

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 735 991**

51 Int. Cl.:

<b>A23L 33/175</b>	(2006.01)	<b>A61Q 19/08</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/198</b>	(2006.01)	<b>A61K 45/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/44</b>	(2006.01)		
<b>A61P 17/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 17/16</b>	(2006.01)		
<b>A61P 17/18</b>	(2006.01)		
<b>A61P 27/12</b>	(2006.01)		
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 37/08</b>	(2006.01)		
<b>A61Q 19/00</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.03.2010 PCT/JP2010/055842**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2011 WO11040071**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2010 E 10820191 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2019 EP 2484354**

54 Título: **Composición antioxidante**

30 Prioridad:

**29.09.2009 JP 2009224742**

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

**23.12.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TOJO, YOSUKE;  
MIZUMOTO, CHIEKO;  
ASHIDA, YUTAKA y  
MITA, MASASHI**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 735 991 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 antioxidante

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere al uso no terapéutico y terapéutico de ácido D-aspartico, un éster del mismo o una sal del mismo, como un antioxidante.

**Antecedentes de la invención**

10 Las especies reactivas del oxígeno (ERO) oxidan de forma no selectiva sustancias biológicas bioactivas como ácidos nucleicos, proteínas y lípidos, provocando daños en la función de un cuerpo vivo o una estructura de un órgano y un tejido. Se sabe que las ERO son una causa de enfermedades cutáneas tales como cáncer de piel, alergia cutánea, inflamación de la piel y dermatosis fotosensible (Documento No de Patente 1). También se sabe que, con un efecto en la epidermis, provocan afecciones cutáneas tales como arrugas finas, piel áspera, piel seca y similares.

El Documento de Patente 1 describe una composición blanqueadora de la piel para inhibir la melanogénesis sin citotoxicidad, en la que se utiliza D-aspartato como ingrediente activo.

15 El Documento de Patente 2 describe un método para aumentar la tasa de crecimiento, la eficiencia alimentaria y/o para disminuir la cantidad de grasa corporal de un animal, incluyendo un ser humano, en el que se utiliza ácido N-metil-D-aspartico, ácido N-metil-L-aspartico o una mezcla de los mismos como ingrediente activo.

El Documento de Patente 3 describe una composición líquida antioxidante prevista para ser utilizada como una bebida rehidratante, en la que se utiliza una sal de magnesio de ácido D-aspartico o de ácido L-aspartico como un neutralizador de amoníaco.

**20 Documentos del estado anterior de la técnica**

Documento No de Patente

Documento No de Patente 1: Bickers, D. R. y Athar, M., J., Invest. Dermatolog., 126:2565 (2006).

Documentos de Patente

Documento de Patente 1: Publicación de Solicitud de Patente Coreana N° KR 2008-0071782 A.

25 Documento de Patente 2: Publicación de Solicitud de Patente Internacional N° WO 95/03793 A1.

Documento de Patente 3: Publicación de Solicitud de Patente Internacional N° WO 94/15488 A2.

**Descripción detallada de la invención**

Problema que ha de ser resuelto mediante la invención

30 Convencionalmente, como composición antioxidante para un producto cosmético y para un producto farmacéutico se ha utilizado ácido ascórbico (vitamina C),  $\alpha$ (alfa)-tocoferol (vitamina E) o similares. Sin embargo, la estabilidad no es suficiente y, por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar una composición antioxidante estable y segura que pueda ser utilizada de forma rutinaria. La invención está definida por las reivindicaciones.

Medios para resolver el problema

35 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un uso no terapéutico de ácido D-aspartico, un éster del mismo o una sal del mismo, como un antioxidante.

El antioxidante utilizado de acuerdo con el primer aspecto puede ser empleado para mejorar una afección cutánea producida por especies reactivas del oxígeno, seleccionándose la afección cutánea entre el grupo consistente en arrugas finas, piel áspera y piel seca.

40 El antioxidante utilizado de acuerdo con el primer aspecto puede estar en forma de una preparación de uso externo para la piel.

El antioxidante utilizado de acuerdo con el primer aspecto puede estar en forma de un alimento.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a ácido D-aspartico, un éster del mismo o una sal del mismo, para utilizarlos como un antioxidante en un método para mejorar una afección cutánea producida por especies reactivas del oxígeno.

45 La afección cutánea mejorada mediante el antioxidante utilizado de acuerdo con el segundo aspecto se selecciona

entre el grupo consistente en cáncer de piel, alergia cutánea, inflamación de la piel y dermatosis fotosensible.

El antioxidante utilizado de acuerdo con el segundo aspecto puede estar en forma de una preparación de uso externo para la piel.

El antioxidante utilizado de acuerdo con el segundo aspecto puede estar en forma de una composición alimenticia.

5 Tal como se utiliza en la presente descripción, el término "sal" de ácido D-aspártico indica cualquier sal incluyendo una sal metálica y una sal de amina y similares, siempre que no resulte afectado el efecto antioxidante del ácido D-aspártico. La sal metálica puede comprender una sal de metal alcalino, una sal de metal alcalinotérreo y similares. La sal de amina puede comprender una sal de trietilamina, una sal de bencilamina y similares.

10 Tal como se utiliza en la presente descripción, el término "derivados" de ácido D-aspártico indica una molécula de ácido D-aspártico que está unida de forma covalente a cualquier grupo atómico a través de su grupo amino, grupo carboxilo, o cadena lateral, siempre que no resulte afectado el efecto antioxidante del ácido D-aspártico. El grupo atómico comprende, pero no se limita a, un grupo protector, tal como un grupo N-fenilacetilo, y un grupo 4,4'-dimetoxitritilo (DMT), un biopolímero, tal como una proteína, un péptido, un lípido y un ácido nucleico; un polímero sintético, tal como un poliestireno, un polietileno, un polivinilo y un poliéster; y un grupo funcional tal como un grupo éster. El grupo éster puede comprender, por ejemplo, un éster alifático, tal como éster metílico y éster etílico, y un éster aromático.

