(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 647 770**

(51) Int. CI.:

A61K 8/60 (2006.01)
A61K 8/55 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61Q 19/02 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
A61Q 19/10 (2006.01)
A61Q 1/10 (2006.01)
A61Q 1/08 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.01.2009 PCT/JP2009/050161**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **16.07.2009 WO09088050**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.01.2009 E 09700700 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017 EP 2238971**

(54) Título: **Composición para aplicación externa**

(30) Prioridad:

11.01.2008 JP 2008004454

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.12.2017

(73) Titular/es:

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9, KANDA-TSUKASA-MACHI 2-CHOME CHIYODA-KU
TOKYO 101-8535, JP

(72) Inventor/es:

WAKAMATSU, KOSABURO;
SHINOHARA, SHIGEO;
TANAKA, MASAHIKO;
HARANO, FUMIKI;
AOKI, AKIHIRO y
TAKASU, OSAMU

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

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 externa

CAMPO TÉCNICO

El presente invento se refiere a una composición para uso externo, que contiene un azúcar y una sustancia purínica y/o una de sus sales.

TÉCNICA DE ANTECEDENTES

Varios tipos de envejecimiento de la piel son causados por diversos factores tales como un aumento de la edad, una exposición a la luz del sol (radiación ultravioleta); hábitos de comer, estrés, etc. Unos ejemplos de envejecimiento de la piel incluyen una pigmentación que produce manchas, pecas, cloasmas, etc.; deslustres; sequedad; y arrugas. La prevención de tal envejecimiento de la piel constituye una gran preocupación de salud y estética, particularmente para mujeres.

Se desarrollaron unos cosméticos que contienen sustancias purínicas como una solución para el envejecimiento de la piel. Las sustancias purínicas son conocidas por sus efectos de amplio alcance, incluyendo la supresión de pigmentación de la piel y el retardo del envejecimiento de la piel. Ejemplos de sustancias purínicas incluyen adenina, adenosina y un adenosina fosfato. Ejemplos de composiciones de uso externo que contienen dichas sustancias purínicas incluyen una composición de emulsión del tipo O/W que contiene adenina, etc., (se hace referencia al documento de patente 1) y una composición sólida formada por una emulsión del tipo de aceite en agua (se hace referencia al documento de patente 2).

Las sustancias purínicas están fosforiladas en una célula y son convertidas en ATP, que sirve como una fuente de energía. Cuando se aplica a una zona problemática de la piel, una composición que contiene sustancias purínicas es absorbida percutáneamente y favorece la generación de ATP en la célula. El aumento en el nivel de ATP intracelular activa el metabolismo de células cutáneas, favorece el ciclo celular y de esta manera facilita la renovación de la piel. El facilitamiento de la renovación de la piel activa la descarga de capas de células córneas viejas y la provisión de nuevas capas celulares córneas. Esto estabiliza la retentividad de agua por la piel y hace a la piel más blanda y más resiliente, haciendo de esta manera a la piel más lisa y suave y reduciendo el deslustre.

Sin embargo, con la reciente tendencia hacia efectos fisiológicos más diversos y avanzados en composiciones de uso externo, ha habido una demanda del desarrollo de una composición de uso externo que utilice más eficientemente los ventajosos efectos de las sustancias purínicas.

Documento de patente 1: Patente Japonesa sin Examinar 2002-234830

Documento de patente 2: Patente Japonesa sin Examinar 2006-182746

Documento de patente 3: El documento JP 2004 323401 A describe una preparación para uso externo destinada al cuidado de la piel que se obtiene formulando el péptido que contiene la secuencia Glu-Glu-Met-Gln-Arg-Arg. un alcohol polivalente que contiene dos o más grupos hidroxi, un alcohol inferior, un agente tensioactivo, una betaína de bajo peso molecular y una o más clases seleccionadas entre un humectante exceptuando al alcohol polivalente, un agente suavizante, un agente activador de células, un agente antiinflamatorio, un antioxidante, un promotor de la circulación sanguínea y un agente de blanqueo.

Documento de patente 4: El documento JP 2004 238386 A describe un medicamento, un cuasi fármaco y un cosmético, cada uno de los cuales contiene un colágeno homomolecular del tipo alfa-1(III) obtenido a partir de carne de conchas y/o un derivado de un colágeno homomolecular del tipo alfa-1(III), y una, dos o más clases seleccionadas entre un humectante, un suavizante, un activador de células, un antiinflamatorio, un antioxidante, un acelerador de la hemocinesis, y un emblanquecedor.

Documento de patente 5: El documento JP 2001 031549 A describe un agente para reconstruir haces de fibras de colágeno dérmicas que contienen un derivado de adenina y/o una de sus sales fisiológicamente aceptables. El compuesto es preferiblemente uno cualquiera entre cinetina, trans-zeatina, cis-zeatina, trans-zeatina ribósido y cis-trans-zeatina ribósido. El compuesto puede ser extraído a partir de una planta o sintetizado a partir de adenina y otros como materiales en bruto. Cuando el agente reconstructor se usa para preparaciones cutáneas destinadas al uso externo, el contenido del agente reconstructor es preferiblemente de 0,001 a 5 % en peso, de manera especialmente preferible de 0,005 a 1 % en peso.

