye uridin-5'-monofosfato (UMF).

La relación de uridinmonofosfato o una sal del mismo usado junto con adenosinmonofosfato o una sal del mismo es 0,01 a 100 partes en peso, preferiblemente 0,01 a 10 partes en peso y más preferiblemente 0,01 a 1 parte en peso por parte en peso de adenosinmonofosfato o una sal del mismo.

En el método de la invención, no hay limitación a la manera de aplicar adenosinmonofosfato o una sal del mismo a la piel o mucosa (de ahora en adelante, referido como "piel o similar") junto con uridinmonofosfato o una sal del mismo siempre y cuando puedan coexistir adenosinmonofosfato o una sal del mismo y uridinmonofosfato o una sal del mismo en la piel o mucosa. Por ejemplo, una composición que contiene adenosinmonofosfato o una sal del mismo y uridinmonofosfato o una sal del mismo pueden aplicarse a la piel o similar o puede aplicarse sucesivamente adenosinmonofosfato o una sal del mismo o una composición que contiene los mismos y uridinmonofosfato o una sal del mismo o una composición que contiene los mismos a la piel o similar en cualquier orden deseado. Las dos clases mencionadas anteriormente de sustancias pueden aplicarse a la piel o similar, por ejemplo, por extensión o pulverización.

Una realización preferible del método de la invención incluye la manera de extender o pulverizar la composición que contiene adenosinmonofosfato o una sal del mismo y uridinmonofosfato o una sal del mismo en la piel. Las composiciones preferibles que contienen sustancia adenosinmonofosfato o una sal del mismo y uridinmonofosfato o una sal del mismo incluyen las composiciones para proliferación celular descritas en (1) anteriormente.

El método de la presente invención puede potenciar el efecto activador de la proliferación celular de adenosinmonofosfato o una sal del mismo para activar la proliferación celular. De acuerdo con esto, el método de la presente invención puede usarse para el fin de: antienvjecimiento, hidratación, antiacné, blanqueamiento de la piel, antiarrugas, antiflacidéz, antiapagamiento, crecimiento del cabello, anticaspa, embellecimiento de las uñas, curación de heridas, etc. Preferiblemente, el método de la invención se usa para los fines de: antienvjecimiento, hidratación, antiacné, blanqueamiento de la piel, antiarrugas, antiflacidéz, antiapagamiento, crecimiento del cabello, embellecimiento de las uñas, curación de heridas, etc. En particular, el método de la presente invención es útil para el fin de antiarrugas puesto que el efecto antiarrugas se presenta con eficacia activando la proliferación celular.

No hay limitación a las frecuencias y cantidad de ambos tipos de sustancias aplicados a la piel o similar. Por ejemplo, se pueden aplicar en una cantidad apropiada a la piel o similar una a seis veces al día según la edad del usuario (ser humano), el género, el uso deseado, la enfermedad de la parte afectada de la piel, etc. Más específicamente, cuando el método de la invención se realiza usando la presente composición descrita en (1)

anteriormente, una cantidad de dosis única puede ajustarse de manera adecuada de manera que la cantidad de la composición aplicada a la piel o similar esté dentro del intervalo de 0,5 a 10 mg/cm².

Ejemplos

5 La presente invención se describe con más detalle con referencia a los Ejemplos y Ejemplos de formulación. El alcance de la invención no se limita a estos Ejemplos, sin embargo. En los siguientes Ejemplos y Ejemplos de formulación, los porcentajes son todos en peso a menos que se especifique de otro modo.

Ejemplo 1 Efecto de activación de la proliferación celular de queratinocitos humanos cultivados in vitro.

10 Se cultivó queratinocito humano cultivado de manera primaria (fabricado por Kurabo Industries, Ltd.) en una placa de petri de 10 cm y se recogieron las células cultivadas en el estado subconfluyente y se almacenaron después en un estado congelado. Se realizaron los siguientes experimentos usando las células crioconservadas.

