

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 040**

51 Int. Cl.:

A61K 8/92	(2006.01) A61Q 19/00	(2006.01)
A61K 8/55	(2006.01) A61Q 19/02	(2006.01)
A61K 31/52	(2006.01) A61Q 19/08	(2006.01)
A61K 36/00	(2006.01)	
A61K 36/18	(2006.01)	
A61K 36/53	(2006.01)	
A61K 36/75	(2006.01)	
A61P 17/00	(2006.01)	
A61P 17/16	(2006.01)	
A61P 43/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.04.2009 PCT/JP2009/058022**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2009 WO09150902**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2009 E 09762333 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2298275**

54 Título: **Composición para uso externo**

30 Prioridad:

09.06.2008 JP 2008150847
29.08.2008 JP 2008222246

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

04.06.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

AOKI, AKIHIRO;
WAKAMATSU, KOSABURO;
SHINOHARA, SHIGEO y
TAKASU, OSAMU

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes

ES 2 671 040 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 uso externo

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una composición aplicada externamente que contiene un aceite esencial y una sustancia purínica, y/o una sal de la misma.

Técnica antecedente

10 Diversos tipos de fenómenos de envejecimiento de la piel están provocados por diversos factores, tales como envejecimiento, exposición a la luz solar (radiación ultravioleta), hábitos alimentarios, y estrés. Los ejemplos de fenómenos de envejecimiento de la piel incluyen pigmentación que produce problemas de la piel tales como manchas, pecas y cloasmas, matidez cutánea, sequedad y arrugas. La prevención de tal envejecimiento de la piel es una preocupación sanitaria y estética enorme, particularmente para las mujeres.

15 Los aceites esenciales son conocidos como compuestos orgánicos que contienen sustancias aromáticas volátiles encontradas en plantas. Normalmente, los aceites esenciales se usan en fragancias. Los aceites esenciales también son conocidos por sus efectos antibacterianos y antifúngicos, y sus efectos preventivos de la enfermedad periodontal (Documento 1 de Patente). Sin embargo, los efectos de la aplicación de aceites esenciales sobre la piel no son bien conocidos.

20 Una composición de tipo o/w, que contiene sustancias tales como adenina, es conocida como un medio para revertir el envejecimiento de la piel (Documentos 2 y 3 de Patente). Se sabe que la sustancia purínica estimula el recambio de la piel al incrementar el nivel de ATP intracelular y prevenir la pigmentación, tales como manchas y cloasmas.

Adicionalmente, la flexibilidad, elasticidad y la capacidad para retener agua también están relacionadas con la prevención del envejecimiento de la piel. Sus niveles caen debido al envejecimiento, al estrés, y a otros factores externos. Un IGF-1 (factor 1 de crecimiento similar a insulina) es conocido como un factor protector que contribuye al mantenimiento o mejora de la flexibilidad, elasticidad y capacidad para retener el agua. Sin embargo, la capacidad de las sustancias purínicas para estimular la secreción de IGF-1 todavía es desconocida.

25 Con la tendencia reciente hacia efectos fisiológicos más diversos y avanzados requeridos para composiciones para uso externo, ha habido una demanda por desarrollar una composición aplicada externamente que ejerza múltiples facetas adicionales sobre la piel.

30 También se espera que tal composición aplicada externamente proporcione un efecto de creación de una piel que parezca fresca. La piel consiste en la epidermis (capa superior), dermis (capa profunda) y tejido subcutáneo, y el estrato córneo está presente en la superficie más externa de la epidermis. El estrato córneo, formado por células epidérmicas, actúa como una barrera entre el medioambiente externo y el interior del cuerpo. La calidad del estrato córneo es el factor crucial a la hora de determinar la frescura de la piel. El estrato córneo contiene sustancias tales como lípidos intercelulares y factores hidratantes naturales (NMF). El estrato córneo no solamente previene la evaporación de agua desde el interior de la piel, sino que también mantiene la flexibilidad y lisura de la superficie de la piel al retener una cantidad adecuada de agua en el propio estrato córneo. Esta cualidad importante del estrato córneo se evalúa usando el "contenido de agua del estrato córneo", que indica la capacidad de retención de agua del estrato córneo, y la "pérdida de agua transepidérmica (TEWL)", que indica la cantidad de agua que se evapora desde la superficie del estrato córneo.

40 Junto con el envejecimiento, la piel sufre diversos cambios característicos tales como atrofia de la epidermis, engrosamiento del estrato córneo, y pérdida de la capa granular que está presente por debajo del estrato córneo. La piel envejecida que tiene tales características descritas anteriormente tiene un bajo contenido de agua del estrato córneo en comparación con piel más joven, y el nivel de TEWL también tiende a decaer. Se sabe que el aire ambiental seco arruga la superficie de tal piel envejecida, y va acompañado de un ligero agrietamiento y picor. Una crema convencional para la piel conserva la superficie del estrato córneo, y suprime de ese modo la evaporación desde la piel. Aunque se puede esperar de la crema convencional de la piel un incremento temporal en el contenido de agua del estrato córneo, su efecto desaparece inmediatamente una vez que se discontinúa el uso. Esto es debido a una baja cantidad de suministro de humedad desde el interior hacia el estrato córneo, es decir, poca penetración de la humedad. De este modo, el mantenimiento de una condición de piel juvenil y sana requiere el mantenimiento de un nivel apropiado de TEWL, además de un incremento en el contenido de agua en el estrato córneo, logrado normalizando la función del estrato córneo. En consecuencia, ha habido una demanda de una composición que funcione tanto para la TEWL como para el contenido de agua del estrato córneo.

45 El documento DE 200 22 691 U1 describe un producto para el cuidado de la piel que contiene 0,01 a 10% en peso de fosfato de adenosina y 90 a 99,99% en peso de un ungüento de alcohol de cera de lana. La composición puede contener, entre otros, un aceite esencial.

55 El documento WO 2008/049651 A1 se refiere a composiciones cosméticas que, en base a su peso, comprenden

0,0005 a 5% en peso de purina y/o derivado o derivados de purina, y 0,0001 a 5% en peso de al menos una sustancia que produce una sensación de frescura, por ejemplo aceites de menta, y/o 0,0001 a 5% en peso de al menos una sustancia que produce una sensación de calor.

5 El documento JP 2002-510610 A se refiere a agentes cosméticos que contienen ácidos (desoxi)ribonucleicos, y al uso de ácidos (desoxi)ribonucleicos para producir agentes cosméticos. La composición puede contener un aceite etéreo.

El documento JP 2002-510608 A se refiere a agentes cosméticos que contienen ácidos desoxirribonucleicos y filtros protectores de la luz UV, y al uso de dichos agentes para producir protectores solares y preparaciones para después del sol. Las composiciones pueden contener un aceite perfumado.

10 El "Save the Males Multi-Benefit Moisturizer" de Mintel (ID de Registro: 844191) es un producto para el cuidado de la piel que contiene, entre otros ingredientes numerosos, aceite de *Lavandula hybrida* y fosfato de adenosina.

Lista de citas

Bibliografía de patente

Documento 1 de Patente: Publicación de Patente Japonesa Sin Examinar nº 3-255031

15 Documento 2 de Patente: Publicación de Patente Japonesa Sin Examinar nº 2002-234830

Documento 3 de Patente: Publicación de Patente Japonesa Sin Examinar nº 2006-182746

Sumario de la invención

Problema técnico

20 El objeto principal de la invención es proporcionar una composición aplicada externamente capaz de potenciar el efecto estimulante sobre la secreción de IGF-1. Además, la presente invención proporciona una composición aplicada externamente capaz de incrementar el contenido de agua del estrato córneo de la piel y mantener la pérdida de agua transepidérmica en un nivel apropiado.

Solución al problema

25 Como resultado de la intensa investigación para lograr el objeto descrito anteriormente, los inventores de la presente invención encontraron que un aceite esencial seleccionado del siguiente grupo tiene un efecto estimulante de la secreción de IGF-1, consistiendo el grupo en: aceite de anís estrellado, aceite de hoja de cedro, aceite de cedro del Atlas, aceite de *Lavandula hybrida*, aceite de lima, aceite de menta piperita, aceite de pino silvestre, aceite de romero, aceite de trementina, aceite de jengibre, aceite de canela, y aceite de clavo. Además, en base a este hallazgo, los inventores descubrieron que la combinación de un aceite esencial y una sustancia purínica y/o una sal de la misma puede proporcionar un efecto estimulante superior sobre la secreción de IGF-1. En particular, cuando se combinaron aceites esenciales obtenidos de anís estrellado, pino silvestre y *Lavandula hybrida*, se confirmó un efecto estimulante significativo sobre la secreción de IGF-1. Además, los inventores de la presente invención descubrieron que tal composición puede incrementar el contenido de agua del estrato córneo de la piel y mantener la pérdida de agua transepidérmica en un nivel apropiado. En base a estos hallazgos, los inventores de la presente invención llevaron a cabo una investigación adicional, y finalmente completaron la presente invención como se define en las reivindicaciones.

La presente invención proporciona una composición aplicada externamente como se describe más abajo, un método para producir la composición aplicada externamente, su uso cosmético y su uso terapéutico.

40 Apartado 1. Una composición aplicada externamente, que comprende los siguientes Componente (A) y Componente (B),

(A) al menos un aceite esencial que incluye al menos un aceite esencial seleccionado del grupo que consiste en aceite de anís estrellado, aceite de hoja de cedro, aceite de romero y aceite de pino silvestre;

45 (B) al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en sustancias purínicas, a saber, 2'-monofosfato de adenosina, 3'-monofosfato de adenosina, 5'-monofosfato de adenosina (AMP) y 3'5'-monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), y sus sales.

50 Apartado 2. La composición aplicada externamente según el Apartado 1, en la que el Componente (A) es al menos un aceite esencial que incluye al menos un aceite esencial seleccionado del grupo que consiste en aceite de anís estrellado, aceite de pino silvestre y aceite de *Lavandula hybrida*, con la condición de que contenga aceite de anís estrellado o aceite de pino silvestre.

Apartado 3. La composición aplicada externamente según uno cualquiera del Apartado 1 o 2, en la que el Componente (A) es un aceite esencial que comprende una mezcla de aceite de anís estrellado, aceite de pino silvestre y aceite de *Lavandula hybrida*.

5 Apartado 4. La composición aplicada externamente según uno cualquiera de los Apartados 1 a 3, en la que el Componente (A) es un aceite esencial que comprende una mezcla de aceite de anís estrellado, aceite de hoja de cedro, aceite de cedro del Atlas, aceite de *Lavandula hybrida*, aceite de lima, aceite de menta piperita, aceite de pino silvestre, aceite de romero y aceite de trementina.

Apartado 5. La composición aplicada externamente según uno cualquiera de los Apartados 1 a 4, en la que el Componente (B) es 5'-monofosfato de adenosina, o una sal del mismo.

10 Apartado 6. La composición aplicada externamente según uno cualquiera de los Apartados 1 a 5, en la que el Componente (A) está presente en una cantidad de 0,00001 a 40% en peso.

Apartado 7. La composición aplicada externamente según uno cualquiera de los Apartados 1 a 6, en la que el Componente (B) está presente en una cantidad de 0,01 a 20% en peso.

15 Apartado 8. La composición aplicada externamente según uno cualquiera de los Apartados 1 a 7, en la que el Componente (A) está presente en una cantidad de 0,0000005 a 1.000 partes en peso por parte en peso de Componente (B).

Apartado 9. La composición aplicada externamente según uno cualquiera de los Apartados 1 a 8, en la que la composición está en forma de una composición cosmética o casi-fármaco.

20 Apartado 10. Un método para producir una composición aplicada externamente para estimular la secreción de IGF-1, que comprende combinar los siguientes Componente (A) y Componente (B) como se definen en uno de los Apartados 1 a 8.

25 Apartado 11. Uso cosmético de una composición aplicada externamente como se define en uno cualquiera de los Apartados 1 a 9, para reducir la pigmentación, incrementar el brillo de la piel, prevenir la matidez de la piel, estimular el recambio de la piel, estimular la retención de humedad de la piel, incrementar la flexibilidad de la piel o el antienvjecimiento de la piel.

Apartado 12. La composición aplicada externamente como se define en uno cualquiera de los Apartados 1 a 9, para uso en el tratamiento de xerosis senil, o en la disminución de cloasma.

Efectos ventajosos de la invención

30 La composición aplicada externamente de la presente invención combina un aceite esencial y una sustancia purínica y/o una sal de la misma como se define en las reivindicaciones, y de este modo puede potenciar sinérgicamente un efecto estimulante del aceite esencial sobre el crecimiento de IGF-1, y estimular significativamente la secreción de IGF-1 en la piel. La composición aplicada externamente de la presente invención tiene diversos efectos, tales como: una reducción en la pigmentación (reducción en la cantidad de melanina), un incremento en el brillo de la piel (prevención de la matidez), una estimulación del recambio, retentividad de la humedad de la piel, y un incremento en la flexibilidad de la piel; y de este modo es capaz de exhibir efectos antienvjecimiento de la piel de una manera eficiente y de múltiples facetas.