Documento de patente 6: El documento JP 2002 145759 describe una preparación para el cuidado de la piel que contiene ácido 2-O-D-glucopiranosil-L-ascórbico, el ácido de vitamina A o uno de sus derivados, hidrocloruro de vitamina B6 o un extracto de ortigas muertas blancas, alantoína o uno de sus derivados, diéster de ácido fosfórico de ácido DL-α-tocoferol 2-L-ascórbico o una de sus sales, vitamina E o uno de sus derivados, un hidroquinona glucósido, preferiblemente arbutina, saicosaponina, preferiblemente saicosaponina b1 o saicosaponina b2, ácido

tranexámico, ácido kójico, rutina o α-D-glucopiranosil rutina, un extracto de placenta, etinil estradiol, ácido urocánico, un mucopolisacárido, preferiblemente ácido hialurónico.

Documento de patente 7: El documento JP 6 122622 A describe un agente externo para la piel que contiene (A) trehalosa y (B) por lo menos una clase de agente embellecedor de la piel tal como vitamina C, ascorbato sódico, ascorbato de estearilo, albutina y glutatión. La cantidad del agente embellecedor de la piel es de aproximadamente 0,05-10 % en peso y la de la trehalosa es de aproximadamente 0,05-20 % en peso basada en el agente externo total para la piel.

Documento de patente 8: El documento EP 1 378 224 describe un promotor de la recepción de sacáridos en queratinocitos epidérmicos, que contiene una base purínica o una sal de la misma como ingrediente activo.

Documento de patente 9: El documento JP 2002 370986 A describe un promotor de la recepción de azúcares en células cornificadas epidérmicas, que comprende una base purínica o una de sus sales como un ingrediente activo.

DIVULGACIÓN DEL INVENTO

Problema técnico

A la vista de las circunstancias antes mencionadas, un objeto del presente invento es proporcionar una composición para uso externo que ejerza más eficientemente los ventajosos efectos de las sustancias purínicas (y/o sus sales).

Solución técnica

Los autores del presente invento condujeron extensos estudios para resolver el precedente problema y encontraron que el uso combinado de un azúcar y una sustancia purínica y/o una de sus sales proporcionará un superior efecto de favorecimiento de la generación de ATP intracelular. En particular, la investigación de los autores del invento confirmó que el efecto de favorecimiento de la generación de ATP se vuelve significativamente efectivo cuando la proporción del azúcar es de 0,001 a 0,3 partes en peso por cada parte en peso de la sustancia purínica y/o una sal de la misma. Basándose en este hallazgo, los autores del presente invento realizaron una investigación adicional y finalmente completaron el presente invento.

El presente invento proporciona las siguientes composiciones para uso externo.

Artículo 1. Una composición para uso externo, que comprende el componente (A) y el componente (B) siguientes,

(A) por lo menos un miembro seleccionado entre el conjunto que consta de monosacáridos y disacáridos que tienen por lo menos una unidad de glucosa como un miembro componente;

(B) por lo menos un miembro seleccionado entre el conjunto que consiste en un adenosina fosfato y sus sales,

en donde la proporción del componente (A) es de 0,001 a 0,3 partes en peso por cada parte en peso del componente (B),

Artículo 2. La composición para uso externo de acuerdo con el artículo 1, en donde el componente (A) es el monosacárido.

Artículo 3. La composición para uso externo de acuerdo con el artículo 1, en donde el componente (B) es el disacárido.

Artículo 4. La composición para uso externo de acuerdo con el artículo 2, en donde el componente (A) es glucosa.

Artículo 5. La composición para uso externo de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 hasta 4, en donde el componente (B) es adenosina 5'-monofosfato o una de sus sales.

Artículo 6. La composición para uso externo de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 hasta 5, en donde la proporción del componente (B) es de 0,01 a 10 % en peso.

Artículo 7. La composición para uso externo de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 hasta 6, en donde la composición es un cosmético.

Artículo 8. La composición para uso externo de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 hasta 6, en donde la composición se usa para favorecer la producción de ATP en la piel.

Artículo 9. La composición para uso externo de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 hasta 6, en donde la composición se usa para emblanquecer, hidratar o actuar contra el envejecimiento.

Artículo 10. La composición para uso externo de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 hasta 6, en donde la composición es un producto básico para el cuidado de la piel.

Artículo 11. La composición para uso externo de acuerdo con el artículo 10, en donde el producto básico para el cuidado de la piel es una emulsión, una crema o una loción.

Artículo 12. La composición para uso externo de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 hasta 6, en donde la composición es una emulsión.

Artículo 13. La composición para uso externo de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 hasta 6, en donde la composición es una crema.

Artículo 14. La composición para uso externo de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 hasta 6, en donde la composición es una loción.

Artículo 15. La composición para uso externo de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 hasta 6, en donde la composición se usa para favorecer el ciclo celular o la renovación de células.

Artículo 16. Un procedimiento para favorecer la producción de ATPO en la piel, que comprende aplicar a la piel el componente (A) y el componente (B) siguientes,

(A) por lo menos un miembro seleccionado entre el conjunto que se compone de monosacáridos y disacáridos que tienen por lo menos una unidad de glucosa como un miembro componente;

(B) por lo menos un miembro seleccionado entre el conjunto que se compone de un adenosina fosfato y sus sales, en donde la proporción del componente (A) es de 0,001 a 0,3 partes en peso por cada parte en peso del componente (B).

Artículo 17. Un procedimiento emblanquecedor que comprender aplicar las siguientes sustancias a la piel,

(A) por lo menos un miembro seleccionado entre el conjunto que se compone de monosacáridos y disacáridos que tienen por lo menos una unidad de glucosa como un miembro componente; y

(B) por lo menos un miembro seleccionado entre el conjunto que se compone de un adenosina fosfato y sus sales, en donde la proporción del componente (A) es de 0,001 a 0,3 partes en peso por cada parte en peso del componente (B).