1. Se disolvieron las células crioconservadas en medio de cultivo líquido HuMediaKG2 (fabricado por Kurabo Industries, Ltd.), se ajustó la concentración de células a 500.000 células/ml. Se vertieron 50 µl de disolución que contiene células así obtenidas en cada pozo de una placa de ensayo para ajustar la concentración de células a 2.500 células /50 µl/pozo.

15 2. Se prepararon disoluciones de adenosinmonofosfato disódico y uridinmonofosfato disódico a varias concentraciones usando una disolución de tampón de fosfato esterilizada y se filtraron después, seguido por esterilización. A éstas se añadió un medio líquido HuMediaKG2 (fabricado por Kurabo Industries, Ltd.) para preparar medio de cultivo conteniendo las disoluciones objeto con varios factores de dilución.

20 3. Seis horas después de inyectar las células en los pozos de las placas, se confirmó que las células de queratinocitos humanos se adherían a los pozos. Uno de los medios de cultivo que conteniendo disoluciones objeto con varios factores de dilución (250 µl cada una) preparadas como se describió anteriormente se añadió a cada pozo para preparar muestras de ensayo (300 µl totales cada una). Se cultivaron las muestras de ensayo a 37°C en CO₂ al 5% durante dos días. Las muestras de ensayo contenían disoluciones a varias concentraciones preparadas mezclando disoluciones de uridinmonofosfato disódico a adenosinmonofosfato disódico en las que la concentración de adenosinmonofosfato contenida en los 300 µl de la muestra de ensayo se ajustó a 0; 0,0001; 0,001; 0,01; 0,1 y 1 p/v%; a fin de que la concentración de uridinmonofosfato disódico se ajustara a 0; 0,000001 (1E-06); 0,00001 (1E-05); 0,0001; 0,001; 0,01 y 0,1 p/v% cuando se calcula basándose en la concentración del uridinmonofosfato.

30 4. Dos días después de la iniciación del cultivo, se midió la proliferación de células de queratinocitos humanos usando un reactivo WST-1 (fabricado por TaKaRa) basándose en el aumento en absorbancia. Más específicamente, se retiraron 200 µl de la muestra de ensayo cultivada (300 µl) en cada pozo, se añadieron 10 µl del reactivo WST-1 a cada uno de los 100 µl restantes, seguido por agitación, y se hizo reaccionar el resultado en una incubadora a 37 °C en CO₂ al 5% durante dos horas. Después de que se completó la reacción, se midió la absorbancia a una longitud de onda de medición de 450 nm y a una longitud de onda de control de 690 nm usando un ascenso de multibarrido para evaluar de la absorbancia medida la presencia de proliferación celular y su extensión. Se añadieron 10 µl del reactivo WST-1 a 100 µl de medio líquido HuMediaKG2 (fabricado por Kurabo Industries, Ltd.) para formar una disolución en blanco.

40 Los resultados se muestran en la Fig. 1. En la Fig. 1, la abscisa representa la concentración de cada muestra de uridinmonofosfato disódico (UMF•2Na) y la ordenada designa el número de células a cada concentración de las mismas con respecto a la concentración de cada muestra de adenosinmonofosfato disódico (específicamente, la concentración de adenosinmonofosfato (AMF)) usado conjuntamente con el uridinmonofosfato disódico. La Fig.1 muestra la relación relativa (relación de cont.) del número de células (ordenada) relativo al número de células de una muestra comparativa fijada como 1. Las muestras comparativas se prepararon no añadiendo uridinmonofosfato disódico a disoluciones que contenían adenosinmonofosfato disódico (0; 0,0001; 0,001; 0,01; 0,1 y 1 p/v%).

45 La Fig. 1 muestra que el efecto activador de la proliferación celular de adenosinmonofosfato disódico está potenciado y se activa mezclando uridinmonofosfato disódico como la sustancia relacionada con el ácido nucleico pirimidina en adenosinmonofosfato disódico como la sustancia relacionada con el ácido nucleico purina.