40 Además, la composición aplicada externamente de la presente invención tiene el efecto de incrementar el contenido de agua del estrato córneo y potenciar la flexibilidad y elasticidad de la piel. La composición aplicada externamente de la presente invención también tiene el efecto de mantener la pérdida de agua transepidermica (TEWL) en un nivel apropiado. Por ejemplo, se sabe que el envejecimiento en la piel provoca una reducción en la pérdida de agua transepidermica, lo que seca la piel, y va acompañado de problemas tales como picor. La xerosis senil es un ejemplo específico de una enfermedad que tiene los síntomas descritos anteriormente. La composición de la presente invención incrementa el contenido de agua del estrato córneo y mejora la baja TEWL, y de ese modo mantiene el contenido de humedad de la piel en un nivel apropiado. Esto puede crear el efecto de mejorar las funciones de la piel y la capacidad para mantener una piel joven. En consecuencia, la composición aplicada externamente de la presente invención se puede usar además para la prevención/tratamiento de xerosis senil.

50 El picor, los exantemas, y las espinillas pueden ser causados cuando se reduce el contenido de agua del estrato córneo, incluso si la pérdida de agua transepidermica es elevada. Sin embargo, la composición aplicada externamente de la presente invención suprime la sequedad de la piel y mantiene la pérdida de agua transepidermica (TEWL) en un nivel apropiado, y de este modo es capaz de prevenir problemas tales como el picor, los exantemas y las espinillas. Como se describe anteriormente, la composición aplicada externamente de la presente invención puede ajustar apropiadamente el balance entre el contenido de agua del estrato córneo y la pérdida de agua transepidermica, manteniendo así una condición de piel normal y, además, una piel joven. El término "ajustar", como se usa aquí, significa restaurar la piel a una condición sana al mejorar la baja TEWL de la piel y/o al mantener el nivel de TEWL cuando la TEWL está en un nivel apropiado.

Descripción de realizaciones

Composición aplicada externamente

5 La composición aplicada externamente sobre la piel de la presente invención contiene el siguiente aceite esencial (aquí en lo sucesivo se puede expresar como Componente (A)) y una sustancia purínica y/o una sal de la misma (aquí en lo sucesivo se puede expresar como Componente (B)). Lo siguiente describe con detalle la composición de la presente invención.

(A) Aceite esencial

10 En la presente invención, un aceite esencial, como se usa en el Componente (A), se refiere a un líquido extraído que contiene sustancias aromáticas volátiles y lipófilas procedentes de flores, hojas/agujas, frutos, raíces, cortezas, y otras partes de plantas. Preferiblemente, se refiere a un líquido extraído que contienen sustancias aromáticas volátiles y lipófilas procedentes de hojas/agujas, frutos, raíces, cortezas, y otras partes de plantas.

15 El tipo de aceite esencial que se puede usar como Componente (A) de la presente invención no está particularmente limitado en tanto que no se vean alterados los efectos de la presente invención, y se pueden usar aceites esenciales obtenidos de diversos materiales vegetales, con la condición de que se incluya al menos un aceite esencial seleccionado del grupo que consiste en aceite de anís estrellado, aceite de hoja de cedro, aceite de romero y aceite de pino silvestre. Los aceites esenciales incluyen, por ejemplo, aceite de anís estrellado (*Illicium verum*), aceite de hinojo (*Foeniculum vulgare*), aceite de anís (*Pimpinella anisum*), aceite de hoja de cedro (*Thuja occidentalis* Linn.), aceite de cedro del Atlas (*Cedrus atlantica* Manetti), aceite de *Lavandula hybrida* (*Lavandula hybrida*), aceite de lima (*Citrus aurantifolia*), aceite de menta piperita (*Mentha arvensis* var. *piperascens*), aceite de pino silvestre (*Pinus sylvestris*), aceite de romero (*Rosmarinus officinalis* L.), aceite de jengibre (*Zingiber officinale*), aceite de canela (*Cinnamomum zeylanicum*), aceite de clavo (*Syzygium aromaticum*), y aceite de trementina. Entre estos aceites esenciales, son más preferibles el aceite de anís estrellado, el aceite de hinojo, el aceite de anís, el aceite de hoja de cedro, el aceite de cedro del Atlas, el aceite de *Lavandula hybrida*, el aceite de lima, el aceite de menta piperita, el aceite de pino silvestre, el aceite de romero, y el aceite de trementina; incluso son más preferibles el aceite de anís estrellado, el aceite de hinojo, el aceite de anís, el aceite de pino silvestre y el aceite de *Lavandula hybrida*; y son particularmente preferibles el aceite de anís estrellado, el aceite de pino silvestre y el aceite de *Lavandula hybrida*, con la condición de que se incluya al menos un aceite esencial seleccionado del grupo que consiste en aceite de anís estrellado, aceite de hoja de cedro, aceite de romero y aceite de pino silvestre.

30 La composición aplicada externamente de la presente invención puede estar formada por un miembro de los aceites esenciales enunciados anteriormente, o en una combinación arbitraria de dos o más de ellos. Cuando se use más de un aceite esencial, la forma de la combinación no está limitada en tanto que no se vean alterados los efectos de la presente invención. Cuando se usa más de un aceite esencial, un ejemplo de una combinación preferible, en términos de los efectos y aroma, es una mezcla de aceite de anís estrellado, aceite de hinojo, aceite de anís, aceite de hoja de cedro, aceite de cedro del Atlas, aceite de *Lavandula hybrida*, aceite de lima, aceite de menta piperita, aceite de pino silvestre, aceite de romero y aceite de trementina; y un ejemplo de una combinación más preferible es una mezcla de aceite de anís estrellado, aceite de hoja de cedro, aceite de cedro del Atlas, aceite de *Lavandula hybrida*, aceite de lima, aceite de menta piperita, aceite de pino silvestre, aceite de romero, y aceite de trementina.

40 En la presente invención, el uso, como Componente (A), de una mezcla de aceites esenciales o de un aceite esencial que contiene una mezcla como se describe anteriormente hace incluso más significativos los efectos de la presente invención.

45 En tanto que se pueda extraer un aceite esencial deseado, no hay limitaciones con respecto a qué parte de los diversos materiales vegetales se puede usar para la extracción de los aceites esenciales usados según la presente invención. Según los tipos de plantas, se pueden usar las partes que se han usado convencionalmente. Las partes preferibles de plantas incluyen las flores, tallos, hojas/agujas, ramas, frutos y raíces de diversas plantas; y las partes aéreas de las plantas. Otras partes preferibles de plantas incluyen tallos, hojas/agujas, ramas, frutos y raíces de diversas plantas; y partes aéreas de las plantas. Además, cada parte de la planta se puede usar en una combinación adecuada. Más específicamente, con respecto al aceite de anís estrellado, al aceite de hinojo y al aceite de anís, sus aceites esenciales se extraen preferiblemente de los frutos (o frutos secos). El aceite de hoja de cedro se extrae preferiblemente del follaje. El aceite de cedro del Atlas se extrae preferiblemente de la corteza. El aceite de *Lavandula hybrida* se extrae preferiblemente de la planta completa. El aceite de lima se extrae preferiblemente del fruto y pieles del fruto. El aceite de menta piperita se extrae preferiblemente de la planta completa. El aceite de pino silvestre se extrae preferiblemente de las agujas. El aceite de romero se extrae preferiblemente de las hojas. El aceite de trementina se extrae preferiblemente de árboles de la familia Pinaceae.

55 Los aceites esenciales usados en la presente invención se pueden extraer según un método conocido convencionalmente. Los métodos de extracción habituales incluyen destilación por vapor, extracción mediante grasas vegetales (enfleurage), extracción por disolventes, y expresión. Estos métodos de extracción de aceites esenciales se pueden seleccionar adecuadamente en base al tipo y partes de extracción de los materiales vegetales a usar, y a la naturaleza de los aceites esenciales extraídos. Adicionalmente, para mayor conveniencia, se pueden

comprar y usar diversos aceites esenciales comercialmente disponibles. Existen diversos aceites esenciales de, por ejemplo, Koshiro Company Limited, Shiseido Seiyaku Kabushiki Kaisha (Shiseido Pharmaceutical Co., Ltd.) y K.K. Eikodo Honten.

5 El porcentaje de Componente (A) en la composición aplicada externamente de la presente invención no está particularmente limitado en tanto que no se vean alterados los efectos de la presente invención. Sin embargo, el porcentaje del peso total del Componente (A) es, por ejemplo, no menor que 0,00001% en peso, preferiblemente 0,00001 a 40% en peso, más preferiblemente 0,0001 a 30% en peso, y preferiblemente aún 0,0001 a 25% en peso.

(B) Sustancia purínica y sal de la misma

10 El Componente (B) usado en la composición aplicada externamente de la presente invención es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en sustancias purínicas y sus sales, a saber, se usa al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en 2'-monofosfato de adenosina, 3'-monofosfato de adenosina, 5'-monofosfato de adenosina (AMP), 3'5'-monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), y sus sales.

15 Según la invención reivindicada, se usan monofosfatos de adenosina, a saber, 2'-monofosfato de adenosina, 3'-monofosfato de adenosina, AMP y cAMP. En particular, el uso de AMP en combinación con el Componente (A) puede hacer el efecto estimulante sobre la secreción de IGF-1 incluso más significativo, puede incrementar el contenido de agua del estrato córneo, y puede mantener la pérdida de agua transepidérmica en un nivel apropiado adicional. De este modo, como Componente (B), se prefiere AMP.

20 Las sales de la sustancia purínica utilizables en la presente invención tampoco están particularmente limitadas. Los ejemplos de tales sales de la sustancia purínica incluyen sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio y sales de potasio; sales de metales alcalino-térreos, tales como sales de calcio, sales de magnesio y sales de bario; sales de aminoácidos básicos tales como arginina y lisina; sales de amonio tales como sales de amonio, de triciclohexilamonio; sales de alcanolaminas, tales como as monoisopropanolamina, diisopropanolamina y triisopropanolamina; y derivados de alcoholes dihidroxilados alifáticos, tales como aminometilpropanol, aminometilpropanodiol y aminohidroximetilpropanodiol. Se prefieren particularmente las sales de metales alcalinos de sustancias purínicas.

25 Las sustancias particularmente adecuadas a usar como Componente (B) en la presente invención son monofosfato de adenosina monosódico y monofosfato de adenosina disódico.

30 El componente (B) en la composición aplicada externamente de la presente invención puede estar formado de un miembro de las sustancias anteriores, o una combinación arbitraria de dos o más de ellas. Cuando se usa más de un tipo, la forma de la combinación no está limitada en tanto que no se vean alterados los efectos de la presente invención.

35 El porcentaje del peso total del Componente (B) con respecto al peso total de la composición aplicada externamente de la presente invención es, por ejemplo, no menos de 0,01% en peso, preferiblemente 0,1 a 20% en peso, y adicionalmente de forma preferible 0,1 a 10% en peso. Cuando el Componente (B) es una sal de una sustancia purínica, el porcentaje se convierte al peso de la sustancia purínica.

40 En tanto que la composición aplicada externamente de la presente invención contenga tanto el Componente (A) como el Componente (B) como se define en las reivindicaciones, no hay limitaciones en cuanto a la forma de la combinación de los dos componentes. Los ejemplos preferibles de la combinación del Componente (A) (un aceite esencial) y el Componente (B) (una sustancia purínica y/o una sal de la misma) para la composición aplicada externamente de la presente invención incluyen: una combinación de una mezcla de aceite de anís estrellado, aceite de hinojo, aceite de anís, aceite de hoja de cedro, aceite de cedro del Atlas (corteza), aceite de *Lavandula hybrida*, aceite de lima, aceite de menta piperita, aceite de pino silvestre (agujas), aceite de romero, y aceite de trementina, como Componente (A), y al menos un monofosfato de adenosina seleccionado del grupo que consiste en 2'-monofosfato de adenosina, 3'-monofosfato de adenosina, 5'-monofosfato de adenosina (AMP) y 3'5'-monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) o una sal del mismo, como Componente (B); una combinación de un aceite esencial que comprende al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en aceite de anís estrellado, aceite de hinojo, aceite de anís, aceite de pino silvestre y aceite de *Lavandula hybrida*, como Componente (A), con la condición de que el Componente (A) contenga aceite de anís estrellado, aceite de pino silvestre o aceite de hoja de cedro, y AMP, o una sal del mismo, como Componente (B); y una combinación de aceite de anís estrellado, aceite de hoja de cedro, aceite de cedro del Atlas, aceite de *Lavandula hybrida*, aceite de lima, aceite de menta piperita, aceite de pino silvestre, aceite de romero, y aceite de trementina, como Componente (A), y AMP, o una sal del mismo, como Componente (B). Estas combinaciones de Componente (A) y Componente (B) hacen incluso más significativos los efectos superiores de la presente invención.

55 La relación de Componente (A) y Componente (B) en la composición aplicada externamente de la presente invención no está limitada particularmente, y se ajusta adecuadamente según los porcentajes mencionados anteriormente de Componente (A) y Componente (B), la forma de la composición, los efectos deseados, y otros factores. Para una mezcla adecuada, el intervalo de la relación del peso total de Componente (A) es 0,000005 a 1.000 partes en peso, preferiblemente 0,000005 partes a 100 partes en peso, más preferiblemente 0,000001 a 100

partes en peso, y aún preferiblemente 0,0001 a 100 partes en peso por parte en peso de Componente (B). Cuando el Componente (B) es una sal de una sustancia purínica, la relación se convierte al peso de la sustancia purínica.