Artículo 18. Un procedimiento de hidratación que comprender aplicar las siguientes sustancias a la piel,

(A) por lo menos un miembro seleccionado entre el conjunto que se compone de monosacáridos y disacáridos que tienen por lo menos una unidad de glucosa como un miembro componente; y

(B) por lo menos un miembro seleccionado entre el conjunto que se compone de un adenosina fosfato y sus sales, en donde la proporción del componente (A) es de 0,001 a 0,3 partes en peso por cada parte en peso del componente (B).

Artículo 19. Un procedimiento para actuar contra el envejecimiento de la piel que comprender aplicar las siguientes sustancias a la piel,

(A) por lo menos un miembro seleccionado entre el conjunto que se compone de monosacáridos y disacáridos que tienen por lo menos una unidad de glucosa como un miembro componente; y

(B) por lo menos un miembro seleccionado entre el conjunto que se compone de un adenosina fosfato y sus sales, en donde la proporción del componente (A) es de 0,001 a 0,3 partes en peso por cada parte en peso del componente (B).

Artículo 20. El uso del componente (A) y del componente (B) siguientes para producir una composición emblanquecedor para uso externo,

(A) por lo menos un miembro seleccionado entre el conjunto que se compone de monosacáridos y disacáridos que tienen por lo menos una unidad de glucosa como un miembro componente;

(B) por lo menos un miembro seleccionado entre el conjunto que se compone de un adenosina fosfato y sus sales, en donde la proporción del componente (A) es de 0,001 a 0,3 partes en peso por cada parte en peso del componente (B).

Artículo 21. El uso del componente (A) y del componente (B) siguientes para producir una composición hidratante para uso externo,

(A) por lo menos un miembro seleccionado entre el conjunto que se compone de monosacáridos y disacáridos que tienen por lo menos una unidad de glucosa como un miembro componente;

(B) por lo menos un miembro seleccionado entre el conjunto que se compone de un adenosina fosfato y sus sales, en donde la proporción del componente (A) es de 0,001 a 0,3 partes en peso por cada parte en peso del componente (B).

Artículo 22. El uso del componente (A) y del componente (B) siguientes para producir una composición para actuar contra el envejecimiento de la piel para uso externo,

(A) por lo menos un miembro seleccionado entre el conjunto que se compone de monosacáridos y disacáridos que tienen por lo menos una unidad de glucosa como un miembro componente;

(B) por lo menos un miembro seleccionado entre el conjunto que se compone de un adenosina fosfato y sus sales, en donde la proporción del componente (A) es de 0,001 a 0,3 partes en peso por cada parte en peso del componente (B).

Artículo 23. El uso de una composición para uso externo que contiene el componente (A) y el componente (B) siguientes para producir un agente emblanquecedor,

(A) por lo menos un miembro seleccionado entre el conjunto que se compone de monosacáridos y disacáridos que tienen por lo menos una unidad de glucosa como un miembro componente;

(B) por lo menos un miembro seleccionado entre el conjunto que se compone de un adenosina fosfato y sus sales, en donde la proporción del componente (A) es de 0,001 a 0,3 partes en peso por cada parte en peso del componente (B).

Artículo 24. El uso de una composición para uso externo que contiene el componente (A) y el componente (B) siguientes para producir un agente hidratante,

(A) por lo menos un miembro seleccionado entre el conjunto que se compone de monosacáridos y disacáridos que tienen por lo menos una unidad de glucosa como un miembro componente;

(B) por lo menos un miembro seleccionado entre el conjunto que se compone de un adenosina fosfato y sus sales, en donde la proporción del componente (A) es de 0,001 a 0,3 partes en peso por cada parte en peso del componente (B).

Artículo 25. El uso de una composición para uso externo que contiene el componente (A) y el componente (B) siguientes para producir un agente contra el envejecimiento de la piel;

(A) por lo menos un miembro seleccionado entre el conjunto que se compone de monosacáridos y disacáridos que tienen por lo menos una unidad de glucosa como un miembro componente;

(B) por lo menos un miembro seleccionado entre el conjunto que se compone de un adenosina fosfato y sus sales, en donde la proporción del componente (A) es de 0,001 a 0,3 partes en peso por cada parte en peso del componente (B).

Artículo 26. El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 16 hasta 19, que comprende aplicar la composición para uso externo de acuerdo con una cualquiera de los artículos 1 hasta 6.

Efecto del invento

La composición para uso externo del presente invento exhibe más efectivamente la función de la sustancia purínica y/o de sus sales. Particularmente, la composición para uso externo del presente invento facilita la expresión de la función del AMP (adenosina monofosfato) y de este modo asegura de manera continua y efectiva la retentividad de agua por la piel, una superior suavidad y lisura de la piel, la reducción de la pigmentación (reducción en la cantidad de melanina), superior brillo de la piel (prevención del deslustre), el favorecimiento del ciclo celular, el favorecimiento de la renovación, etc, basándose en el efecto de favorecimiento de la generación de ATP intracelular proporcionado por el AMP.

MEJOR MODO PARA LLEVAR A CABO EL INVENTO

La composición para uso externo para la piel del presente invento contiene el componente (A) y el componente (B) siguientes. Lo que sigue describe los detalles de composición del presente invento.

(A) Azúcar

El azúcar usado como componente (A) del presente invento no está limitado, siempre que él sea aceptable farmacológica o cosméticamente y sea absorbible percutáneamente.

El componente (A) incluye glucosa, monosacáridos y disacáridos que tienen por lo menos una unidad de glucosa como un miembro componente.

Ejemplos de un azúcar incluyen monosacáridos tales como fructosa, arabinosa o galactosa; y disacáridos tales como sacarosa, lactosa, maltosa o trehalosa.