20 Un aminoácido tiene isómeros ópticos que están en la forma L y en la forma D. Una proteína natural tiene L-aminoácidos unidos mediante enlaces peptídicos y solo se emplean L-aminoácidos, excluyendo algunas excepciones tales como una pared celular bacteriana. Por lo tanto, se ha considerado que en un mamífero, incluyendo un humano, solo están presente L-aminoácidos y únicamente se utilizan L-aminoácidos (Kinouchi, T. et al., TANPAKUSHITSU KAKUSAN KOSO (PROTEIN, NUCLEIC ACID AND ENZYME), 50: 453-460 (2005), Lehninger Principles of Biochemistry [Vol. 1] 2ª edición, pp. 132-147 (1993), traducción del idioma japonés, Hirokawa Shoten Ltd., Harper's Biochemistry, versión original, 22 edición, pp. 21-30 (1991), traducción del idioma japonés Maruzen Co., Ltd.). Por consiguiente, en la mayoría de los casos, durante mucho tiempo académica e industrialmente como aminoácidos solo se han utilizado L-aminoácidos.

30 Algunos casos excepcionales en los que se emplea un D-aminoácido son, por ejemplo, un caso de uso de una materia prima para un antibiótico producido por un microorganismo, y un caso de un aditivo alimenticio que emplea un D-aminoácido en una mezcla de DL-aminoácido con el fin de reducir el coste de fraccionar solo un L-aminoácido de una mezcla de L-aminoácidos y D-aminoácidos, que se obtienen en cantidades equimolares mediante la síntesis de los aminoácidos. No obstante, no ha habido ningún caso en el que se haya utilizado únicamente D-aminoácido industrialmente como una sustancia bioactiva.

Se ha comprobado que el ácido D-aspártico está localizado en los testículos o en el cuerpo pineal, y se sabe que interviene en el control de la secreción hormonal (Publicación de Patente Japonesa No Examinada N° 2005-3558). Sin embargo, la actividad fisiológica del ácido D-aspártico en la piel no se ha dilucidado claramente.

35 Tal como se muestra en los siguientes Ejemplos, hasta ahora no se ha sabido que el ácido D-aspártico puede suprimir daños por oxidación. Por lo tanto, el uso de ácido D-aspártico tal como se describe aquí es una invención novedosa.

40 Recientemente se ha informado de que unos ratones ddY pudieron ingerir libremente una solución acuosa 10 mM de un D-aminoácido durante dos semanas y después se examinaron en cuanto a la concentración de D-aminoácido en cada órgano, que era de 3 a 1.000 pmol por glándula en el cuerpo pineal y de 2 a 500 nmol por gramo húmedo en el tejido cerebral (Morikawa, A. et al., Amino Acids, 32:13-20 (2007)). Sobre esta base, el límite inferior para la cantidad de ingesta diaria de ácido D-aspártico contenido en una composición descrita en la presente memoria se calcula tal como se describe más abajo.

45 El ácido D-aspártico tiene un efecto en la supresión de daños por oxidación en fibroblastos humanos cultivados en concentraciones de 0,1  $\mu$ M (micromolar) a 10  $\mu$ M (micromolar), tal como se muestra en los siguientes ejemplos. Por lo tanto, la cantidad de ácido D-aspártico contenido en un agente para mejorar afecciones cutáneas, una preparación de uso externo para la piel y una composición alimenticia puede consistir en cualquier contenido, siempre que el ácido D-aspártico en el intervalo de concentraciones arriba indicado se distribuya en fibroblastos en un tejido cutáneo de un organismo vivo. Cuando la composición consiste en una preparación de uso externo, el contenido de ácido D-aspártico puede ser de un 0,000015% en peso a un 50% en peso, o hasta la concentración en peso máxima que se pueda formular, en la composición total. Específicamente, cuando la composición consiste en una preparación de uso externo, el contenido de ácido D-aspártico es preferiblemente de un 0,00003% en peso a un 30% en peso, y de forma totalmente preferible de un 0,0003% en peso a un 3% en peso. Cuando la composición consiste en un agente de uso interno, el contenido de ácido D-aspártico puede ser de un 0,00001% en peso a un 100% en peso. Cuando la composición consiste en un agente de uso interno, el contenido de ácido D-aspártico es preferiblemente de un 0,00002% en peso a un 80% en peso y de forma totalmente preferible de un 0,0002% en peso a un 60% en peso. Además, el límite inferior de una cantidad de ingesta diaria de ácido D-aspártico contenido en la composición puede ser de 0,01 ng, preferiblemente de 0,1 ng y más preferiblemente de 1 ng por 1 kg de peso corporal.

La composición descrita en la presente memoria también puede comprender, además del cuerpo simple de ácido D-aspártico, una sal de ácido D-aspártico o un éster capaz de liberar ácido D-aspártico mediante una enzima metabolizadora de fármacos y similares *in vivo*, uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables, siempre que no resulte afectado el efecto antioxidante del ácido D-aspártico en los daños por oxidación. Dicho aditivo comprende, pero no se limita a, un diluyente y una carga, un ligante y un adhesivo, un lubricante, un agente deslizando, un plastificante, un desintegrante, un disolvente portador, un amortiguador, un colorante, un agente saborizante, un edulcorante, un conservante y un estabilizador, un adsorbente, así como otros aditivos farmacéuticos conocidos por los expertos.

La composición se puede preparar utilizando únicamente, como ingrediente activo, ácido D-aspártico, una sal de ácido D-aspártico o un éster capaz de liberar ácido D-aspártico mediante una enzima metabolizadora de fármacos y similares *in vivo*. No obstante, dentro del intervalo en el que no resulta afectado el efecto en los daños por oxidación, se puede formular apropiadamente con otros componentes utilizados para una preparación de uso externo para la piel, como cosméticos que incluyen productos parafarmacéuticos y productos farmacéuticos, en caso necesario. Algunos ejemplos de otros ingredientes (es decir, ingredientes formulados opcionalmente) comprenden un aceite, un agente tensioactivo, un polvo, un colorante, agua, alcoholes, un agente espesante, un agente quelante, siliconas, un antioxidante, un agente absorbente de UV, un agente humectante, un agente saborizante, diversos ingredientes farmacéuticamente activos, un conservante, un agente regulador del pH y un agente neutralizante.