(C) Otros componentes

5 La composición aplicada externamente de la presente invención tiene habitualmente un pH que oscila desde aquél de un ácido débil a aquél 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 a 7, y más preferiblemente 5,5 a 7. Se pueden incorporar ajustadores del pH a la composición aplicada externamente sobre la piel de la presente invención, para controlar el pH dentro del intervalo anterior. Tales ajustadores del pH no están limitados en tanto que sean débilmente alcalinos o alcalinos y farmacológica o cosméticamente aceptables. Los ejemplos de ajustadores del pH
10 incluyen hidróxido sódico, L-arginina, aminometilpropanodiol, diisopropanolamina y trietanolamina.

Además de los componentes anteriores, la composición aplicada externamente de la presente invención puede contener, según se requiera, una variedad de componentes o aditivos que se incorporan generalmente en preparaciones aplicadas externamente. Los ejemplos de tales componentes incluyen tensioactivos, solubilizantes, grasas o aceites, alcoholes polihidroxilados, mejoradores de la viscosidad, antisépticos, bactericidas, humectantes,
15 colorantes, dispersantes, antioxidantes, agentes secuestradores, astringentes, blanqueadores, pigmentos, desodorantes, y sabores. Tales componentes se pueden usar de forma individual, o en cualquier combinación de dos o más miembros.

La composición aplicada externamente de la presente invención puede tomar cualquier forma en tanto que se formule como una composición aplicada externamente a la piel. Por ejemplo, la composición aplicada externamente de la presente invención se puede producir como preparaciones externas en formas deseables, tales como pastas, espumas, geles, líquidos, emulsiones, suspensiones, cremas, ungüentos, láminas, barritas, formulaciones en aerosol, formulaciones de pulverización, y linimentos, combinando los componentes mencionados anteriormente, según se requiera, en la composición aplicada externamente de la invención, y añadiendo además a la composición, según se requieran, otros disolventes o bases o vehículos convencionalmente usados para preparaciones externas.
20 Tales formulaciones se pueden preparar usando técnicas generales en este campo.

El uso de la composición aplicada externamente de la presente invención tampoco está particularmente limitado. Por ejemplo, la composición aplicada externamente de la presente invención se puede adoptar como diversas preparaciones externas, tales como fármacos aplicados externamente para la piel; casi-fármacos aplicados externamente para la piel; cosméticos de maquillaje, tales como bases, coloretes, lápices de labios, máscaras, sombras de ojos, lápiz de ojos, polvos para la cara, y protectores solares; productos para el cuidado básico de la piel, tales como emulsiones, cremas, lociones, aceites y paquetes; jabones líquidos, tales como jabones líquidos faciales, cremas limpiadoras y jabones líquidos corporales; agentes de limpieza; limpiadores; y agentes de baño.
30

La composición aplicada externamente de la presente invención se usa aplicándola a la piel humana. La cantidad y frecuencia de aplicación de la composición aplicada externamente de la presente invención no están particularmente limitadas. Por ejemplo, la composición se puede aplicar a la piel de todo el cuerpo (particularmente en áreas con pigmentación problemática (manchas), arrugas, sequedad (por ejemplo, en los codos, rodillas y talones, picor, sarpullidos y espinillas) en una cantidad adecuada, una o varias veces por día, según los tipos y/o concentraciones de los ingredientes activos usados, la edad/sexo del usuario, la condición de la parte problemática de la piel, el método de aplicación, la intención esperada, y otros factores. En tanto que la composición aplicada externamente de la presente invención sea aplicable a la piel, no hay limitaciones en cuanto a qué partes del cuerpo debería ser aplicable la composición; la composición es aplicable a todo el cuerpo.
35 40

Como se muestra en los siguientes ejemplos experimentales, la composición aplicada externamente de la presente invención tiene un efecto estimulante sobre la secreción de IGF-1 en la piel. IGF-1 (factor 1 de crecimiento similar a insulina) es un polipéptido muy similar en secuencia a la insulina. Además de un efecto similar a la insulina (acción hipoglucémica), IGF-1 tiene un efecto estimulante sobre el crecimiento celular, y ajusta la síntesis del ADN de las células. En consecuencia, ya que se estimula la secreción de IGF-1 en la piel, se estimula el crecimiento de células de la piel, que mejora las enfermedades y síntomas de la capa epitelial de la piel, permitiendo de ese modo que se mantenga una condición sana de la piel.
45

Como se describe anteriormente, la composición aplicada externamente de la presente invención se puede usar como una composición aplicada externamente para estimular la secreción de IGF-1, o como una composición para estimular el crecimiento debido a IGF-1. Además, en base a la función para estimular la secreción de IGF-1, la composición aplicada externamente de la presente invención asegura de forma más eficiente los siguientes efectos: retentividad de la humedad de la piel, incremento en la flexibilidad de la piel, reducción de la pigmentación (reducción en la cantidad de melanina), disminución de cloasma, incremento en el brillo de la piel (prevención de la matidez), y un efecto estimulante del recambio. En consecuencia, la composición aplicada externamente de la presente invención es útil como una composición antienvjecimiento de la piel, una composición hidratante, una composición para aliviar la pigmentación, o una composición blanqueante.
50 55

Además, la composición aplicada externamente de la presente invención tiene el efecto de incrementar el contenido

de agua del estrato córneo y suavizar el estrato córneo. En consecuencia, la composición aplicada externamente de la presente invención se puede usar como una composición aplicada externamente para incrementar el contenido de agua del estrato córneo de la piel. Un incremento en el contenido de agua del estrato córneo se puede medir mediante un método conocido convencionalmente. Por ejemplo, se puede usar SKICON-200 (fabricado por IBS Co., Ltd.) u otros dispositivos de medida. Con un dispositivo como se describe anteriormente, se puede evaluar un cambio en el contenido de agua del estrato córneo usando como índice la conductancia eléctrica (μS).

Además, la composición aplicada externamente de la presente invención también tiene el efecto de mantener apropiadamente la pérdida de agua transepidérmica. La pérdida de agua transepidérmica indica la cantidad de agua que pasa desde el interior del cuerpo a través de la piel hacia el exterior del cuerpo. El mantenimiento de una pérdida de agua transepidérmica en un nivel apropiado puede conducir a la supresión de sequedad de la piel y a la prevención de problemas tales como picor, exantemas y espinillas. La composición aplicada externamente de la presente invención no solamente puede mejorar el contenido de agua del estrato córneo, sino también mantener apropiadamente la pérdida de agua transepidérmica, y de este modo es capaz de mantener una condición normal de la piel y lograr una piel más joven. En otras palabras, cuando la composición aplicada externamente de la presente invención se aplica a piel que tiene una baja pérdida de agua transepidérmica (TEWL), la composición puede incrementar y mantener la TEWL en un nivel apropiado. Además, cuando la TEWL está en un nivel apropiado, la aplicación de la composición aplicada externamente de la presente invención a la piel puede ayudar a mantener el nivel, restaurando de ese modo la piel a una condición sana. En consecuencia, la composición aplicada externamente de la presente invención se puede usar como una composición aplicada externamente para incrementar o ajustar la pérdida de agua transepidérmica. Obsérvese que la pérdida de agua transepidérmica se puede medir según un método conocido convencionalmente. Por ejemplo, se puede usar DermaLab (fabricado por Cortex Technology).

Como se describe anteriormente, la composición aplicada externamente de la presente invención también se puede usar como una composición aplicada externamente para lograr un nivel apropiado de pérdida de agua transepidérmica, a la vez que se mantiene un contenido de agua del estrato córneo elevado. Además, las funciones descritas anteriormente de la composición aplicada externamente de la presente invención son eficaces mejorando las funciones del estrato córneo, y de este modo se puede mantener la condición sana del estrato córneo. Adicionalmente, la composición aplicada externamente de la presente invención es eficaz mejorando los síntomas de la piel envejecida que tiene un contenido de agua del estrato córneo y una pérdida de agua transepidérmica bajos (específicamente, síntomas tales como rugosidad de la superficie de la piel, agrietamiento por la luz y picor), y también es aplicable eficazmente para la prevención/tratamiento de enfermedades causadas específicamente por el estrato córneo con una capacidad para retener el agua y una función de barrera reducidas (por ejemplo, xerosis senil).

Adicionalmente, un método para estimular la secreción de IGF-1 en la piel comprende aplicar el Componente (A) y el Componente (B) a la piel. Un método para prevenir/tratar xerosis senil se basa en el efecto mejorado de la función de retención de agua de la piel logrado estimulando la secreción de IGF-1. Según el grado e intervalo de síntomas, se ajusta una cantidad de aplicación de cada componente en estos métodos. Por ejemplo, la cantidad del Componente (B) es preferiblemente 1 a 5.000 mg/día, en una dosis dividida en dos a tres dosis al día.

La presente invención también proporciona un método para producir fácilmente la composición aplicada externamente que tiene un efecto estimulante sobre la secreción de IGF-1 al combinar otro componente con los Componentes (A) y (B) según se requiera. Los ejemplos específicos de cada componente, la cantidad de los componentes, y similar, en el método de producción de la presente invención son como se describen anteriormente.

Ejemplos

La presente invención se explica más específicamente con referencia a los experimentos de los Ejemplos Experimentales, etc. Sin embargo, la presente invención no está limitada a los Ejemplos. Obsérvese que el símbolo “%” indica “% en peso” en los siguientes ejemplos, ejemplos comparativos y ejemplo de referencia, excepto que se especifique de otro modo.

Ejemplos 1 a 3 y Ejemplos 1 a 5 Comparativos

A fin de determinar cómo se ve afectado el efecto de los aceites esenciales sobre la cantidad de secreción de IGF-1 en la piel por AMP, se prepararon mediante un método estándar las siguientes composiciones que contienen un aceite esencial y AMP (Ejemplos 1 a 3 y Ejemplos 1 a 5 Comparativos). El pH de cada composición se ajustó con NaOH, de manera que el pH osciló de 6,5 a 7,0. El Ejemplo 3 no es parte de la invención reivindicada.

Tabla 1

		Etanol anhidro	PEN 4630	AMP	Aceite de anís estrellado	Aceite de pino silvestre	Aceite de <i>Lavandula hybrida</i>	Disolución de amortiguador de fosfato (pH 7,0)	NaOH
Ejemplo 1	20% de aceite de anís estrellado + 10% de AMP	20	1	10	20	-	-	resto	Cantidad adecuada
Ejemplo 2	20% de aceite de agujas de pino silvestre + 10% de AMP	20	1	10	-	20	-	resto	Cantidad adecuada
Ejemplo 3*	20% de aceite de <i>Lavandula hybrida</i> + 10% de AMP	20	1	10	-	-	20	resto	Cantidad adecuada
Ejemplo Comparativo 1	Base	20	1	-	-	-	-	resto	Cantidad adecuada
Ejemplo Comparativo 2	10% de AMP	20	1	10	-	-	-	resto	Cantidad adecuada
Ejemplo Comparativo 3	20% de aceite de anís estrellado	20	1	-	20	-	-	resto	Cantidad adecuada
Ejemplo Comparativo 4	20% de aceite de agujas de pino silvestre	20	1	-	-	20	-	resto	Cantidad adecuada
Ejemplo Comparativo 5	20% de aceite de <i>Lavandula hybrida</i>	20	1	-	-	-	20	resto	Cantidad adecuada
PEN 4630: polioxietileno polioxipropileno deciltetradecil éter AMP: 5'-monofosfato de adenosina									
Aceite de anís estrellado: aceite esencial derivado del fruto del anís estrellado (fabricado por K.K. Eikodo Honten)									
Aceite de agujas de pino silvestre: aceite esencial derivado de las agujas del pino silvestre (fabricado por K.K. Eikodo Honten)									
Aceite de <i>Lavandula hybrida</i> : aceite esencial derivado de la planta completa de <i>Lavandula hybrida</i> (fabricado por K.K. Eikodo Honten)									
Disolución de amortiguador de fosfato: polvo de amortiguador de fosfato (1/15 mol/l, pH 7,0; fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)									
*No parte de la invención reivindicada.									

Ejemplo 1 Experimental: Efecto de la combinación de aceite esencial y AMP sobre la estimulación de la secreción de IGF-1 (1)

[Experimento 1-1]

5 Se aplicaron 400 µl de una disolución de ensayo a la piel en la espalda (3 cm × 5 cm) de ratones sin pelo (Hos: HR-1, Japan SLC, Inc., hembras, 6 a 8 semanas). 30 minutos después de la aplicación, la piel se extrajo y se trituró en estado congelado. Después, la concentración de IGF-1 en la piel se midió usando el inmunoensayo de IGF-1 de ratón Quantikine (marca registrada) (R&D Systems, Inc.).

Los grupos de estudio fueron como se muestra en la Tabla 2 a continuación. La composición mostrada en la Tabla 1 se usó como una disolución de ensayo. La FIG. 1a muestra los resultados (valor promedio ± error estándar).