Entre éstos, un monosacárido o disacárido que tiene por lo menos una unidad de glucosa como un miembro componente es particularmente preferible, y la glucosa es más preferible.

La composición para uso externo del presente invento se puede formar a base de un miembro de los azúcares más arriba enumerados o una combinación arbitraria de ellos. Cuando se usa más de una clase de azúcar, la forma de la combinación no está limitada siempre que no sea perjudicado el efecto del presente invento.

La proporción del componente (A) basada en su cantidad total en la composición para uso externo del presente invento es, por ejemplo, no menor que 0,0001 % en peso, preferiblemente de 0,0001 a 10 % en peso, más preferiblemente de 0,0001 a 5 % en peso, y más preferiblemente de 0,001 a 1 % en peso.

(B) Sustancia purínica y una de sus sales

El componente (B) que se usa en la composición para uso externo del presente invento es por lo menos un miembro seleccionado del conjunto que se compone de un adenosina fosfato y sus sales.

El adenosina fosfato utilizable en el presente invento no está limitado particularmente. Ejemplos de adenosina fosfatos incluyen adenosina 2'-monofosfato, adenosina 3'-monofosfato, adenosina 5'-monofosfato (AMP), adenosina 3'5'-monofosfato cíclico (cAMP), adenosina 5'-difosfato (ADP), adenosina 5'-trifosfato (ATP). Son preferibles entre éstos los adenosina monofosfatos (adenosina 2'-monofosfato, adenosina 3'-monofosfato, AMP, y cAMP). Es particularmente preferido el AMP puesto que hace más importante el efecto del presente invento.

Las sales de adenosina fosfatos utilizables en el presente invento tampoco están limitadas particularmente. Ejemplos de dichas sales de adenosina fosfatos incluyen sales de metales alcalinos tales como sales sódico y sales de potasio; sales de metales alcalino térreos tales como sales de calcio, sales de magnesio y sales de bario; sales con aminoácidos de carácter básico tales como arginina y lisina; sales de amonio tales como sales de amonio, triciclohexilamonio; y sales de alcanolaminas tales como monoisopropanolamina, diisopropanolamina y triisopropanolamina. Se prefieren particularmente sales de metales alcalinos de sustancias purínicas.

Unas sustancias particularmente apropiadas que se han de utilizar como componente (B) en el presente invento son adenosina monofosfato monosódico y adenosina monofosfato disódico.

El componente (B) en la composición para uso externo del presente invento se puede formar a base de un miembro de las sustancias anteriores, o una combinación arbitraria de ellos. Cuando se usa más de una clase, la forma de la combinación no está limitada, siempre y cuando que no se perjudique el efecto del presente invento.

La proporción del componente (B) en la composición para uso externo del presente invento no es, por ejemplo, menor que 0,01 % en peso, preferiblemente de 0,1 a 20 % en peso y más preferiblemente de 0,1 a 10 % en peso en la cantidad en bruto. Cuando el componente (B) es una sal de una sustancia purínica, la proporción es convertida en el peso de la sustancia purínica.

Siempre y cuando que la composición para uso externo del presente invento contenga tanto un componente (A) como también un componente (B) la forma de la combinación de los dos componentes no está restringida. Ejemplos preferibles de las combinaciones del componente (A), un azúcar, y el componente (B), un adenosina fosfato y/o una de sus sales, para la composición de uso externo del presente invento, incluyen una combinación de un monosacárido como componente (A) y un adenosina fosfato o una de sus sales como componente (B); y una combinación de glucosa como componente (A) y AMP o una de sus sales como componente (B). Estas combinaciones hacen incluso más importante el efecto superior del presente invento.

La relación entre la sustancia purínica y el azúcar en la composición de uso externo del presente invento se ajusta a una relación apropiada de acuerdo con los intervalos de proporciones antes mencionados del componente (A) y del componente (B), la forma de la composición, los efectos deseados, etc. Para una mezcla apropiada, la proporción del componente (A) es de 0,001 a 0,3 partes en peso por cada parte en peso del componente (B). En particular, cuando la composición para uso externo del presente invento contiene un componente (A) en una cantidad de 0,001 a 0,3 partes en peso por cada parte en peso del componente (B), el efecto de favorecimiento de la generación intracelular de ATP aumenta significativamente. Cuando el componente (B) es una sal de un fosfato de adenosina, la proporción es convertida en el peso del adenosina fosfato.

(C) Otros componentes

La composición para uso externo del presente invento tiene usualmente un pH que fluctúa entre el de un ácido débil y el de una sustancia neutra. Con vistas a minimizar la irritación de la piel y aliviar la pigmentación, la composición tiene preferiblemente un pH en el intervalo de 5 hasta 7 y más preferiblemente de 5,5 hasta 7. Unos agentes ajustadores del pH se pueden incorporar en la composición para uso externo del presente invento de manera tal que se controle el pH dentro del intervalo anterior. Dichos agentes ajustadores del pH no están limitados siempre y

cuando que ellos sean débilmente alcalinos o alcalinos y aceptables farmacológica o cosméticamente. Ejemplos de agentes ajustadores del pH incluyen hidróxido sódico, L-arginina, aminometilpropanodiol, diisopropanolamina y trietanolamina.