Una forma farmacéutica de la composición utilizada para suprimir y/o mejorar afecciones cutáneas (designada en adelante como un "agente para mejorar afecciones cutáneas") puede ser cualquiera comúnmente utilizada para una composición parafarmacéutica y una composición farmacéutica, incluyendo una preparación de uso externo para la piel como una pomada, una crema, una emulsión, una loción, una compresa, gel y un parche; y una preparación oral tal como un polvo, gránulos, una cápsula blanda, y un comprimido; una preparación nasal tal como un espray nasal; y una solución inyectable.

Una forma farmacéutica de la preparación de uso externo para la piel no está específicamente limitada, siempre que se utilice convencionalmente para una preparación de uso externo para la piel, y comprende una pomada, una crema, una emulsión, una loción, una compresa, un gel y un parche.

La composición alimenticia descrita en la presente memoria también puede comprender, además de ácido D-aspártico, una sal de ácido D-aspártico o un éster capaz de liberar ácido D-aspártico mediante una enzima metabolizadora de fármacos y similares *in vivo*, un agente saborizante, un colorante, un conservante y otros componentes que pueden ser utilizados para un producto alimenticio, siempre que no resulte afectado el efecto del ácido D-aspártico en los daños por oxidación.

La composición alimenticia puede ser cualquiera empleada convencionalmente como una composición alimenticia, incluyendo, de forma no exclusiva, un caramelo, una galleta, pasta de judías, una salsa vinagreta, una mayonesa, un pan francés, una salsa de soja, yogur, condimento en polvo seco para arroz, salsa de condimento/salsa para *natto* (semilla de soja fermentada japonesa), *natto*, vinagre negro no refinado.

Se sabe que las ERO no solo causan afecciones enfermedades cutáneas, sino también catarata. Se cree que no solo alteran la constitución de lípidos mediante la producción de peróxidos de lípido para ácidos grasos poliinsaturados dentro de la lente del cristalino a través de la reducción de peróxido de hidrógeno y reacciones en cadena de radicales libres, sino que también afectan a la función de la membrana mediante la desnaturalización de proteínas causando finalmente la opacidad de la lente. ("SUIHOTAI SONO SEIKAGAKUTEKI KIKO (BIOCHEMICAL MECHANISM OF CRYSTALLINE LENS)", pp. 318-323, por Maesato Takami e Iwata Shuzo, editado por Iwata Shuzo, publicado por Medical-Aoi Publications, Inc., Tokio (1986)). De acuerdo con los descubrimientos arriba indicados y los Ejemplos descritos más abajo, el ácido D-aspártico que tiene una actividad antioxidante es eficaz para la profilaxis o el tratamiento de la catarata.

#### 45 **Breve descripción de los dibujos**

La FIGURA 1 es un gráfico que muestra el efecto de la carnosina en daños por oxidación inducidos por peróxido de hidrógeno en fibroblastos de la piel humanos normales.

La FIGURA 2 es un gráfico que muestra el efecto del ácido L-aspártico en daños por oxidación inducidos por peróxido de hidrógeno en fibroblastos de la piel humanos normales.

50 La FIGURA 3 es un gráfico que muestra el efecto del ácido D-aspártico en daños por oxidación inducidos por peróxido de hidrógeno en fibroblastos de la piel humanos normales.

La FIGURA 4 es un gráfico que muestra el efecto de la carnosina en daños por oxidación por AAPH en fibroblastos de la piel humanos normales.

55 La FIGURA 5 es un gráfico que muestra el efecto de los ácidos L-aspártico y D-aspártico en daños por oxidación inducidos por AAPH en fibroblastos de la piel humanos normales.

## Descripción de realizaciones

Los ejemplos de la presente invención descritos más abajo solo tienen la finalidad de ejemplificar la invención más que de limitar el alcance técnico de la misma.

### Ejemplo 1

#### 5 Experimento para evaluar el efecto antioxidante

##### 1. Objeto

Las ERO comprenden especies reactivas del oxígeno en el sentido estricto, incluyendo anión superóxido, radical hidroxilo, hidroperóxido y óxido singlete, y especies reactivas del oxígeno en el sentido amplio, incluyendo un radical alcoxi, radical hidroperoxilo, un radical peroxilo, hidroperóxido, y un complejo de metal de transición-oxígeno y similares. Entre las ERO, el radical hidroxilo tiene la actividad oxidante más potente, pero tiene una vida útil muy corta. Como tal, oxida de forma no selectiva componentes corporales tales como ácidos nucleicos, proteínas, y lípidos que están presentes cerca de su lugar de generación. Sin embargo, el radical peroxilo tiene una actividad oxidante débil, pero es relativamente estable. Como tal, se puede difundir y provocar daños en la membrana celular a través de reacciones en cadena de radicales libres de ácidos grasos poliinsaturados. Ahora bien, un radical hidroxilo genera un radical peroxilo, pero a partir de un radical peroxilo no se genera ningún radical hidroxilo. Dado que el mecanismo de funcionamiento es diferente entre un radical hidroxilo y un radical peroxilo, un antioxidante eficaz también puede ser diferente para cada uno de ellos. Por estas razones, en los presentes ejemplos se evaluó un efecto antioxidante tanto para peróxido de hidrógeno como para sal de diclorhidrato de 2,2'-azobis (2-aminopropano) (designado más abajo como "AAPH"), que son los ejemplos representativos de un compuesto que puede generar un radical hidroxilo y un radical peroxilo, respectivamente. Como control positivo se utilizó carnosina, que tiene una actividad antioxidante conocida.

##### 2. Materiales y métodos

###### 2-1. Células

Para evaluar un efecto antioxidante sobre el peróxido de hidrógeno, en una placa de 24 pocillos se inocularon fibroblastos de la piel neonatales humanos (nombre comercial: Cryo NHDF-Neo, fabricado por Sankyo Junyaku Co., Ltd.) de modo que hubiera  $1 \times 10^5$  células por pocillo. Después, las células se cultivaron durante cuatro horas en un medio para cultivo celular (nombre comercial: D-MEM (1 g/l glucosa), fabricado por Wako Pure Chemical Industries) complementado con un 10% de suero bovino fetal (designado más abajo como "medio estándar") en una atmósfera de un 5% de CO<sub>2</sub> y vapor de agua saturado a 37 °C (grados Celsius). Para evaluar un efecto antioxidante sobre el AAPH, el medio estándar se complementó con antibióticos (penicilina, estreptomycin y anfotericina B) y las células se cultivaron durante un día.