10

[Tabla 2]

Grupo de estudio	Número de ratones
Sin administración	6
Ejemplo 2 Comparativo (10% de AMP)	6
Ejemplo 3 Comparativo (20% de aceite de anís estrellado)	6
Ejemplo 1 (20% de aceite de anís estrellado + 10% de AMP)	6

[Experimento 1-2]

15 La concentración de IGF-1 segregada se midió según el método descrito en el Experimento 1-1. Los grupos de estudio fueron como se muestra en la Tabla 3 a continuación. La composición mostrada en la Tabla 1 anterior se usó como una disolución de ensayo. La FIG. 1b muestra los resultados (valor promedio ± error estándar).

[Tabla 3]

Grupo de estudio	Número de ratones
Ejemplo 1 Comparativo (base)	6
Ejemplo 2 Comparativo (10% de AMP)	6
Ejemplo 4 Comparativo (20% de aceite de agujas de pino silvestre)	6
Ejemplo 2 (20% de aceite de agujas de pino silvestre + 10% de AMP)	6

[Experimento 1-3]

20 La concentración de IGF-1 segregada se midió según el método descrito en el Experimento 1-1. Los grupos de estudio fueron como se muestra en la Tabla 4 a continuación. La composición mostrada en la Tabla 1 anterior se usó como una disolución de ensayo. La FIG. 1c muestra los resultados (valor promedio ± error estándar).

[Tabla 4]

Grupo de estudio	Número de ratones
Ejemplo 1 Comparativo (base)	6
Ejemplo 2 Comparativo (10% de AMP)	6
Ejemplo 5 Comparativo (20% de aceite de <i>Lavandula hybrida</i>)	6
Ejemplo 3* (20% de aceite de <i>Lavandula hybrida</i> + 10% de AMP)	6
*No parte de la invención reivindicada.	

Según los resultados en la FIG. 1a (aceite de anís estrellado + AMP), el propio aceite de anís estrellado mostró un

efecto estimulante sobre la secreción de IGF-1 en la piel. Aunque AMP no produjo un efecto estimulante sobre la secreción de IGF-1 cuando se usó solo, los resultados muestran que el uso de AMP en combinación con aceite de anís estrellado potenció significativamente el efecto estimulante (P = 0,0002, ANOVA de 1 vía).

5 Según los resultados en la FIG. 1b (aceite de pino silvestre + AMP), ni AMP ni el aceite de aguja de pino silvestre estimularon la secreción de IGF-1 cuando se usaron solos; sin embargo, el uso de AMP en combinación con aceite de pino silvestre potenció significativamente la secreción de IGF-1 (P = 0,0175, ANOVA de 1 vía).

Según los resultados en la FIG. 1c (aceite de *Lavandula hybrida* + AMP), se mostró una tendencia de una potenciación significativa en la secreción de IGF-1 cuando se usó aceite de *Lavandula hybrida* en combinación con AMP.

10 Los resultados anteriores muestran que el uso de AMP solo no produjo un efecto estimulante suficiente sobre la secreción de IGF-1; sin embargo, las composiciones de los Ejemplos 1, 2 y 3, particularmente los Ejemplos 1 y 2, mostraron un efecto estimulante significativo sobre la secreción de IGF-1.

15 Se sabe que el aceite de anís estrellado contiene anetol como componente principal. El anetol también está contenido en aceites tales como aceite de hinojo y aceite de anís. De este modo, se puede esperar un efecto estimulante excelente sobre la secreción de IGF-1 a partir de la combinación de aceite de hinojo y aceite de anís con AMP, similar a cuando el aceite de anís estrellado se combina con AMP.

Ejemplo 2 Experimental*: Efecto de la combinación de vainillilamida del ácido nonanoico y AMP sobre la estimulación de la secreción de IGF-1 (* No parte de la invención reivindicada)

20 Se preparó una disolución de ensayo de la misma manera como se describió en el Ejemplo 1 Experimental, usando vainillilamida del ácido nonanoico (fabricada por Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.); concentración: 0,001%) en lugar de los aceites esenciales mostrados en la Tabla 1 anterior. Esta disolución se usó como Ejemplo 1 de Referencia. Además, como comparaciones, se usó una disolución de ensayo formada sin añadir vainillilamida del ácido nonanoico al Ejemplo 1 de Referencia (denominado como Ejemplo 6 Comparativo), y una disolución de ensayo formada sin añadir AMP al Ejemplo 1 de Referencia (denominado como Ejemplo 7 Comparativo).

25 Se aplicaron a la piel 400 µl de una disolución de ensayo sobre la espalda (3 cm × 5 cm) de ratones sin pelo (Hos: HR-1, Japan SLC, Inc., hembras, 6 a 8 semanas). 60 minutos después de la aplicación, la piel se extrajo y se trituró en estado congelado. Después, la concentración de IGF-1 en la piel se midió usando el inmunoensayo de IGF-1 de ratón Quantikine (marca registrada) (R&D Systems, Inc.). Los grupos de estudio fueron como se muestra en la Tabla 5 a continuación. La FIG. 2 muestra los resultados. El valor de la concentración de IGF-1 indica un valor medio (n = 3).

[Tabla 5]

Grupo de estudio	Número de ratones
Ejemplo 1 Comparativo (base)	3
Ejemplo 6 Comparativo (1% de AMP)	3
Ejemplo 7 Comparativo (0,001% de vainillilamida del ácido nonanoico)	3
Ejemplo 1 de Referencia* (0,001% de vainillilamida del ácido nonanoico + 1% de AMP)	3
*No parte de la invención reivindicada.	

Según la FIG. 2, el uso de vainillilamida del ácido nonanoico, en combinación con AMP, también mostró un efecto estimulante sobre la secreción de IGF-1.

35 **Ejemplo 3 Experimental: Efecto de la combinación de aceite esencial y AMP sobre la estimulación de la secreción de IGF-1 (2)**

40 Se aplicaron a la piel 300 µl de una disolución de ensayo sobre la espalda (3 cm × 5 cm) de ratones sin pelo (Hos: HR-1, Japan SLC, Inc., hembras, 7 semanas). 30 minutos después de la aplicación, la piel se extrajo y se trituró en estado congelado. Después, la concentración de IGF-1 en la piel se midió usando el inmunoensayo de IGF-1 de ratón Quantikine (marca registrada) (R&D Systems, Inc.).

Este experimento fue una comparación entre los dos grupos: uno con aplicación y otro sin aplicación. Una composición usada como la disolución de ensayo incluyó: 0,03% de una mezcla de aceites esenciales en la que se combinaron aceite de anís estrellado, aceite de pino silvestre y aceite de *Lavandula hybrida* (se confirmó que estos aceites tienen un efecto estimulante sobre la secreción de IGF-1 en el Ejemplo 1 Experimental) con otros aceites

esenciales (aceite de cedro del Atlas, aceite de hoja de cedro, aceite de lima, aceite de menta piperita, aceite de romero y aceite de trementina) para los efectos de aroma deseados; 1% de AMP; y una formulación en forma de leche suplementada con materiales habituales apropiados. La Tabla 6 muestra los resultados (valor promedio \pm error estándar).

5

[Tabla 6]

	Cantidad de IGF-1 (ng/g de tejido)
Control (Sin aplicación) (n=6)	72,3 \pm 2,3
Aplicación de disolución de ensayo (n=6)	85,1 \pm 2,9

La Tabla 6 muestra que una formulación en la que se combinó una mezcla de aceites esenciales con un AMP también produjo un efecto estimulante significativo sobre la secreción de IGF-1 ($P < 0,05$).

10

Adicionalmente, como se describe anteriormente, cuando se mezclaron juntos un total de nueve aceites que incluyen aceite de anís estrellado, aceite de pino silvestre, aceite de *Lavandula hybrida*, y otros aceites esenciales mencionados anteriormente, produjo una propiedad particularmente superior en términos de aroma.

Ejemplo 4 Experimental: Efectos sobre el contenido de agua del estrato córneo y sobre la pérdida de agua transepidérmica (1)

15

Este ejemplo experimental se llevó a cabo con 9 hombres sanos de edades entre 30 y 55 años (edad promedio 45 años), que sirvieron como sujetos. Se marcaron áreas de 5 x 8 cm en los muslos frontales izquierdo y derecho de cada sujeto, y se usaron como sitios de ensayo. La disolución de ensayo se aplicó a uno de los sitios de ensayo izquierdo o derecho, y el otro sitio de ensayo se dejó sin aplicación. La cantidad de aplicación fue aproximadamente 0,1 g (que corresponde a 2 gotas desde el recipiente que se usó) por tiempo, dos veces al día (en la mañana y en la noche). La disolución de ensayo se aplicó durante un período de 6:00 a 12:00 en la mañana, y un período de 18:00 a 24:00 en la noche, tras el baño. La disolución de ensayo usada fue un hidratante de leche para la piel que tiene la composición como se muestra en la Tabla 7 a continuación.

20

[Tabla 7]

Componentes	Cantidad de componentes (% en peso)
1 Monofosfato de adenosina	1,0
2 Poliglicerilo de ácido monoisoesteárico	2,0
3 Decaglicerilo de ácido monomirístico	0,5
4 Glicerilo de ácido tri-2-etilhexano	1,0
5 Parafina líquida	4,0
6 dl- α -tocoferol del ácido acético	0,1
7 Glicerina concentrada	3,0
8 Dipropilenglicol	3,0
9 Copolímero alquílico de ácido acrílico-ácido metacrílico	0,4
10 Mezcla de aceites esenciales* ¹	0,05
11 Conservantes	Cantidad adecuada
12 Ajustador del pH	Cantidad adecuada
13 Agua purificada	Resto

*¹) Mezcla de aceites esenciales: una mezcla de aceites esenciales derivada de anís estrellado, hoja de cedro, cedro del Atlas, *Lavandula hybrida*, lima, menta piperita, pino silvestre, romero, y trementina.

25

Los sujetos lavaron los sitios de ensayo (muslo) usando un tipo específico de jabón (Kao White, fabricado por Kao Corporation), marcaron el sitio de ensayo usando un bolígrafo a base de aceite, y entonces descansaron en una

cama durante alrededor de 20 minutos sobre sus espaldas, en una habitación en la que la temperatura se controló a 20°C y la humedad relativa a 50% RH. Subsiguientemente, se midió el contenido de agua del estrato córneo y la pérdida de agua transepidérmica. En este momento, el sitio sin aplicación se usó como control. La medida se llevó a cabo antes del comienzo de la aplicación, y después de las semanas cuarta y octava de aplicación. Las FIGS. 3a y 3b muestran los resultados.

La medida del contenido de agua del estrato córneo y de la pérdida de agua transepidérmica, y el análisis de los datos, se realizaron según los siguientes métodos.

Contenido de agua del estrato córneo

La conductancia eléctrica (μS) se midió usando SKICON-200 (IBS Co., Ltd), que se usó como un índice del contenido de agua del estrato córneo. Las medidas se repitieron 7 veces, y el promedio de 5 valores de medida en la mediana se usó como el valor medido.

Pérdida de agua transepidérmica (TEWL)

La pérdida de agua transepidérmica ($\text{g/h}\cdot\text{m}^2$) se midió usando DermaLab (Cortex Technology). Las medidas se repitieron 5 veces, y el promedio de las medidas se usó como el valor medido.

Análisis de los datos

Para comparar los pares de valores en cada día de medida (después de las semanas cuarta y octava de aplicación), se usó la prueba de la t a fin de determinar la significancia de la diferencia entre el grupo de control y el grupo de aplicación. En las figuras, # indica una diferencia significativa ($P < 0,05$).

Los resultados en la FIG. 3a muestran que el contenido de agua del estrato córneo aumentó significativamente después de cuatro semanas y ocho semanas de aplicación de la disolución de ensayo. Adicionalmente, la FIG. 3b muestra una elevación significativa en el TEWL después de la octava semana de aplicación de la composición aplicada externamente de la presente invención, en comparación con el grupo de control.

En otras palabras, los resultados muestran que la aplicación de la disolución de ensayo ayudó a mantener simultáneamente tanto el contenido de agua del estrato córneo como la pérdida de agua transepidérmica en niveles elevados, dando como resultado el mantenimiento de una condición sana de la piel.

Además, en el Ejemplo 4 Experimental, se evaluaron los efectos de la disolución de ensayo en términos de la flexibilidad y elasticidad, que son índices habituales de los efectos sobre la piel. Las FIGS. 3c y 3d muestran los resultados evaluados.

Las medidas de la flexibilidad y elasticidad, y el análisis de los datos, se realizaron según los siguientes métodos.

Flexibilidad y elasticidad

La flexibilidad y elasticidad se midieron usando Cutometer MPA580 (CK electronic GmbH). La medida se realizó según un método estándar descrito en los manuales de instrucción proporcionados con el equipo. Las medidas se repitieron 5 veces, y el promedio de los valores de medida se usó como el valor medido.

Análisis de los datos

Para comparar los pares de valores en cada día de medida (después de las semanas cuarta y octava de aplicación), se usó la prueba de la t a fin de determinar la significancia de la diferencia entre el grupo de control y el grupo de aplicación. En la figura, # indica una diferencia significativa ($P < 0,05$).

El resultado en la FIG. 3c muestra que la aplicación de la disolución de ensayo suprimió significativamente una reducción en la flexibilidad de la piel. Adicionalmente, la FIG. 3d muestra una elevación en la elasticidad de la piel.