Además de los componentes anteriores, la composición para uso externo del presente invento puede contener, según se requiera, una amplia diversidad de componentes aditivos que se incorporan generalmente en preparaciones aplicadas externamente. Ejemplos de componentes incluyen agentes tensioactivos, solubilizantes, grasas o aceites, alcoholes polivalentes, agentes mejoradores de la viscosidad, antisépticos, bactericidas, humectantes, colorantes, dispersantes, antioxidantes, agentes quelantes, astringentes, emblanquecedores, pigmentos, desodorizantes y perfumes. Dichos componentes se pueden utilizar individualmente o en cualquier combinación de dos o más miembros.

La composición para uso externo del presente invento puede adoptar cualquier forma siempre y cuando que ella sea formulada como una composición aplicada externamente para la piel, tal como un cosmético, un fármaco médico o cuasi-médico aplicado externamente, etc. Más específicamente, la composición para uso externo del presente invento se puede producir como preparaciones aplicables externamente en formas deseables tales como pastas, espumas, geles, líquidos, emulsiones, suspensiones, cremas, ungüentos, láminas, formulaciones de aerosoles, formulaciones para pulverización, linimentos, etc., cuando los componentes antes mencionados son formulados, según se requiere, para dar la formulación como uso externo del invento, y además otros disolventes o bases o vehículos convencionalmente usados/as para preparaciones aplicadas externamente se le añaden a ella según se requiera. Dichas formulaciones se pueden preparar usando técnicas generales en este campo.

El uso de la composición para uso externo del presente invento no está tampoco particularmente limitado. Por ejemplo, la composición para uso externo del presente invento puede adoptar la forma de diversas preparaciones aplicadas externamente, tales como fármacos médicos aplicados externamente, fármacos cuasi-médicos aplicados externamente; cosméticos de maquillaje, tales como maquillajes de fondo, coloretes, máscaras, sombras para ojos, delineadores de ojos, polvos faciales, etc.; productos básicos para el cuidado de la piel tales como emulsiones, cremas, lociones, aceites y paquetes; formulaciones de lavado, tales como formulaciones de lavado facial, cremas limpiadoras y cremas corporales; agentes de limpieza, limpiadores; agentes de baño, etc.

En la composición para uso externo antes mencionada, la relación entre el componente (A) y el componente (B) se puede cambiar arbitrariamente, dependiendo de las características del producto diana. Por ejemplo, para una emulsión, la cantidad del componente (A) es de 0,001 a 0,1 partes en peso por cada parte en peso del componente (B); para una crema, la cantidad del componente (A) es de 0,001 a 0,3 partes en peso, preferiblemente de 0,01 a 0,3 partes en peso, más preferiblemente de 0,1 a 0,3 partes en peso por cada parte en peso del componente (B); para una loción, la cantidad del componente (A) es de 0,001 a 0,05 partes en peso por cada parte en peso del componente (B). La resultante composición para uso externo asegura una textura superior, una viscosidad estable y caracteres estables por mantenimiento de los intervalos de proporciones antes mencionados.

La composición para uso externo del presente invento se usa aplicándola a una piel humana. La cantidad y la frecuencia de aplicación de la composición para uso externo del presente invento no están limitadas particularmente. Por ejemplo, la composición se puede aplicar a la piel (particularmente en una zona problemática con pigmentación, (manchas), arrugas, sequedad, etc.) en una cantidad apropiada una o varias veces por día, de acuerdo con los tipos y/o las concentraciones de los ingredientes activos usados, la edad/el género del usuario, la condición de la parte problemática de la piel, el método de aplicación, el efecto pretendido, etc. Una cantidad generalmente apropiada de la composición para uso externo del presente invento es de 0,5 a 10 mg/cm^2.

La composición para uso externo del presente invento puede facilitar efectivamente la propiedad de generación epidérmica de ATP mediante el uso combinado de un componente (A) y un componente (B), como se muestra en el Ejemplo descrito más adelante. Con esta función, la composición para uso externo del presente invento asegura más eficientemente la retentividad de agua de la piel, el superior efecto de suavidad y lisura de la piel, la reducción de la pigmentación (reducción en la cantidad de melanina), la disminución de cloasmas, superior brillo de piel (prevención del deslustre), el favorecimiento del ciclo celular y el favorecimiento de la renovación. Correspondientemente, la composición para uso externo del presente invento es útil como una composición contra el envejecimiento de la piel, una composición hidratante, una composición para aliviar la pigmentación o como una composición emblanquecedora.

Además de la composición para uso externo que antes se ha mencionado, el presente invento proporciona también un método de emblanquecimiento, un método de hidratación o un método contra el envejecimiento de la piel. El método comprende aplicar un componente (A), por lo menos un miembro seleccionado entre el conjunto que se compone de monosacáridos y disacáridos que tienen por lo menos una unidad de glucosa como un miembro componente, y un componente (B), por lo menos un miembro seleccionado entre el conjunto que se compone de un adenosina fosfato y sus sales. Como se ha descrito, por aplicación del componente (A) y del componente (B) a la piel, la retentividad de agua de la piel, la superior suavidad y lisura de la piel, la reducción de la pigmentación (reducción en la cantidad de melamina), la disminución de cloasmas, el superior brillo de la piel (prevención del deslustre), el favorecimiento del ciclo celular y el favorecimiento de la renovación se pueden mejorar adicionalmente. El método de emblanquecimiento, el método de hidratación o el método contra envejecimiento del presente invento

aplica el componente (A) y el componente (B) o bien simultáneamente o por separado. Cuando se aplican separadamente el componente (A) y el componente (B), el orden de aplicación no está limitado, ya sea el componente (A) o el componente (B) se puede aplicar en primer lugar. Las cantidades aplicadas de los dos componentes no están limitadas siempre y cuando que no se perjudique el excelente efecto del presente invento. Las cantidades son determinadas en referencia a las proporciones apropiadas antes mencionadas de los dos componentes de la composición para uso externo del presente invento.