###### 2-2. Medio para evaluar el efecto antioxidante

Posteriormente, el medio de cultivo se cambió a un medio para cultivo celular (nombre comercial: D-MEM (1 g/l glucosa), fabricado por Wako Pure Chemical Industries) complementado con un 0,5% de suero bovino fetal (designado más abajo como "medio bajo en suero"), al que se le había añadido un 0,01% o un 0,05% de carnosina, o ácido D-aspártico o L-aspártico 0,1 μM (micromolar) o 10 μM (micromolar), y las células se cultivaron durante dos días bajo una atmósfera de un 5% de CO<sub>2</sub> y humedad saturada a 37 °C (grados Celsius). Para el experimento para evaluar daños por oxidación en AAPH, el medio de cultivo se cambió al medio para cultivo celular al que adicionalmente se le habían añadido 5 ppm o 10 ppm de carnosina, o ácido D-aspártico o L-aspártico 10 μM (micromolar), y las células se cultivaron durante dos días. El medio bajo en suero arriba descrito al que no se le había añadido carnosina ni ácido aspártico se empleó como un control negativo.

###### 2-3. Adición de oxidante

Después de dos días de cultivo se añadió al medio peróxido de hidrógeno 1 mM o 4 mM, o AAPH 50 mM o 100 mM, para evaluar un efecto antioxidante, y el efecto antioxidante se evaluó para carnosina o para ácido aspártico. El medio bajo en suero arriba descrito al que no se le había añadido peróxido de hidrógeno ni AAPH se empleó como un control para evaluar la toxicidad de un antioxidante cuando no se añadía ningún oxidante.

###### 2-4. Cuantificación de los daños por oxidación

Dos horas después de la adición de peróxido de hidrógeno o de AAPH se añadió AlamarBlue (nombre comercial: Biosource, fabricado por Biosource International Inc.) hasta obtener una concentración final de un 10%. Dos o tres horas después se midió la intensidad de fluorescencia del material sobrenadante con una longitud de onda de excitación de 544 nm y una longitud de onda de emisión de 590 nm, de acuerdo con los métodos de Ahmed S. A. et al. (J. Immunol. Method., 170, 211-224 (1994)) y las instrucciones proporcionadas por el fabricante.

### 3. Resultados

#### 3-1. Efecto antioxidante de la carnosina sobre el peróxido de hidrógeno

La Figura 1 muestra los resultados del experimento obtenido mediante el examen del efecto antioxidante de la carnosina sobre el peróxido de hidrógeno en células Cryo NHDF-Neo. Las barras de error para cada condición experimental indican las desviaciones estándar de los valores medidos experimentalmente obtenidos repitiendo el experimento tres veces bajo condiciones idénticas. El asterisco (\*) indica que  $t$  es menor de un 5% según el ensayo de Bonferroni/Dunn.

La relación de células viables para el grupo de control para evaluar la toxicidad del antioxidante sin adición de un oxidante era de un 102% cuando no se añadía carnosina. Cuando la concentración de carnosina era de un 0,01%, dicha relación era de un 100%. Cuando la concentración de carnosina era de un 0,05%, dicha relación era de un 97%. La relación de células viables en el caso de la adición de peróxido de hidrógeno 1 mM era de un 45% cuando no se añadía carnosina. Cuando la concentración de carnosina era de un 0,01%, dicha relación era de un 51%. Cuando la concentración de carnosina era de un 0,05%, dicha relación era de un 53%. La relación de células viables en el caso de la adición de peróxido de hidrógeno 4 mM era de un 14% cuando no se añadía carnosina. Cuando la concentración de carnosina era de un 0,01%, dicha relación era de un 21%. Cuando la concentración de carnosina era de un 0,05%, dicha relación era de un 45%. Por lo tanto, cuando la concentración de peróxido de hidrógeno era 4 mM, se observaba una diferencia significativa en la relación de células viables en el caso en el que se había añadido un 0,05% de carnosina en comparación con la relación sin adición de carnosina. Sobre la base de los resultados arriba indicados, el efecto antioxidante de la carnosina sobre el peróxido de hidrógeno se confirmó en el sistema experimental del presente ejemplo.

#### 3-2. Efecto antioxidante del ácido L-aspártico sobre el peróxido de hidrógeno

La Figura 2 muestra los resultados del experimento obtenido mediante el examen del efecto antioxidante del ácido L-aspártico sobre el peróxido de hidrógeno en células Cryo NHDF-Neo. Las barras de error para cada condición experimental indican las desviaciones estándar de los valores medidos experimentalmente obtenidos repitiendo el experimento tres veces bajo condiciones idénticas.

La relación de células viables para el grupo de control para evaluar la toxicidad de un antioxidante sin adición de un oxidante era de un 93% cuando no se añadía ácido L-aspártico. Cuando la concentración de ácido L-aspártico era 0,1  $\mu$ M (micromolar), dicha relación era de un 88%. Cuando la concentración de ácido L-aspártico era 10  $\mu$ M (micromolar), dicha relación era de un 97%. La relación de células viables en el caso de la adición de peróxido de hidrógeno 1 mM era de un 61% cuando no se añadía ácido L-aspártico. Cuando la concentración de ácido L-aspártico era 0,1  $\mu$ M (micromolar), dicha relación era de un 62%. Cuando la concentración de ácido L-aspártico era 10  $\mu$ M (micromolar), dicha relación era de un 62%. La relación de células viables en el caso de la adición de peróxido de hidrógeno 4 mM era de un 36% cuando no se añadía ácido L-aspártico. Cuando la concentración de ácido L-aspártico era 0,1  $\mu$ M (micromolar), dicha relación era de un 33%. Cuando la concentración de ácido L-aspártico era 10  $\mu$ M (micromolar), dicha relación era de un 32%. Sobre la base de los resultados arriba indicados, no se observó ningún efecto antioxidante estadísticamente significativo del ácido L-aspártico sobre el peróxido de hidrógeno.

#### 3-3. Efecto antioxidante del ácido D-aspártico sobre el peróxido de hidrógeno

La Figura 3 muestra los resultados del experimento obtenido mediante el examen del efecto antioxidante del ácido D-aspártico en daños por oxidación inducidos por peróxido de hidrógeno en células Cryo NHDF-Neo. Las barras de error para cada condición experimental indican las desviaciones estándar de los valores medidos experimentalmente obtenidos repitiendo el experimento tres veces bajo condiciones idénticas. El asterisco (\*) indica que  $p$  es menor de un 5% según el ensayo de Bonferroni/Dunn. El doble asterisco (\*\*) indica que  $p$  es menor de un 1% según el ensayo de Bonferroni/Dunn.