Además, se hicieron imágenes de muestras de piel antes y después de la aplicación de la disolución de ensayo, a fin de confirmar un cambio en la textura de la superficie de la piel causado por la aplicación.

Evaluación de la textura de la superficie de la piel

La evaluación de la textura de la superficie de la piel se realizó produciendo muestras de piel. Para las muestras de piel, se usó un sistema de análisis de réplica de piel de tipo reflexión ASA-03R (AsahiBiomed Co., Ltd.) para crear una réplica de formas de la superficie de la piel según un método descrito en los manuales de instrucción proporcionados con el equipo, y se tomaron imágenes de las mismas para su evaluación.

Los resultados en la FIG. 3e muestran que la aplicación de la disolución de ensayo durante ocho semanas hizo claramente más fina la textura de la piel.

Los resultados del Ejemplo 4 Experimental muestran que la aplicación a la piel de una combinación de AMP y la

mezcla de los nueve aceites esenciales descritos anteriormente ayudó a mantener el contenido normal de agua de la piel, y además, a mejorar la flexibilidad y elasticidad. Además, cuando la composición aplicada externamente de la presente invención se aplicó a la piel, la composición hizo más fina la textura de la superficie de la piel, creando una piel sana y de aspecto fresco.

5 **Ejemplo 5 Experimental: Efectos sobre el contenido de agua del estrato córneo y sobre la pérdida de agua transepidérmica (2)**

Los siguientes experimentos se realizaron a fin de confirmar que estos efectos son obtenibles en todo el cuerpo. Este ejemplo experimental se realizó con 7 hombres sanos de edades comprendidas entre 39 y 57 años (promedio 49,0 años), que sirvieron como sujetos. Se marcó un área de 4 x 4 cm en uno de los talones izquierdo o derecho de cada sujeto, y se usó como un sitio de ensayo. La disolución de ensayo (formulación en crema que contiene 0,5% de AMP y 0,03% de mezcla de aceites esenciales) se aplicó, y el otro sitio de ensayo se dejó sin aplicación. La cantidad de aplicación fue aproximadamente 0,2 g por vez, dos veces al día (en la mañana y en la noche). La disolución se aplicó durante un período de 6:00 a 12:00 en la mañana, y un período de 18:00 a 24:00 en la noche, después del baño.

10

15

Subsiguientemente, de la misma manera como en el Ejemplo 4 Experimental, los sujetos se sometieron a la medición del contenido de agua del estrato córneo y la pérdida de agua transepidérmica, y se hicieron imágenes de los sitios de ensayo. La medida se realizó antes del comienzo de la aplicación y después de las semanas cuarta y octava de aplicación. La FIG. 4 muestra los resultados.

20

Las FIGS. 4a y 4b muestran un incremento aparente en el contenido de agua del estrato córneo, y una elevación significativa en la TEWL, por la aplicación de la disolución de ensayo, en comparación con el sitio de ensayo sin aplicación.

Además, el sitio de ensayo a evaluar se fotografió ocho semanas después del comienzo del experimento, y sus imágenes agrandadas se desarrollaron a fin de confirmar los efectos de la aplicación de la disolución de ensayo sobre la piel. La FIG. 4c muestra las imágenes.

25

Los resultados en la FIG. 4c muestran claramente que la condición de la superficie de la piel mejoró como resultado de la aplicación de la disolución de ensayo.

Entre las porciones de la superficie corporal, la porción del talón tiende habitualmente de forma particular a tener problemas tales como sequedad y agrietamiento. Sin embargo, este ejemplo experimental mostró un incremento en el contenido de agua del estrato córneo, una elevación en la pérdida de agua transepidérmica, y una mejora aparente en la condición de la superficie de la piel de la porción del talón.

30

Ejemplo 6 Experimental: Efecto sobre el contenido de agua del estrato córneo y sobre la pérdida de agua transepidérmica (3)

Este ejemplo experimental se realizó con 5 hombres sanos con edades comprendidas entre 47 y 57 años (promedio 53,2 años), que sirvieron como sujetos. Se marcaron áreas de 4 x 4 cm en dos localizaciones (lado del codo y lado de la muñeca) en cada uno de los antebrazos interiores izquierdo y derecho de cada sujeto, y se usaron como sitios de ensayo. Se aplicó una disolución de ensayo (el hidratante de leche para la piel usado en el Ejemplo 3 Experimental anterior) al sitio de ensayo del lado del codo en uno cualquiera de los antebrazos izquierdo o derecho. Se aplicó al otro lado de ensayo del lado del codo un hidratante de leche para la piel general, comercialmente disponible (una formulación comercial), que no contiene ni monofosfato de adenosina ni aceites esenciales. El número de aplicaciones fue dos veces al día (mañana y noche). La disolución de ensayo se aplicó durante un período de 6:00 a 12:00 en la mañana, y un período de 18:00 a 24:00 en la noche, tras el baño. La cantidad de aplicación fue aproximadamente 0,05 g (que corresponde a 1 gota desde el recipiente que se usó) por vez.

35

40

Los sujetos lavaron los sitios de ensayo (antebrazo interior) usando un tipo específico de jabón (Kao White, fabricado por Kao Corporation), marcaron los sitios de ensayo usando un bolígrafo a base de aceite, y entonces descansaron en la cama durante alrededor de 20 minutos sobre sus espaldas, en una habitación en la que la temperatura estaba controlada a 20°C y la humedad relativa a 50% de RH. Subsiguientemente, se midió el contenido de agua del estrato córneo y la pérdida de agua transepidérmica (TEWL). La medida se realizó antes del comienzo de la aplicación y en la cuarta semana de aplicación.

45

La medida del contenido de agua del estrato córneo y de la pérdida de agua transepidérmica, y el análisis de los datos, se realizaron mediante el mismo método como en el Ejemplo 4 Experimental. Las FIGS. 5a y 5b muestran los resultados.

50

Las FIGS. 5a y 5b muestran que el contenido de agua del estrato córneo aumentó en ambos casos en los que se aplicó la disolución de ensayo, y en los que se aplicó la formulación comercial. El nivel de TEWL mostró una elevación significativa tras la cuarta semana sobre el sitio de ensayo en el que se aplicó la disolución de ensayo, en comparación con el sitio de ensayo en el que se aplicó la formulación comercial.

55

En otras palabras, los resultados muestran que la aplicación de la disolución de ensayo ayudó a lograr simultáneamente un contenido elevado de agua del estrato córneo y una pérdida de agua transepidérmica elevada, dando como resultado el mantenimiento de la condición joven y sana de la piel. Cuando se aplicó un hidratante de leche para la piel general, solamente el contenido de agua del estrato córneo se mantuvo en un nivel elevado, y el nivel de pérdida de agua transepidérmica no mejoró.

Además, se realizó un experimento similar para otra disolución de ensayo (loción para la piel), y se realizó una comparación con una formulación comercial (loción para la piel). En ambos casos se encontró un incremento en el contenido de agua del estrato córneo; sin embargo, la TEWL tendió a elevarse cuando se usó la disolución de ensayo (la loción para la piel). La loción para la piel usada como la disolución de ensayo tiene la siguiente composición.

[Tabla 8]

Componentes	Cantidad de componentes (% en peso)
1 Monofosfato de adenosina	1,0
2 1,3-butilenglicol	2,0
3 Glicerina concentrada	2,0
4 Polioxietilen sorbitán (20 E.O.) de ácido monolaurico	1,0
5 Etanol	5,0
6 Mezcla de aceites esenciales* ¹	0,05
7 Conservantes	Cantidad adecuada
8 Ajustador del pH	Cantidad adecuada
9 Agua purificada	Resto

*1 Se usó la misma mezcla de aceites esenciales como en la Tabla 7.

Ejemplos de formulación

A continuación se muestran ejemplos de formulación de la composición aplicada externamente de la presente invención. Sin embargo, la presente invención no está limitada a esos ejemplos. Las lociones, emulsiones y sueros se pueden formular, mediante métodos convencionales, en base a las composiciones enunciadas en los ejemplos de formulación. Obsérvese que la cantidad total de cada ejemplo de formulación se expresa como 100% en peso.

[Tabla 9]

Loción

Componentes	Cantidad de componentes (% en peso)
1 5'-monofosfato de adenosina disódico	2,0
2 1,3-butilenglicol	2,0
3 Glicerina concentrada	2,0
4 Polyoxietilen sorbitán de ácido monolaurico	1,0
5 Etanol	5,0
6 Aceite de anís estrellado	0,02
7 Conservantes	Cantidad adecuada
8 Ajustador del pH	Cantidad adecuada
9 Agua purificada	Resto

ES 2 671 040 T3

[Tabla 10]

Emulsión		
Componentes	Cantidad de componentes (% en peso)	
1	Ácido de adenosin 3',5'-fosfórico cíclico	0,5
2	Decaglicerilo de ácido monoesteárico	2,0
3	Glicerilo de ácido monoesteárico	1,0
4	Ácido esteárico	3,0
5	Alcohol behenílico	2,0
6	Glicerilo de ácido tri-2-etilhexano	5,0
7	Escualano	2,0
8	Decametilciclopentasiloxano	1,0
9	dl- α -tocoferol del ácido acético	0,1
10	Glicerina concentrada	2,0
11	1,3-butilenglicol	3,0
12	Copolímero alquílico de ácido acrílico-ácido metacrílico	0,1
13	Mezcla de aceites esenciales* ¹	0,1
14	Conservantes	Cantidad adecuada
15	Ajustador del pH	Cantidad adecuada
16	Agua purificada	Resto

*1 Se usó la misma mezcla de aceites esenciales como en la Tabla 7.

[Tabla 11]

Suero		
Componentes	Cantidad de componentes (% en peso)	
1	Trifosfato de adenosina disódico	1,0
2	Dipropilenglicol	3,0
3	Glicerina concentrada	2,0
4	Hialuronato sódico	0,1
5	Copolímero de polioxietileno-metilpolisiloxano	0,5
6	Copolímero de metoxietileno-anhídrido maleico	0,2
7	Etanol	3,0
8	Aceite de <i>Lavandula hybrida</i>	0,05
9	Conservantes	Cantidad adecuada
10	Ajustador del pH	Cantidad adecuada
11	Agua purificada	Resto

Breve descripción de los dibujos

- [FIG. 1a] La FIG. 1a es una gráfica que muestra los efectos de un aceite esencial (aceite de anís estrellado) y AMP sobre la cantidad de IGF-1 en la piel (en la figura, # indica $P < 0,05$).
- 5 [FIG. 1a] La FIG. 1b es una gráfica que muestra los efectos de un aceite esencial (aceite de pino silvestre) y AMP sobre la cantidad de IGF-1 en la piel (en la figura, # indica $P < 0,05$).
- [FIG. 1c] La FIG. 1c es una gráfica que muestra los efectos de un aceite esencial (aceite de *Lavandula hybrida*) y AMP sobre la cantidad de IGF-1 en la piel (no parte de la invención reivindicada).
- [FIG. 2] La FIG. 2 es una gráfica que muestra los efectos elevadores de la vainillilamida del ácido nonanoico y de AMP sobre la cantidad de IGF-1 en la piel (no parte de la invención reivindicada).
- 10 [FIG. 3a] La FIG. 3a es una gráfica que muestra un cambio en el contenido de agua del estrato córneo en el Ejemplo 4 Experimental (en la figura, # indica $P < 0,05$).
- [FIG. 3a] La FIG. 3b es una gráfica que muestra un cambio en la pérdida de agua transepidérmica en el Ejemplo 4 Experimental (en la figura, # indica $P < 0,05$).
- 15 [FIG. 3c] La FIG. 3c es una gráfica que muestra un cambio en la flexibilidad de la piel en el Ejemplo 4 Experimental (en la figura, # indica $P < 0,05$).
- [FIG. 3d] La FIG. 3d es una gráfica que muestra un cambio en la elasticidad de la piel en el Ejemplo 4 Experimental (en la figura, # indica $P < 0,05$).
- [FIG. 3e] La FIG. 3e es una foto que muestra un cambio en la finura de la textura de la piel en el Ejemplo 4 Experimental.
- 20 [FIG. 4a] La FIG. 4a es una gráfica que muestra un cambio en el contenido de agua del estrato córneo en el Ejemplo 5 Experimental (en la figura, # indica $P < 0,05$).
- [FIG. 4b] La FIG. 4b es una gráfica que muestra un cambio en la pérdida de agua transepidérmica en el Ejemplo 5 Experimental (en la figura, # indica $P < 0,05$).
- 25 [FIG. 4c] La FIG. 4c muestra fotos agrandadas del talón después de la octava semana de aplicación y de no aplicación de la disolución de ensayo en el Ejemplo 5 Experimental.
- [FIG. 5a] La FIG. 5a es una gráfica que muestra un cambio en el contenido de agua del estrato córneo en el Ejemplo 6 Experimental.
- [FIG. 5b] La FIG. 5b es una gráfica que muestra un cambio en la pérdida de agua transepidérmica en el Ejemplo 6 Experimental (en la figura, # indica $P < 0,05$).
- 30