El método usa preferiblemente la composición para uso externo antes mencionada del presente invento para mejorar aún más el efecto del presente invento. La cantidad aplicada de la composición para uso externo durante la realización del método no está limitada tampoco siempre y cuando que no se perjudique el excelente efecto del presente invento, y se puede determinar también en referencia a la cantidad aplicada apropiada antes mencionada.

Ejemplo

El presente invento se explica más específicamente con referencia a los Ejemplos de Experimentos, etc. Sin embargo, el presente invento no está limitado a los Ejemplos.

Lo que sigue informa acerca de un ensayo para examinar la influencia de la glucosa en el efecto de favorecimiento de la generación de ATP intracelular proporcionado por el AMP. Se usaron en el ensayo células epidérmicas de ratón cultivadas.

Método de ensayo

(1) Materiales

Células: linaje celular JB6 CL 41-5A, epidermis de ratón

Medio de cultivo: un medio MEM que contiene 5% de FCS (acrónimo de Fetal Calf Serum = suero de ternero fetal)

Medio MEM (de Nacalai Tesque), suero de ternero fetal (de GIBCO)

AMP: adenosina monofosfato disódico (de Yamasa Corporation)

Glucosa: D-glucosa (de Wako Pure Chemical Ind. Ltd)

Medición de ATP: "ATPlite" sistema de ensayo de luminiscencia (de Perkin Elmer)

(2) Dispositivo de medición

Lector de luminiscencia con microplacas Anthos Lucy 1 (Aloka Co., Ltd)

(3) Proceso

Unas células epidérmicas de ratón cultivadas se inocularon en una microplaca de 96 pocillos en una cantidad de $5{,}8 \times 10^3$ células por pocillo. Después de dos horas, el medio se reemplazó por otro medio de cultivo que contenía una muestra de ensayo de una cantidad predeterminada. Después de otras dos horas, se retiró el medio y se midió la cantidad de ATP.

En el siguiente ejemplo de experimento, el contenido de glucosa era de 100 mg/dl, basándose en el hecho de que el nivel de azúcar en sangre en ayunas normal de un cuerpo vivo es generalmente de alrededor de 70 a 100 mg/dl.

Ejemplo de experimento 1

Tres concentraciones (101, 110, 200 mg/dl) de glucosa se añadieron a un medio de cultivo normal (que contenía 100 mg/dl de glucosa) para examinar cómo cada concentración afecta al efecto de favorecimiento de la generación de ATP por el AMP (1 mM). Cuando el contenido de glucosa aumentaba desde 101 a 110 mg/dl, aumentaba la generación de ATP. La adición de glucosa con una concentración de 110 mg/dl aumentó la generación de ATP en un 25%, basado en la concentración de 100 mg/dl que corresponde al nivel de azúcar en sangre en ayunas normal. Además, cuando el contenido de glucosa se volvió todavía mayor con 200 mg/dl, con 1 mM de AMP, la generación de ATP era más baja que cuando el contenido de glucosa era de 110 mg/dl y el de AMP era de 1 mM. La FIG. 1 muestra el resultado de este experimento.

Ejemplo de experimento 2

Basándose en el resultado del Ejemplo de experimento 1, se realizó otro experimento de la siguiente manera para confirmar la influencia de la adición de glucosa sobre el efecto de favorecimiento de la generación de ATP por el AMP, asegurando el aumento de generación de ATP por el AMP (1 mM) cuando el contenido de glucosa es de 101 mg/dl y 110 mg/dl, y asegurando la disminución de generación de ATP por el AMP (1 mM) cuando el contenido de glucosa es de 200 mg/dl o más alto. Se suministró un medio de cultivo general (que contenía glucosa de 100 mg/dl)

con glucosa suplementaria para obtener unas concentraciones finales de glucosa de 101, 110, 200 y 600 mg/dl; y se observó la generación de ATP para cada concentración. La FIG. 2 muestra el resultado.

Cuando el contenido de glucosa era de 101 o 110 mg/dl y el de AMP era de 1 mM, la generación de ATP aumentó en 30% o más, confirmando el aumento del efecto de favorecimiento de la generación de ATP por el AMP. Cuando el contenido de glucosa era de 200 mg/dl y el de AMP era de 1 mM, la generación de ATP era más baja que cuando el contenido de glucosa era de 100 mg/dl y el de AMP era de 1 mM, confirmando la disminución supuesta del efecto de favorecimiento de la generación de ATP por el AMP. Adicionalmente, aunque el efecto de favorecimiento de la generación de ATP por el AMP era pequeño cuando el contenido de glucosa era de 600 mg/dl, él no era significativamente más bajo que la cantidad de ATP en un medio libre de AMP que contenía 100 mg/dl de glucosa (cultivo general).

Los resultados de Ejemplos de experimento 1 y 2 revelaron que el efecto de favorecimiento de la generación de ATP por el AMP aumenta significativamente cuando la concentración de glucosa alrededor de la célula entra dentro de un intervalo de 101 a 110 mg/dl. En contraste, en las condiciones del ensayo, el efecto de favorecimiento tendía a disminuir cuando la concentración de glucosa alrededor de la célula aumentaba a 200 mg/dl.