La relación de células viables para el grupo de control para evaluar la toxicidad de un antioxidante sin adición de un oxidante era de un 97% cuando no se añadía ácido D-aspártico. Cuando la concentración de ácido D-aspártico era 0,1  $\mu$ M (micromolar), dicha relación era de un 86%. Cuando la concentración de ácido D-aspártico era 10  $\mu$ M (micromolar), dicha relación era de un 97%. En el caso del peróxido de hidrógeno 1 mM, la relación de células viables era de un 55% cuando no se añadía ácido D-aspártico. Cuando la concentración de ácido D-aspártico era 0,1  $\mu$ M (micromolar), dicha relación era de un 62%. Cuando la concentración de ácido D-aspártico era 10  $\mu$ M (micromolar), dicha relación era de un 63%. En el caso del peróxido de hidrógeno 4 mM, la relación de células viables era de un 22% cuando no se añadía ácido D-aspártico. Cuando la concentración de ácido D-aspártico era 0,1  $\mu$ M (micromolar), dicha relación era de un 29%. Cuando la concentración de ácido D-aspártico era 10  $\mu$ M (micromolar), dicha relación era de un 34%. Por lo tanto, cuando la concentración de peróxido de hidrógeno era 4 mM, se observaba una diferencia significativa en la relación de células viables en el caso en el que se había añadido ácido D-aspártico 0,1  $\mu$ M (micromolar) o 10  $\mu$ M (micromolar) en comparación con la relación sin adición de ácido D-aspártico. Sobre la base de los resultados arriba indicados se observó el efecto antioxidante dependiente de la concentración del ácido D-aspártico sobre el peróxido de hidrógeno.

3-4. Efecto antioxidante de la carnosina en el experimento para evaluar daños por oxidación inducidos por AAPH

La Figura 4 muestra el experimento obtenido mediante el examen del efecto antioxidante de la carnosina en el experimento para evaluar los daños por oxidación inducidos por AAPH en células Cryo NHDF-Neo. Las barras de error para cada condición experimental indican las desviaciones estándar de los valores medidos experimentalmente obtenidos repitiendo el experimento tres veces bajo condiciones idénticas. El doble asterisco (\*\*) indica que p es menor de un 1% según el ensayo de Bonferroni/Dunn.

La relación de células viables para el grupo de control para evaluar la toxicidad de un antioxidante sin adición de un oxidante era de un 100% cuando no se añadía carnosina. Cuando la concentración de carnosina era de 5 ppm, dicha relación era de un 93%. Cuando la concentración de carnosina era de 100 ppm, dicha relación era de un 103%. La relación de células viables en el caso del AAPH 100 mM era de un 31% cuando no se añadía carnosina. Cuando la concentración de carnosina era de 5 ppm, dicha relación era de un 60%. Cuando la concentración de carnosina era de 100 ppm, dicha relación era de un 85%. Cuando el AAPH tenía una concentración 100 mM, se observaba una diferencia significativa en la relación de células viables en el caso en el que se había añadido carnosina en una concentración de 100 ppm en comparación con la relación sin adición de carnosina. Sobre la base de los resultados arriba indicados, el efecto antioxidante de la carnosina sobre el AAPH se confirmó mediante el sistema experimental del presente ejemplo.

3-5. Efecto antioxidante de los ácidos L-aspártico y D-aspártico en un experimento para evaluar daños por oxidación inducidos por AAPH

La Figura 5 muestra el experimento obtenido mediante el examen del efecto antioxidante de los ácidos L-aspártico y D-aspártico en el experimento para evaluar los daños por oxidación inducidos por AAPH en células Cryo NHDF-Neo. Las barras de error para cada condición experimental indican las desviaciones estándar de los valores medidos experimentalmente obtenidos repitiendo el ensayo tres veces bajo condiciones idénticas. El asterisco (\*) indica que p es menor de un 5% según el ensayo de Bonferroni/Dunn. El triple asterisco (\*\*\*) indica que p es menor de un 0,1% según el ensayo de Bonferroni/Dunn.

La relación de células viables para el grupo de control para evaluar la toxicidad de un antioxidante sin adición del oxidante era de un 95% cuando no se añadían los ácidos L-aspártico y D-aspártico. Cuando la concentración de ácido D-aspártico era 10 μM (micromolar), dicha relación era de un 102%. Cuando la concentración de ácido L-aspártico era 10 μM (micromolar), dicha relación era de un 80%. En el caso del AAPH 100 mM, la relación de células viables era de un 51% cuando no se añadían los ácidos L-aspártico y D-aspártico. Cuando la concentración de ácido D-aspártico era 10 μM (micromolar), dicha relación era de un 96%. Cuando la concentración de ácido L-aspártico era 10 μM (micromolar), dicha relación era de un 69%. Cuando el AAPH tenía una concentración 100 mM se observaba una diferencia significativa en la relación de células viables en el caso en el que se habían añadido los ácidos L-aspártico y D-aspártico en una concentración 10 μM (micromolar) en comparación con la relación sin adición de los ácidos L-aspártico y D-aspártico. Sobre la base de los resultados arriba mostrados, se indicó que el ácido D-aspártico tenía un efecto antioxidante más potente sobre el AAPH en comparación con el ácido L-aspártico.

4. Conclusiones

Sobre la base de los resultados experimentales de los Ejemplos arriba descritos, se comprobó que el ácido D-aspártico tiene un efecto antioxidante tanto sobre el peróxido de hidrógeno como sobre el AAPH. Sin embargo, se comprobó que el ácido L-aspártico solo tenía un efecto antioxidante sobre el AAPH. Por lo tanto, se indicó que el ácido D-aspártico es eficaz tanto contra radicales hidroxilo como contra radicales peroxilo, pero el ácido L-aspártico es eficaz únicamente contra radicales peroxilo.