Ejemplo de formulación 1. Loción (pH 6,5)

Adenosinmonofosfato disódico	3,0 (%)
Uridinmonofosfato disódico	0,1
Aceite de ricino endurecido con polioxietileno	0,7
Etanol	5,0
Glicerina	2,0
Antiséptico	0,2
Compuestos aromáticos	Cantidad adecuada
Ajustador de pH	Cantidad adecuada
Agua purificada	Equilibrio
Total	100,0 %

Ejemplo de formulación 2. Lociones lechosas (pH 6,5)

Adenosinmonofosfato disódico	1,5 (%)
Uridinmonofosfato disódico	0,01
Polímero carboxivinílico	0,3
Monomiristato de decaglicerilo	2,0
Escualano	5,0
Etanol	1,0
Glicerina	6,0
Antiséptico	0,2
Ajustador de pH	Cantidad adecuada
Agua purificada	Equilibrio
Total	100,0 %

Ejemplo de formulación 3. Restaurador del cabello.

Adenosinmonofosfato disódico	10,0 (%)
Uridinmonofosfato disódico	1,0

Ácido salicílico	0,1
Etanol	20,0
Glicerina	2,0
Antiséptico	0,2
Compuestos aromáticos	Cantidad adecuada
Ajustador de pH	Equilibrio
Total	100,0 %

Aplicabilidad industrial

5 Puesto que el efecto activador de la proliferación celular de adenosinmonofosfato o una sal del mismo está potenciado por uridinmonofosfato o una sal del mismo, la composición de la presente invención es útil para cosméticos y preparaciones externas para la piel (productos farmacéuticos medicinales y cuasimedicinales) que son eficaces para: antienvjecimiento, hidratación, antiacné, blanqueamiento de la piel, antiarrugas, antilacidez, antiapagamiento, crecimiento del cabello, anticasca, embellecimiento de las uñas, curación de heridas, etc.

10 Además, según el método para activar la proliferación celular, se puede activar con eficacia la proliferación celular y así se pueden proporcionar los efectos de antienvjecimiento, hidratación, antiacné, blanqueamiento de la piel, antiarrugas, antilacidez, antiapagamiento, crecimiento del cabello, anticasca, embellecimiento de las uñas, curación de heridas, etc., a la piel y mucosa.

REIVINDICACIONES

1. Una composición adecuada para aplicación externa a la piel o mucosa, que contiene los componentes (i) y (ii):
 - (i) adenosinmonofosfato o una sal del mismo y
 - (ii) uridinmonofosfato o una sal del mismo.
- 5 2. La composición según la reivindicación 1, que contiene al menos 0,01% en peso de componente (i).
3. La composición según la reivindicación 2, que contiene 0,01-10% en peso de componente (i).
4. La composición según la reivindicación 1, que contiene 0,01-100 pep de componente (ii) por pep de componente (i) contenido en la composición.
5. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que es una composición farmacéutica.
- 10 6. La composición farmacéutica según la reivindicación 5, para uso en un método terapéutico para activar la proliferación celular, en la que el método terapéutico es un método para curar heridas o un método antiacné.
7. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 6, en la que el método terapéutico es un método para curar heridas.
- 15 8. Método cosmético para activar la proliferación celular, que comprende la aplicación externa a la piel o mucosa de (i) adenosinmonofosfato o una sal del mismo junto con (ii) uridinmonofosfato o una sal del mismo.
9. El método cosmético según la reivindicación 8, que es un método hidratante, antienvjecimiento, antiacné, blanqueante de la piel, antiflacidez, antiapagamiento, antiarrugas, crecimiento del cabello, anticasca o de embellecimiento de las uñas.
10. El método cosmético según la reivindicación 9, que es un método para conseguir un efecto antiarrugas.
- 20 11. El método cosmético según cualquiera de las reivindicaciones 8-10, que comprende usar una composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-4.

Fig. 1