Considerando el hecho de que la concentración de glucosa de 100 mg/dl corresponde al nivel de azúcar en sangre en ayunas normal, los Ejemplos de experimento mostraron que la adición de glucosa en una cantidad de 1 a 10 mg/dl mejoraba notablemente el efecto de favorecimiento de la generación de ATP por el AMP. Cuando el contenido de AMP era de 1 mM y el contenido de glucosa era de 101 a 110 mg/dl (es decir se añadieron de 1 a 10 mg/dl de glucosa), la proporción de glucosa era de aproximadamente 0,028 a 0,289 partes en peso por cada parte en peso de AMP. En términos más generales, el experimento mostró que el efecto de favorecimiento de la generación de ATP por el AMP se volvió importante cuando la proporción de la glucosa era de aproximadamente 0,02 a 0,3 partes en peso por cada parte en peso de AMP.

Los resultados del experimento mostraron por lo tanto que el efecto de favorecimiento de la generación de ATP por el AMP se vuelve importante cuando la proporción de la glucosa es de 0,028 partes en peso por cada parte en peso de AMP. Correspondientemente, es probable que el grado antes mencionado del efecto de favorecimiento de la generación del ATP por el AMP sea asegurado incluso aunque la proporción de la glucosa es reducida a aproximadamente 1/30 (0,001 partes en peso), y preferiblemente a alrededor de 1/10 (0,003 partes en peso) de la cantidad usada en el precedente experimento, por cada parte en peso de AMP.

Ejemplos de prescripción

Se muestran seguidamente algunos ejemplos de prescripción de la composición para uso externo del presente invento. Sin embargo, el presente invento no está limitado a esos ejemplos.

Loción

Ingredientes	Contenido (% en peso)
1. Adenosina 3',5' - monofosfato cíclico	0,1
2. Glucosa	0,03
3. Dipropilen glicol	2,0
4. Glicerol concentrado	2,0
5. Polioxietilen monolaurato de sorbitán (20E.0,)	1,0
6. Polietilen glicol 1500	1,5
7. Alginato sódico	0,2
8. Antiséptico	Cantidad apropiada
9. Ajustador del pH	Cantidad apropiada
10. Agua purificada	El resto

Emulsión

Ingredientes	Contenido (% en peso)
1. Adenosina monofosfato disódico	1,0
2. Fructosa	0,1
3. Monoisoestearato de decaglicerilo	1,8
4. Monomiristato de decaglicerilo	0,2
5. Estearoíl lactato sódico	0,1
6. Parafina líquida	5,0
7. Glicerol concentrado	4,0
8. Diglicerol	3,0
9. Copolímero de ácido acrílico y metacrilato de alquilo	0,45
10. Antiséptico	Cantidad apropiada
11. Ajustador del pH	Cantidad apropiada
12. Agua purificada	El resto

Crema

1. Adenosina trifosfato de disodio	1,0
2. Galactosa	0,1
3. Ácido esteárico	3,0
4. Alcohol behenílico	2,0
5. Polioxialquilen alquil covarianza silicona	2,0
6. Decametilciclopentasiloxano	3,0
7. Parafina líquida	5,0
8. Tri-2-etilhexanoato de glicerilo	5,0
9. Lecitina hidrogenada	0,1
10. Glicerol concentrado	3,0
11. Polímero carboxi vinílico	0,1
12. Acetato de dl-α-tocoferol	0,1
13. Antiséptico	Cantidad apropiada
14. Ajustador del pH	Cantidad apropiada

15. Agua purificada	El resto

Loción cosmética

Ingredientes	Contenido (% en peso)
1. Adenosina monofosfato disódico	2,0
2. Trehalosa	0,3
3. 1,3-butilenglicol	3,0
4. Glicerol concentrado	5,0
5. Hialuronato sódico	0,1
6. Copolímero de polioxietileno y metilpolisiloxano	0,2
7. Copolímero de metoxietileno y anhídrido maleico	0,2
8. Etanol	3,0
9. Antiséptico	Cantidad apropiada
10. Ajustador del pH	Cantidad apropiada
11. Agua purificada	El resto

Loción

Ingredientes	Contenido (% en peso)
1. Adenosina monofosfato	2,0
2. Glucosa	0,01
3. 1,3-butilen glicol	2,0
4. Glicerol concentrado	2,0
5. Polietilen glicol 1500	1,5
6. Hialuronato sódico	0,01
7. Etanol	5,0
8. Antiséptico	Cantidad apropiada
9. Ajustador del pH	Cantidad apropiada
10, Agua purificada	El resto

Emulsión

Ingredientes	Contenido (% en peso)
1. Adenosina trifosfato disódico	0,5
2. Glucosa	0,05
3. Diisoestearato de decaglicerilo	1,2
4. Monoestearato de decaglicerilo	0,8
5. Ácido esteárico	2,0
6. Tri-2-etilhexanoato de glicerilo	3,0
7. Oligómero de α-olefina	2,0
8. Glicerol concentrado	5,0
9. 1,3-butilen glicol	3,0
10. Polímero carboxi vinílico	0,1
11. Antiséptico	Cantidad apropiada
12. Ajustador del pH	Cantidad apropiada
13. Agua purificada	El resto

Crema

Ingredientes	Contenido (% en peso)
1. Adenosina monofosfato disódico	1,0
2. Glucosa	0,3
3. Monomiristato de decaglicerilo	1,5
4. Monoestearato de glicerilo autoemulsificable	0,9
5. Alcohol cetílico	2,0
6. Alcohol estearílico	1,0
7. Palmitato de cetilo	2,0
8. Parafina líquida	8,0
9. Glicerol concentrado	6,0
10. Polietilen glicol 1000	2,0
11. Lecitina hidrogenada	0,1
12. 1,2-pentanodiol	3,0

Ingredientes	Contenido (% en peso)
13. Copolímero de ácido acrílico y metacrilato de alquilo	0,15
14. Antiséptico	Cantidad apropiada
15. Ajustador del pH	Cantidad apropiada
16. Agua purificada	El resto

Estas formulaciones en los Ejemplos de prescripción pusieron de manifiesto todas ellas con seguridad los efectos antes mencionados del presente invento.