REIVINDICACIONES

1. Una composición aplicada externamente, que comprende los siguientes Componente (A) y Componente (B),
- (A) es al menos un aceite esencial que incluye al menos un aceite esencial seleccionado del grupo que consiste en aceite de anís estrellado, aceite de hoja de cedro, aceite de romero y aceite de pino silvestre;
- 5 (B) es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en 2'-monofosfato de adenosina, 3'-monofosfato de adenosina, 5'-monofosfato de adenosina (AMP) y 3'5'-monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), y sus sales.
- 10 2. La composición aplicada externamente según la reivindicación 1, en la que el Componente (A) es un aceite esencial que comprende una mezcla de aceite de anís estrellado, aceite de pino silvestre y aceite de *Lavandula hybrida*.
3. La composición aplicada externamente según la reivindicación 1 o 2, en la que el Componente (A) es un aceite esencial que comprende una mezcla de aceite de anís estrellado, aceite de hoja de cedro, aceite de cedro del Atlas, aceite de *Lavandula hybrida*, aceite de lima, aceite de menta piperita, aceite de pino silvestre, aceite de romero y aceite de trementina.
- 15 4. La composición aplicada externamente según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el Componente (B) es 5'-monofosfato de adenosina, o una sal del mismo.
5. La composición aplicada externamente según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el Componente (B) está presente en una cantidad de 0,01 a 20% en peso.
- 20 6. La composición aplicada externamente según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el Componente (A) está presente en una cantidad de 0,0000005 a 1.000 partes en peso por parte en peso de Componente (B).
7. La composición aplicada externamente según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el Componente (A) está presente en una cantidad de 0,00001 a 40% en peso.
- 25 8. La composición aplicada externamente según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la composición está en forma de una composición cosmética, casi-fármaco, o composición farmacéutica.
9. Un método para producir una composición aplicada externamente, que comprende combinar el Componente (A) y Componente (B) como se definen en una de las reivindicaciones 1 a 7.
- 30 10. Uso cosmético de una composición aplicada externamente como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para reducir la pigmentación, incrementar el brillo de la piel, prevenir la matidez de la piel, estimular el recambio de la piel, estimular la retentividad de humedad de la piel, incrementar la flexibilidad de la piel o el antienvjecimiento de la piel.
11. La composición aplicada externamente como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso en el tratamiento de xerosis senil, o en la disminución de cloasma.