Ejemplo 2

Más abajo se muestran ejemplos de formulación de una composición que comprende ácido D-aspártico, es decir una preparación en emulsión, un parche, un comprimido, una cápsula blanda, un gránulo, una bebida, un caramelo, una galleta, pasta de judías, una salsa vinagreta, una mayonesa, un pan francés, una salsa de soja, yogur, condimento en polvo seco para arroz, condimento/salsa para *natto*, *natto*, vinagre negro no refinado, crema, crema corporal, gel, una mascarilla exfoliante, una compresa húmeda, una emulsión, una loción para la piel, y una preparación en aerosol. En los ejemplos de formulación, el ácido aspártico está en la forma D.

Todos estos ejemplos de formulación son ilustrativos y no tienen la finalidad de limitar la presente invención.

Ejemplo de Formulación 1 (preparación en emulsión)

(Composición)	Contenido (% en peso)
Ácido aspártico	0,42
Alcohol behenílico	0,2
Cetanol	0,5

## ES 2 735 991 T3

(Composición)	Contenido (% en peso)
Éster de ácido monograso de glicerina	1,8
Aceite de ricino hidrogenado POE (60)	1,0
Vaselina blanca	2,0
Parafina líquida	10,0
Miristato de isopropilo	3,0
Metil polisiloxano (6 cs)	1,5
Glicerina concentrada	13,0
Dipropilenglicol	2,0
Polímero de carboxivinilo	0,25
Hialuronato de sodio	0,005
Hidróxido de potasio	Cantidad apropiada
Ácido láctico	Cantidad apropiada
Edetato sódico	Cantidad apropiada
Etilparabeno	Cantidad apropiada
Agua depurada	Resto
100,00	

### Ejemplo de Formulación 2 (compresa)

(Composición)	Contenido (% en peso)
Ácido aspártico	0,3
Ácido poliacrílico	3,0
Poliacrilato de sodio	2,5
Gelatina	0,5
Carboximetil celulosa de sodio	4,0
Alcohol polivinílico	0,3
Glicerina concentrada	14,0
1,3-butilenglicol	12,0
Hidróxido de aluminio	0,1
Edetato sódico	0,03
Metilparabeno	0,1
Agua depurada	Resto
100,00	

### Ejemplo de Formulación 3 (comprimido)

(Composición)	Contenido (mg/comprimido)
Ácido aspártico	360,5
Lactosa	102,4
Carboximetil celulosa de calcio	29,9
Hidroxiopropil celulosa	6,8
Estearato de magnesio	5,2
Celulosa cristalina	10,2
515,0	

## ES 2 735 991 T3

### Ejemplo de Formulación 4 (comprimido)

(Composición)	Contenido (mg/comprimido)
Éster de sacarosa	70
Celulosa cristalina	74
Metil celulosa	36
Glicerina	25
Ácido aspártico	475
N-acetilglucosamina	200
Ácido hialurónico	150
Vitamina E	30
Vitamina B6	20
Vitamina B2	10
Ácido $\alpha$ (alfa)-lipoico	20
Coenzima Q10	40
Ceramida (extracto de <i>konjac</i> )	50
L-prolina	300
	1.500

### Ejemplo de Formulación 5 (cápsula blanda)

(Composición)	Contenido (mg/cápsula)
Aceite de soja comestible	530
Extracto de <i>Eucommia ulmoides</i>	50
Extracto de <i>ginseng</i>	50
Ácido aspártico	100
Jalea real	50
Maca	30
GABA	30
Cera de abejas	60
Gelatina	375
Glicerina	120
Éster de ácido graso de glicerina	105
	1.500

### Ejemplo de Formulación 6 (cápsula blanda)

(Composición)	Contenido (mg/cápsula)
Aceite de germen de arroz integral	659
Ácido aspártico	500
Resveratrol	1
Extracto de germen de loto	100
Elastina	180
ADN	30
Ácido fólico	30
	1.500

## ES 2 735 991 T3

### Ejemplo de Formulación 7 (gránulo)

(Composición)	Contenido (mg/compresa)
Ácido aspártico	400
Vitamina C	100
Isoflavona de soja	250
Lactosa reducida	300
Oligosacárido de soja	36
Eritritol	36
Dextrina	30
Agente saborizante	24
Ácido cítrico	24
	1.200

### Ejemplo de Formulación 8 (bebida)

(Composición)	Contenido (g/60 ml)
Extracto de <i>Eucommia ulmoides</i>	1,6
Extracto de <i>ginseng</i>	1,6
Ácido aspártico	0,25
Jarabe de maltosa reducido	28
Eritritol	8
Ácido cítrico	2
Agente saborizante	1,3
N-acetilglucosamina	1
Hialuronato de sodio	0,5
Vitamina E	0,3
Vitamina B6	0,2
Vitamina B2	0,1
Ácido $\alpha$ (alfa)-lipoico	0,2
Coenzima Q10	1,2
Ceramida (extracto de <i>konjac</i> )	0,4
L-prolina	2
Agua depurada	Restante
	60

### Ejemplo de Formulación 9 (caramelo)

(Composición)	Contenido (% en peso)
Azúcar	50
Jarabe	48
Ácido aspártico	1
Agente saborizante	1
	100

Ejemplo de Formulación 10 (galleta)

(Composición)	Contenido (% en peso)
Harina floja	45,0
Mantequilla	17,5
Azúcar granulado	20,0
Ácido aspártico	4,0
Huevo	12,5
Agente saborizante	1,0
	<hr/> 100,0

Método para producir el Ejemplo de Formulación 10 (galleta)

5 El azúcar granulado se añade en porciones a la mantequilla mientras se agita la mezcla, a la que se le añade un huevo, ácido aspártico y un agente saborizante, y se agita. Después de mezclar a fondo se añade harina floja tamizada uniformemente y se agita a baja velocidad, y se deja reposar como una masa en un refrigerador. Después se moldea y se cuece durante 15 minutos a 170 °C (grados Celsius) para obtener una galleta.