BREVE DESCIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 es un gráfico que muestra la influencia de la glucosa sobre el efecto de generación de ATP intracelular por el AMP de acuerdo con el Ejemplo de experimento 1.

La FIG. 2 es un gráfico que muestra la influencia de la glucosa sobre el efecto de generación de ATP intracelular por el AMP de acuerdo con el Ejemplo de experimento 2.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para uso externo, que comprende el componente (A) y del componente (B) siguientes,

(A) por lo menos un miembro seleccionado entre el conjunto que se compone de monosacáridos y disacáridos que tienen por lo menos una unidad de glucosa como un miembro componente;

(B) por lo menos un miembro seleccionado entre el conjunto que se compone de un adenosina fosfato y sus sales,

en donde la proporción del componente (A) es de 0,001 a 0,3 partes en peso por cada parte en peso del componente (B).

2. La composición para uso externo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el componente (A) es el monosacárido.

3. La composición para uso externo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el componente (B) es el disacárido.

4. La composición para uso externo de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el componente (A) es glucosa.

5. La composición para uso externo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 4, en donde el componente (B) es adenosina 5'-monofosfato o una de sus sales.

6. La composición para uso externo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 5, en donde la proporción del componente (B) es de 0,01 a 10 % en peso.

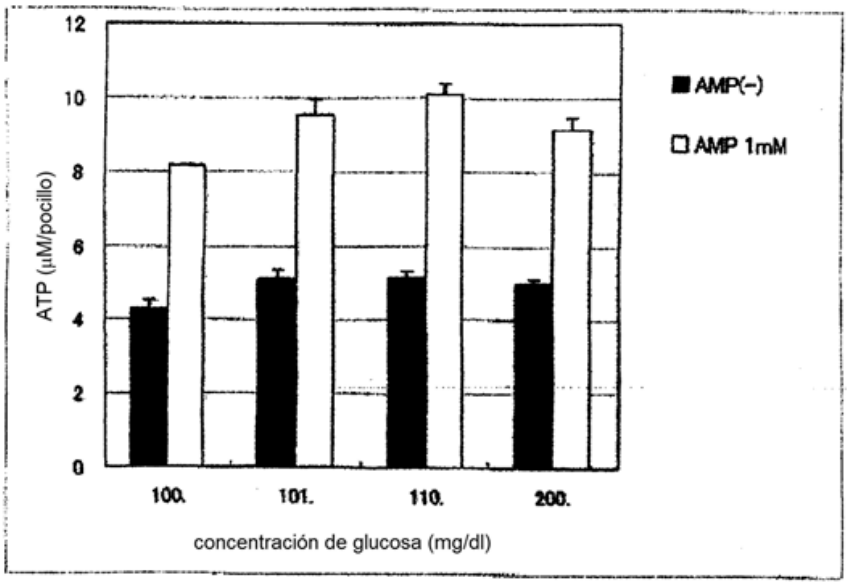
7. La composición para uso externo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 6, en donde la composición es un cosmético.

8. Un uso no terapéutico de la composición para uso externo de acuerdo con la reivindicación 7 en un método de emblanquecimiento, hidratación o acción contra el envejecimiento.

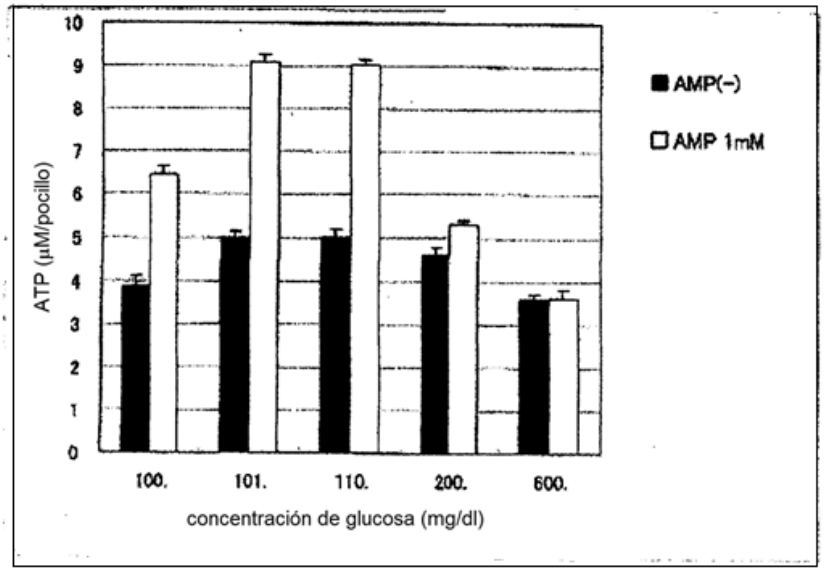
9. Un método no terapéutico para emblanquecer, hidratar o actuar contra el envejecimiento de la piel, que comprende aplicar la composición definida en una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 6 a la piel.

10. Uso del componente (A) y del componente (B) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 6 para producir una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 6.

[Fig. 1]


12
10
8
6
4
2
0
ATP (µM/pocillo)
100.
101.
110.
200.
concentración de glucosa (mg/dl)
AMP(-)
AMP 1mM

[Fig.2]


10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
ATP (µM/pocillo)
100.
101.
110.
200.
600.
concentración de glucosa (mg/dl)
AMP(-)
AMP 1mM