FIG. 1a

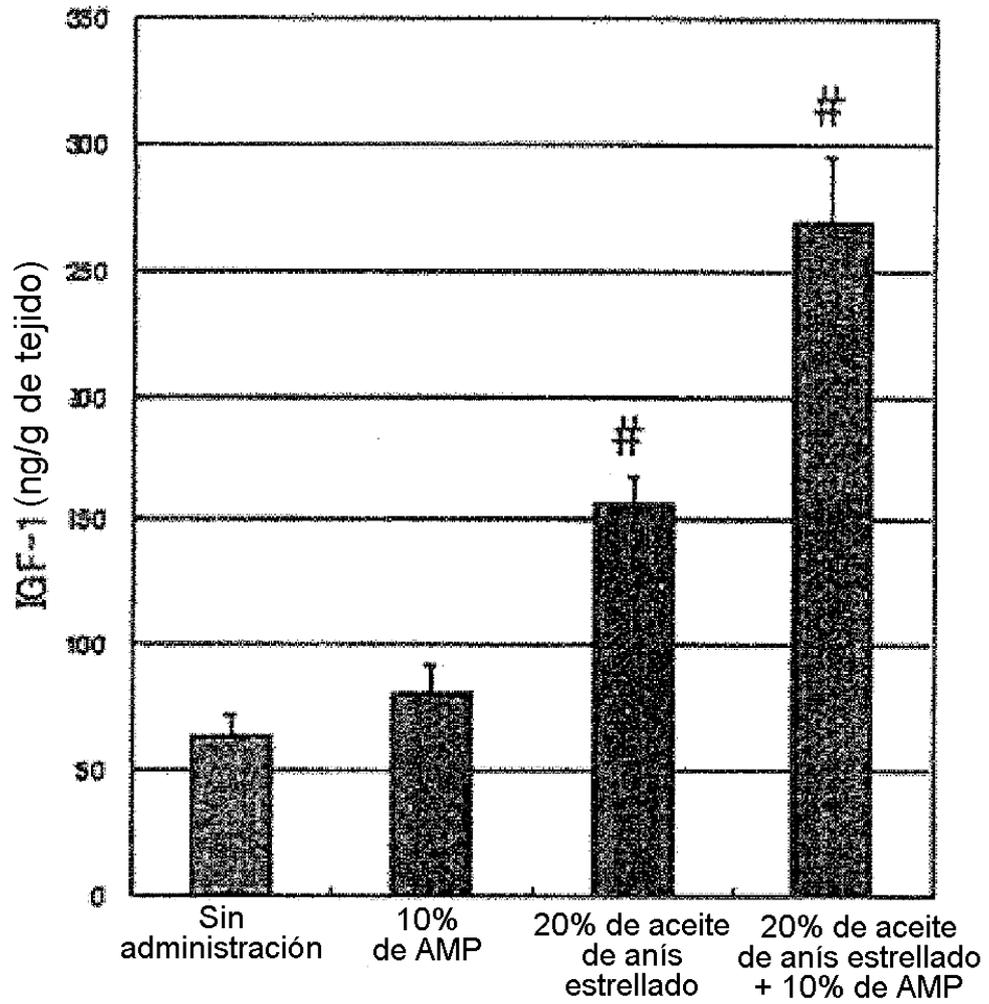


FIG. 1b

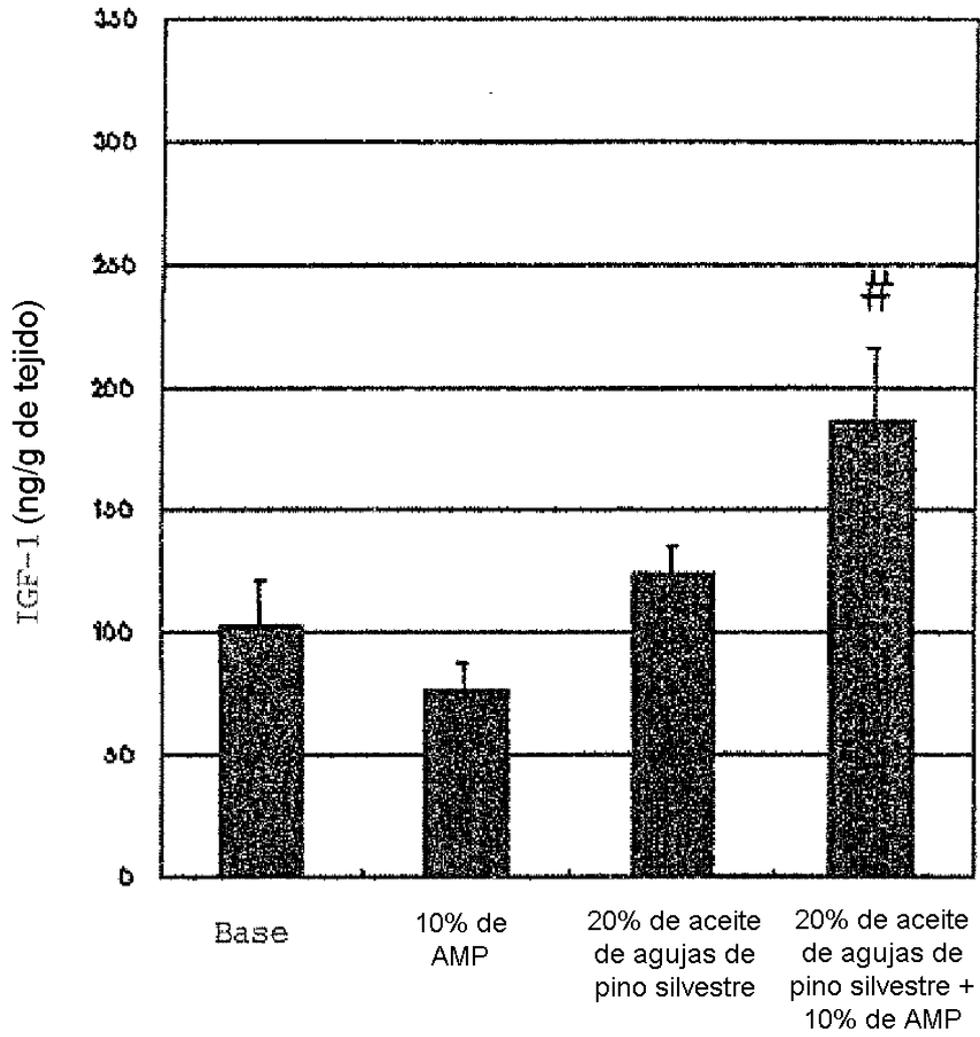


FIG. 1c

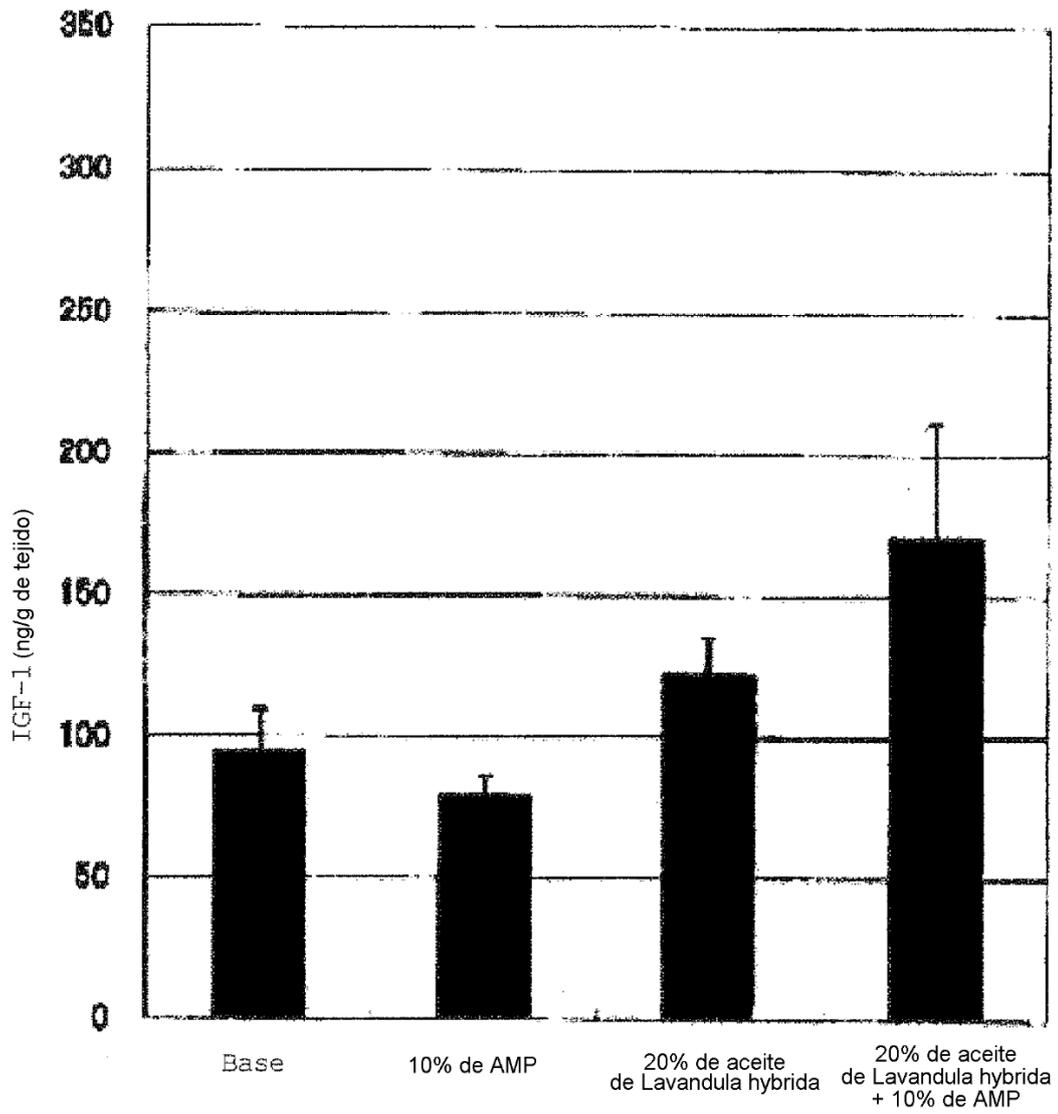


FIG. 2

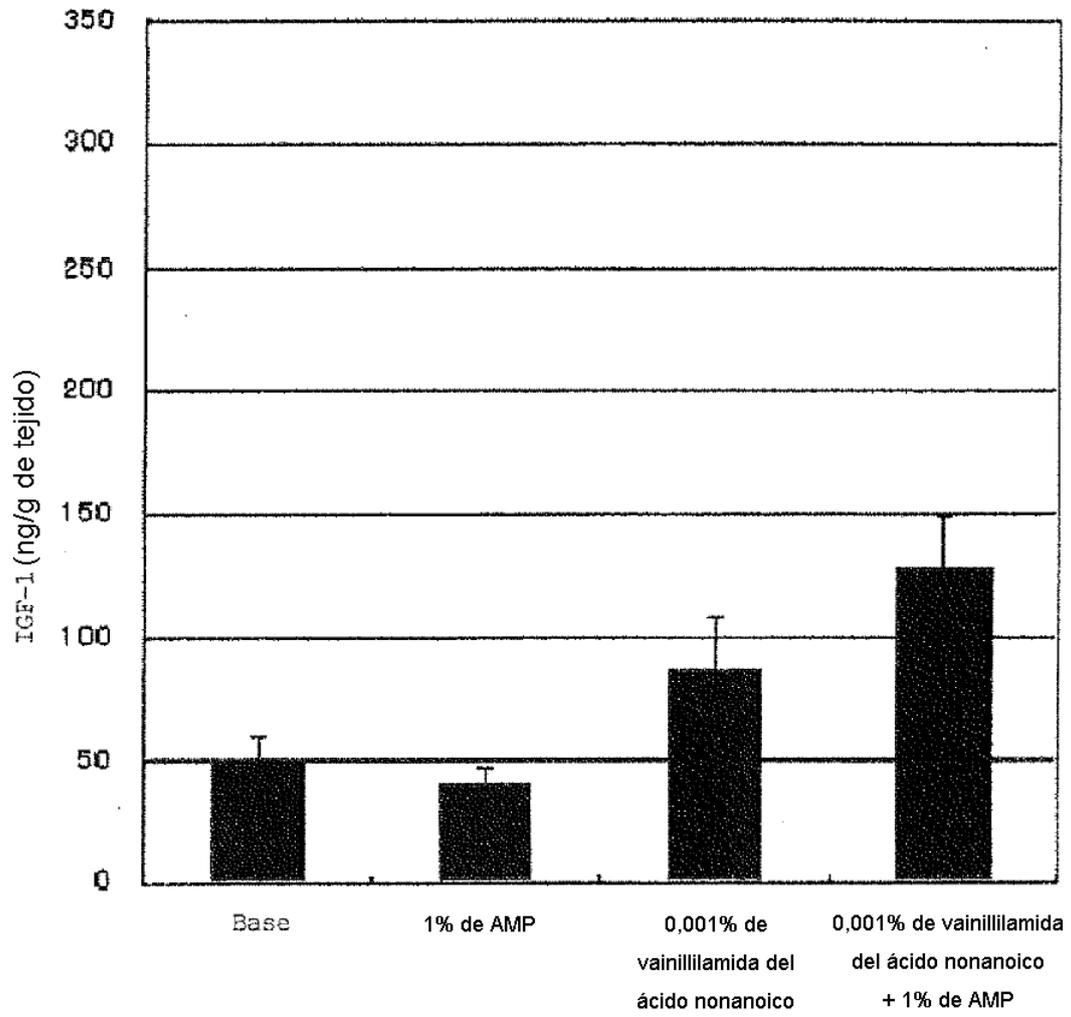


FIG. 3a

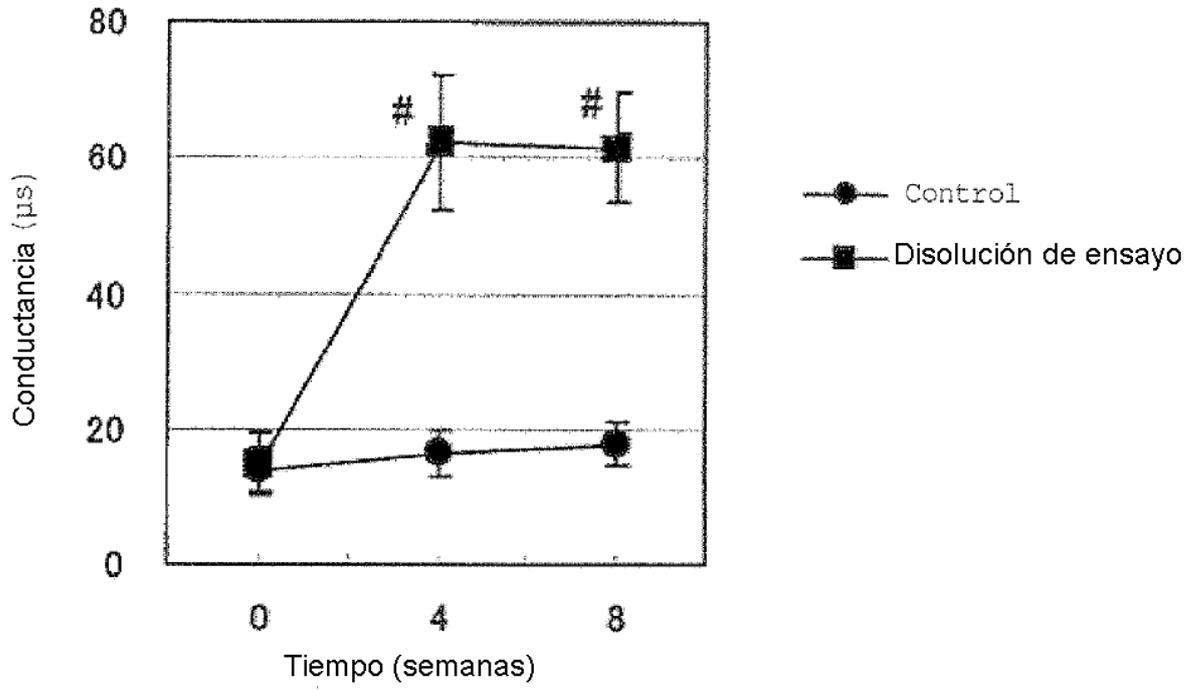


FIG. 3b

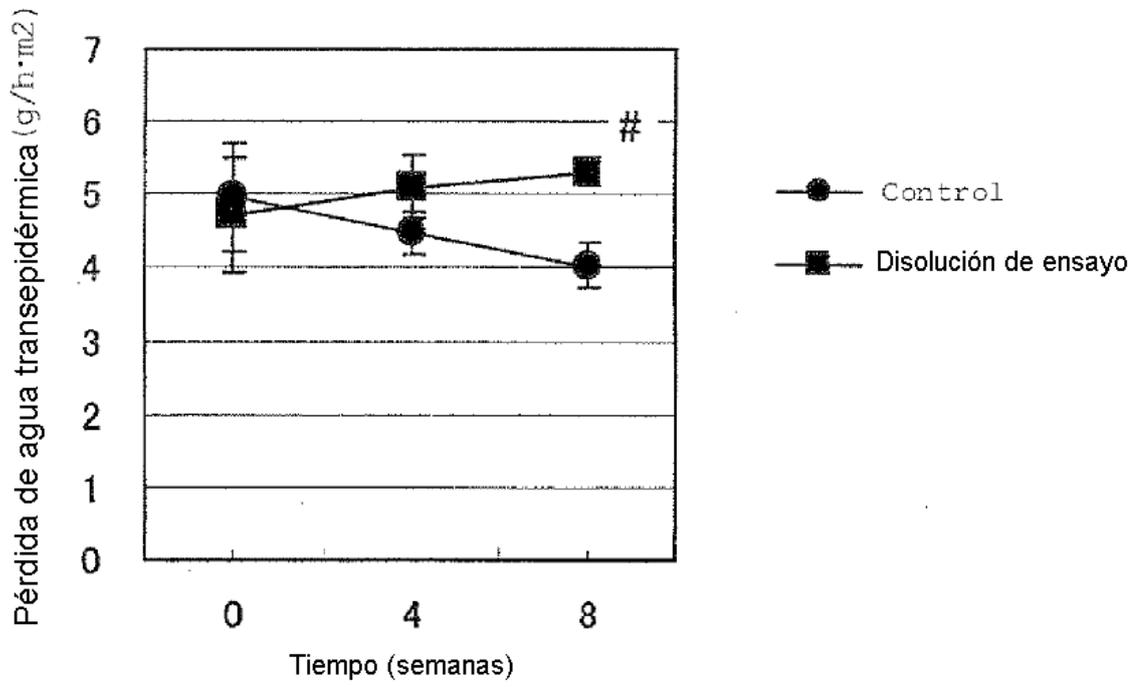


FIG. 3c

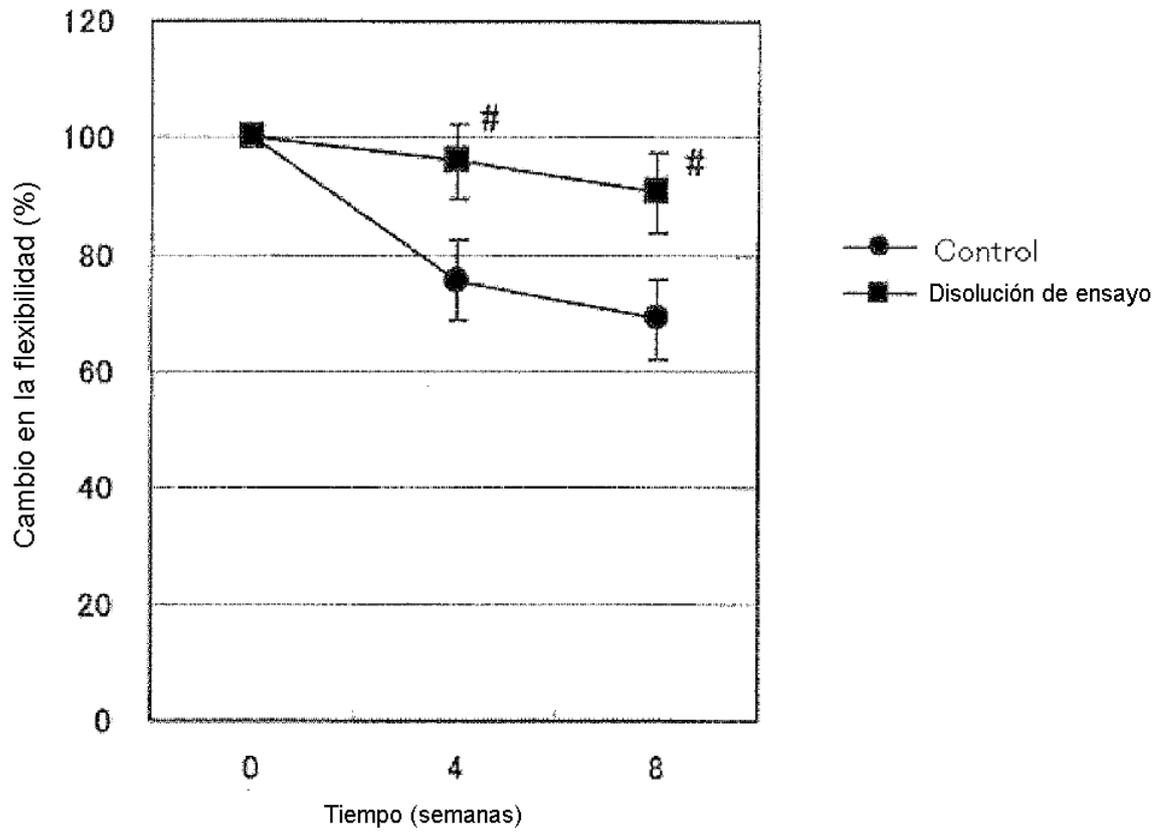


FIG. 3d

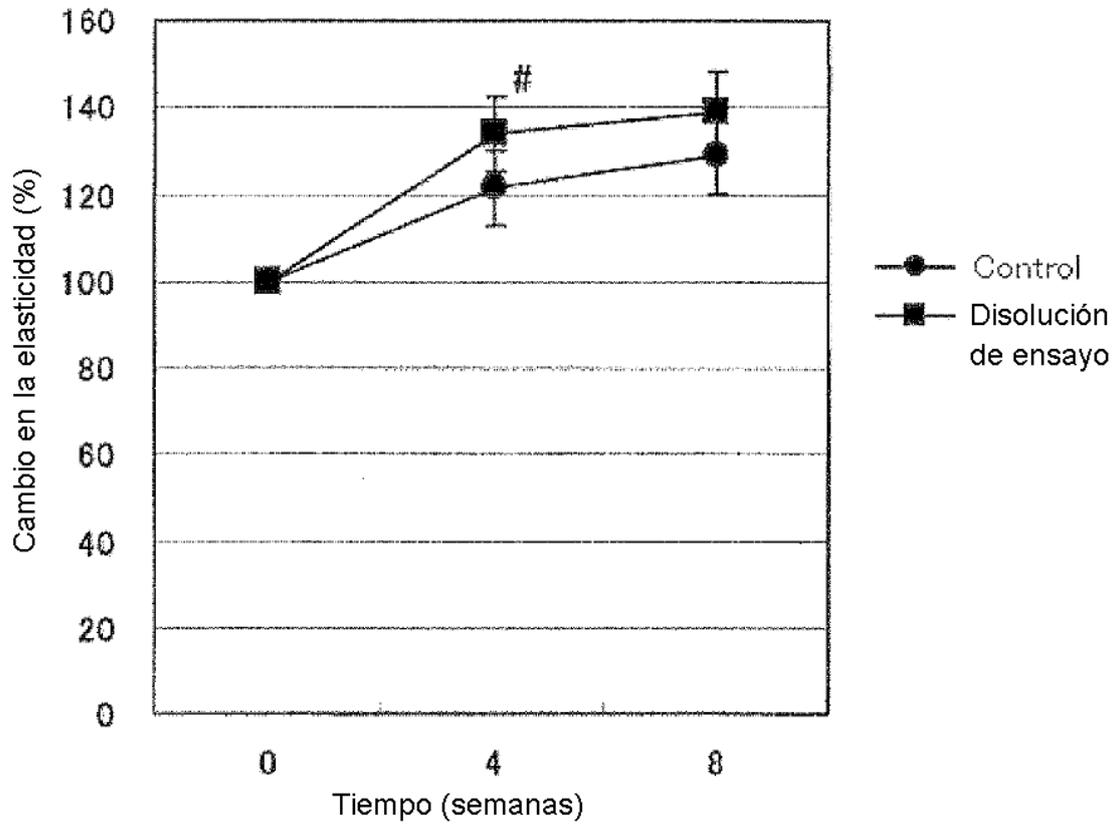


FIG. 3e