Ejemplo de Formulación 11 (pasta de judías)

(Composición)	Contenido (g)
Semillas de soja	1.000
Arroz malteado	1.000
Sal	420
Ácido aspártico	16,8
Agua	Resto
	<hr/> 4.000

Método para producir el Ejemplo de Formulación 11 (pasta de judías)

10 El arroz malteado se mezcla a fondo con la sal. Las semillas de soja lavadas se ponen en remojo a lo largo de la noche en tres veces su volumen de agua, después se escurren y se añade agua nueva mientras se hierven, y se vierten en un colador para recoger el caldo (fluido de tané mizu), en el que se disuelve ácido aspártico en un 10% p/v. Las judías hervidas se pican inmediatamente, combinadas con arroz malteado mezclado con sal, y se añade el fluido de tané mizu que contiene ácido aspártico disuelto en el mismo y se amasa uniformemente para obtener una dureza similar a la de la arcilla. Se hacen bolas de masa y se introducen de forma compacta en un recipiente sin que quede ningún hueco, y la superficie del contenido se alisa y se sella con una película de plástico. Tres meses después, el contenido se transfiere a un nuevo recipiente y la superficie se alisa y se sella con una película de plástico. En lugar de añadir ácido aspártico al fluido de tané mizu se puede emplear una gran cantidad de ácido aspártico. Dicho arroz malteado se puede seleccionar cuantificando el ácido aspártico mediante el método descrito en la Publicación de Patente Japonesa No Examinada N° 2008-185558. Alternativamente, una pasta de judías comercialmente disponible se puede complementar con ácido aspártico o con una sal del mismo.

15

20

Ejemplo de Formulación 12 (salsa vinagreta)

(Composición)	Contenido (g)
Aceite para ensalada	27,4
Vinagre	30,4
Cloruro de sodio	0,9
Ácido aspártico	0,30
Pimienta	1,0
	<hr/> 60,0

Método para producir el Ejemplo de Formulación 12 (salsa vinagreta)

25 El vinagre se combina con el cloruro de sodio y el ácido aspártico y después se agita a fondo para disolverlo. El aceite para ensalada se añade a la mezcla y la mezcla se agita a fondo, y después se añade pimienta.

Ejemplo de Formulación 13 (mayonesa)

(Composición)	Contenido (g)
Aceite para ensalada	134,0
Vinagre	5,5
Cloruro de sodio	0,9
Ácido aspártico	0,5
Yema de huevo	18
Azúcar	0,2
Pimienta	0,9
	<hr/> 160,0

Método para producir el Ejemplo de Formulación 13 (mayonesa)

- 5 Una yema de huevo (a temperatura ambiente) se combina con vinagre, cloruro de sodio, ácido aspártico y pimienta, y se agita a fondo utilizando un aparato batidor. La agitación continúa mientras se añade aceite para ensalada en porciones para formar una emulsión. Finalmente se añade azúcar y la mezcla se agita.

Ejemplo de Formulación 14 (pan francés)

(Composición)	Contenido (g)
Harina de fuerza	140
Harina floja	60
Cloruro de sodio	3
Azúcar	6
Ácido aspártico	2
Levadura seca	4
Agua tibia	128
	<hr/> 343

Método para producir el Ejemplo de Formulación 14 (pan francés)

- 10 El agua tibia se combina con 1 g de azúcar y la levadura seca, que después se deja que experimente una prefermentación. La harina de fuerza, la harina floja, el cloruro de sodio, 5 g de azúcar y el ácido aspártico se disponen en un cuenco, en el que también se dispone la levadura prefermentada. Después de amasar la mezcla a fondo formando una masa en forma de bola, se lleva a cabo una fermentación primaria a 30 °C (grados Celsius). La masa se amasa de nuevo y se deja reposar, y después se conforma en formas adecuadas, que se someten a una fermentación final utilizando una máquina de fermentación electrónica. Después de formar cortes se lleva a cabo la cocción durante 30 minutos en un horno a 220 °C (grados Celsius).
- 15

Ejemplo de Formulación 15 (salsa de soja)

(Composición)	Contenido (g)
Salsa de soja comercialmente disponible	995,8
Ácido aspártico	4,2
	<hr/> 1.000

Método para producir el Ejemplo de Formulación 15 (salsa de soja)

- 20 La salsa de soja comercialmente disponible se complementa con ácido aspártico y se agita a fondo. En lugar de añadir ácido aspártico o una sal del mismo, se puede emplear arroz malteado que produce una gran cantidad de ácido aspártico para fermentar la salsa de soja. Dicho arroz malteado se puede seleccionar cuantificando el ácido aspártico mediante el método descrito en la Publicación de Patente Japonesa No Examinada N° 2008-185558. Además se puede añadir ácido aspártico o una sal del mismo a salsa de soja comercialmente disponible.

## ES 2 735 991 T3

### Ejemplo de Formulación 16 (yogur)

(Composición)	Contenido (g)
Leche	880
L. bulgaricus	50
S. thermophilus	50
Ácido aspártico	20
	1.000

### Método para producir el Ejemplo de Formulación 16 (yogur)

- 5 La fermentación se lleva a cabo a una temperatura de 40 a 45 °C (grados Celsius). También se pueden emplear otros organismos de siembra de fermentación comercialmente disponibles y un yogur comercialmente disponible se puede complementar con ácido aspártico. En lugar de añadir ácido aspártico o una sal del mismo, se puede emplear un organismo de siembra que produzca una gran cantidad de ácido aspártico. Dicho organismo se puede seleccionar cuantificando el ácido aspártico mediante el método descrito en la Publicación de Patente Japonesa No Examinada N° 2008-185558. Además se puede añadir ácido aspártico o una sal del mismo a yogur comercialmente disponible.

### 10 Ejemplo de Formulación 17 (condimento en polvo seco para arroz)

(Composición)	Contenido (g)
Ácido aspártico	50
Laver	15
L-glutamato de sodio	10
Cloruro de sodio	2
Sésamo tostado	10
Virutas de caballa seca	10
Azúcar	1
Salsa de soja	2
	100

### Ejemplo de Formulación 18 (condimento, sala para *natto*)

(Composición)	Contenido (g)
Salsa comercialmente disponible para <i>natto</i>	9,96
Ácido aspártico	0,04
	10

### Ejemplo de Formulación 19 (*natto*)

(Composición)	Contenido (g)
<i>Natto</i> comercialmente disponible	19,9
Ácido aspártico	0,1
	20

### 15 Método para producir el Ejemplo de Formulación 19 (*natto*)

En lugar de añadir ácido aspártico o una sal del mismo, también se puede emplear un organismo que produzca una gran cantidad de ácido aspártico para producir *natto*. Dicho organismo se puede seleccionar cuantificando el ácido aspártico mediante el método descrito en la Publicación de Patente Japonesa No Examinada N° 2008-185558. Además se puede añadir ácido aspártico o una sal del mismo a *natto* comercialmente disponible.