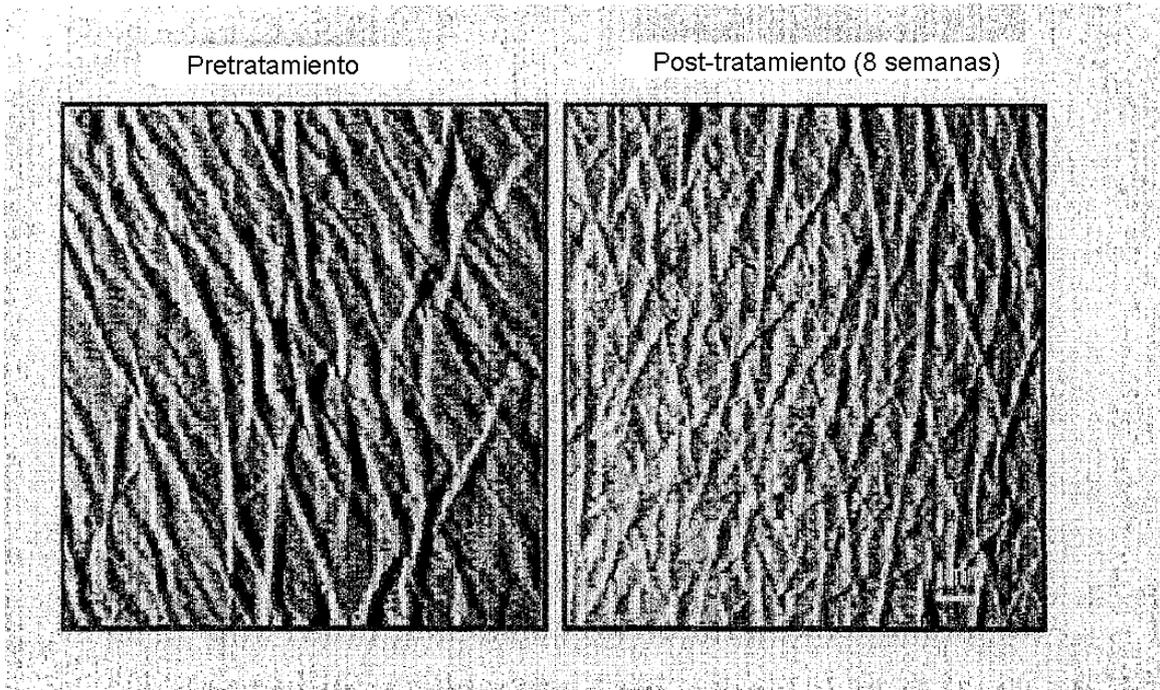


FIG. 4a

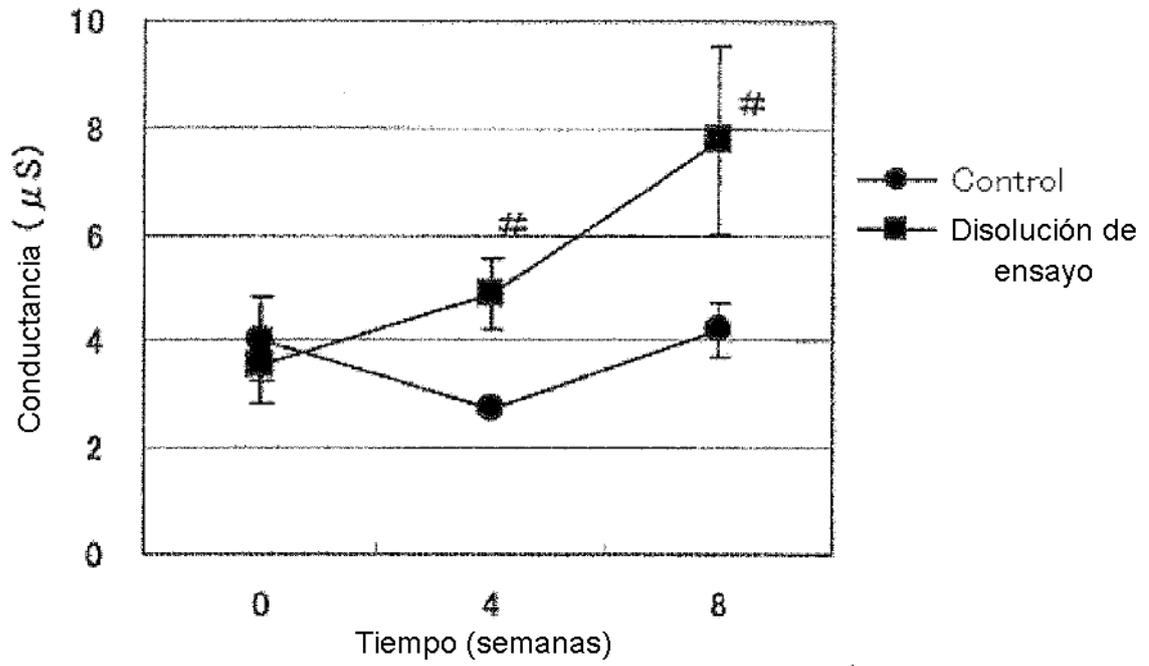


FIG. 4b

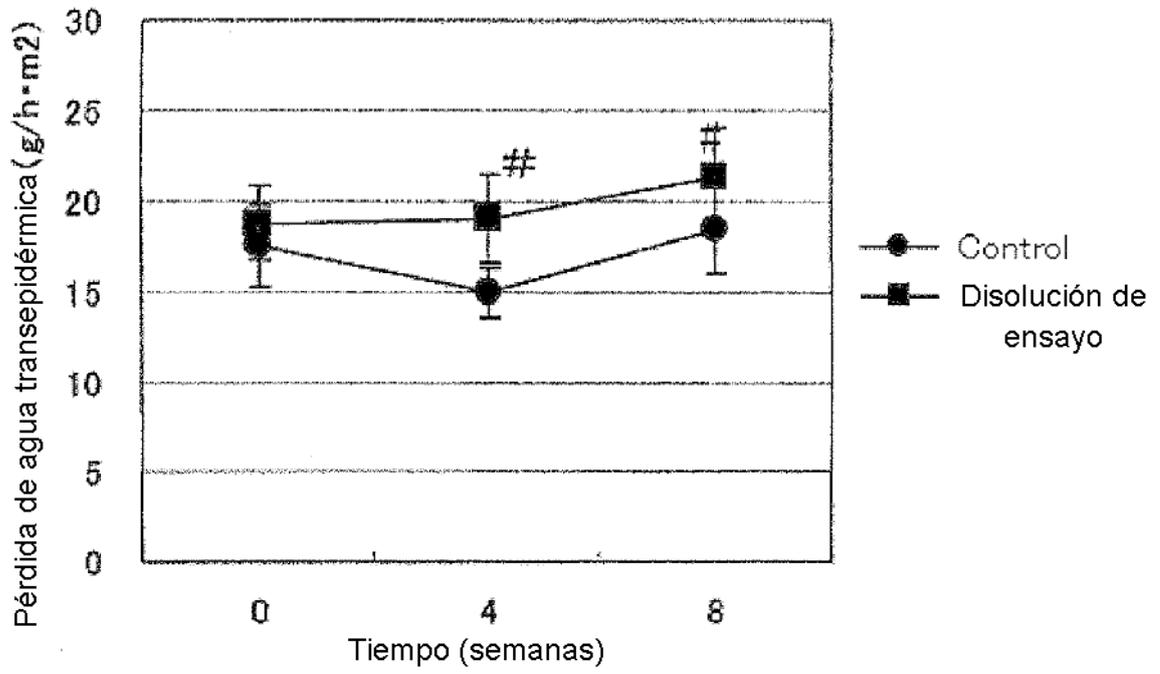
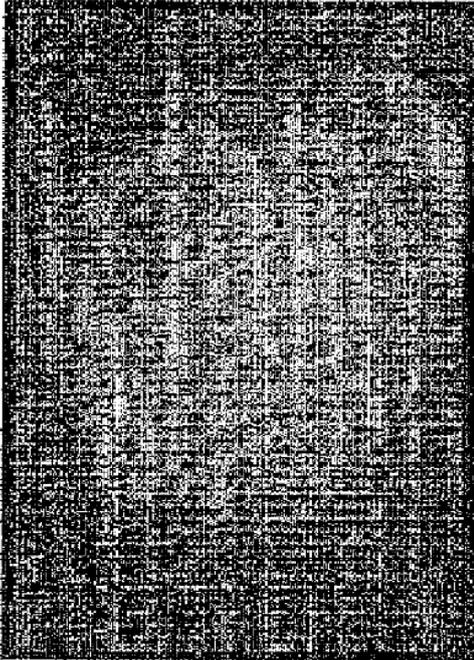


FIG. 4c

Sitio sin aplicación después
de la octava semana
del experimento



Sitio de ensayo de la aplicación
después de la octava
semana del experimento

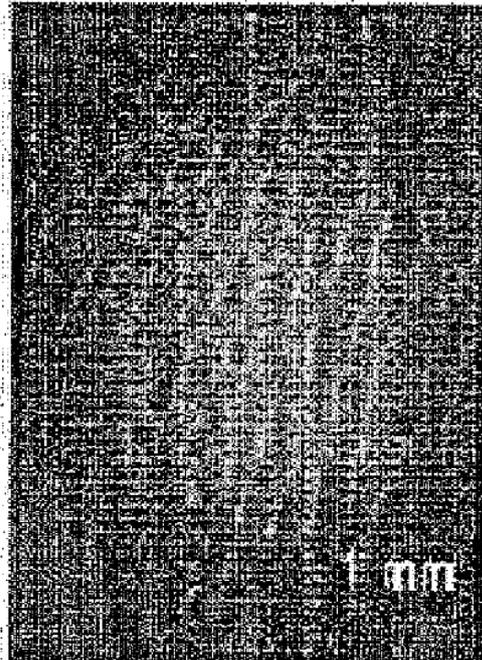


FIG. 5a

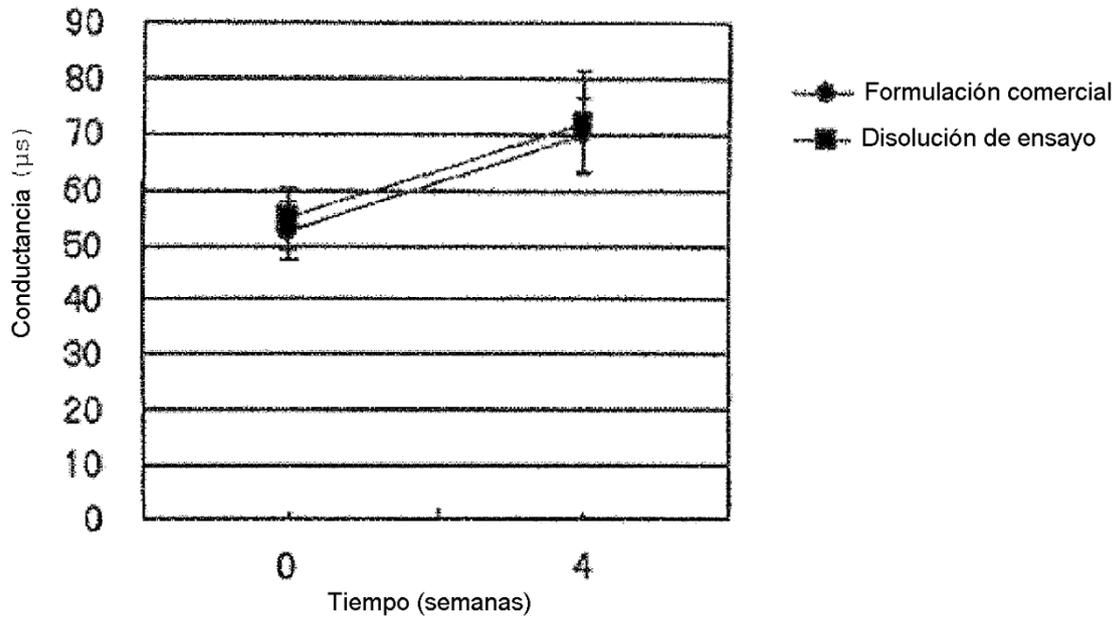


FIG. 5b