Ejemplo de Formulación 20 (vinagre negro no refinado)

(Composición)	Contenido (g)
Vinagre negro no refinado comercialmente disponible	995,8
Ácido aspártico	4,2
	<hr/> 1.000

Método para producir el Ejemplo de Formulación 20 (vinagre negro no refinado)

- 5 En lugar de añadir ácido aspártico o una sal del mismo, también se puede emplear un organismo que produzca una gran cantidad de ácido aspártico para producir vinagre, vinagre negro o vinagre no refinado. Dicho organismo se puede seleccionar cuantificando el ácido aspártico mediante el método descrito en la Publicación de Patente Japonesa No Examinada N° 2008-185558. Además se puede añadir ácido aspártico o una sal del mismo a vinagre negro no refinado comercialmente disponible.

Ejemplo de Formulación 21 (crema)

(Composición)	Contenido (%)
Parafina líquida	3
Vaselina blanca	1
Dimetil polisiloxano	1
Alcohol estearílico	1,8
Alcohol behenílico	1,6
Glicerina	8
Dipropilenglicol	5
Aceite de macadamia	2
Aceite hidrogenado	3
Escualano	6
Ácido esteárico	2
Hidroxiestearato de colesterol	0,5
2-etilhexanoato de cetilo	4
Aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno	0,5
Monoestearato de glicerilo autoemulsionante	3
Hidróxido de potasio	0,15
Hexametáfosfato de sodio	0,05
Trimetil glicina	2
Ascorbil tocoferil fosfato de potasio	1
Acetato de tocoferilo	0,1
Ácido aspártico	0,42
Parabeno	Cantidad apropiada
Edetato trisódico	0,05
4-t-butil-4'-metoxi dibenzoilmetano	0,05
Etihexanoato dimetoxicinamato de glicerilo	0,05
Colorante	Cantidad apropiada
Polímero de carboxivinilo	0,05
Agua depurada	Resto
	<hr/> 100,00

## ES 2 735 991 T3

### Ejemplo de Formulación 22 (crema corporal)

(Composición)	Contenido (%)
Dimetil polisiloxano	3
Decametil ciclopentasiloxano	13
Dodecametil ciclohexasiloxano	12
Copolímero de polioxietileno metilpolisiloxano	1
Etanol	2
Isopropanol	1
Glicerina	3
Dipropilenglicol	5
Polietilenglicol 6000	5
Hexametáfosfato de sodio	0,05
Acetato de tocoferol	0,1
Ácido aspártico	0,3
Extracto de <i>Foeniculum vulgare</i> (hinojo)	0,1
Extracto de <i>Hamamelis virginiana</i> (avellano de bruja)	0,1
Extracto de <i>ginseng</i>	0,1
L-mentol	Cantidad apropiada
Éster de ácido paraoxibenzoico (parabeno)	Cantidad apropiada
Edetato trisódico	0,05
Dimorfolinopiridazinona	0,01
Isopentil trimetoxicinamato trisiloxano	0,1
Óxido de hierro amarillo	Cantidad apropiada
Óxido de cobalto y titanio	Cantidad apropiada
Dimetil diestearil amonio hectorita	1,5
Alcohol polivinílico	0,1
Hidroxietilcelulosa	0,1
Trimetilsiloxisilicato	2
Agente saborizante	Cantidad apropiada
Agua depurada	Resto
100,00	

### Ejemplo de Formulación 23 (gel)

(Composición)	Contenido (%)
Dimetil polisiloxano	5
Glicerina	2
1,3-butilenglicol	5
Polietilenglicol 1500	3
Polietilenglicol 20000	3
Etilhexanoato de cetilo	3
Ácido cítrico	0,01
Citrato de sodio	0,1
Hexametáfosfato de sodio	0,1
Glicirrizato dipotásico	0,1
Ácido aspártico	0,4
Acetato de tocoferilo	0,1

## ES 2 735 991 T3

(Composición)	Contenido (%)
Extracto de raíz de Scutellaria baicalensis	0,1
Extracto de Saxifraga sarmentos	0,1
Edetato trisódico	0,1
Goma xantana	0,3
Polímero cruzado de acrilatos/C10-30 alquil acrilato (Pemulen TR-2)	0,05
Polvo de agar	1,5
Fenoxietanol	Cantidad apropiada
Dibutilhidroxitolueno	Cantidad apropiada
Agua depurada	Resto
	100,00

### Ejemplo de Formulación 24 (mascarilla exfoliante)

(Composición)	Contenido (%)
Etanol	10
1,3-butilenglicol	6
Polietilenglicol 4000	2
Aceite de oliva	1
Aceite de macadamia	1
Ácido fitosteril hidroxiesteárico	0,05
Ácido láctico	0,05
Lactato de sodio	0,1
Ascorbil sulfato disódico	0,1
Ascorbil tocoferil fosfato de potasio	0,1
Ácido aspártico	0,3
Colágeno de pescado	0,1
Sulfato de sodio condroitina	0,1
Carboximetil celulosa de sodio	0,2
Alcohol polivinílico	12
Éster de ácido paraoxibenzoico (parabeno)	Cantidad apropiada
Agente saborizante	Cantidad apropiada
Agua depurada	Resto
	100,00

### Ejemplo de Formulación 25 (compresa húmeda)

(Composición)	Contenido (%)
Glicerina	1
1,3-butilenglicol	8
Xilita	2
Polietilenglicol 1500	2
Aceite de romero	0,01
Aceite de salvia	0,1
Ácido cítrico	0,02
Citrato de sodio	0,08
Hexametáfosfato de sodio	0,01
Hidroxipropil-β(beta)-ciclodextrina	0,1

## ES 2 735 991 T3

(Composición)	Contenido (%)
Ácido aspártico	0,2
Extracto de abedul	0,1
Aceite de lavanda	0,01
Goma xantana	0,05
Polímero de carboxivinilo	0,15
Éster de ácido paraoxibenzoico (parabeno)	Cantidad apropiada
Agua depurada	Resto
100,00	

### Ejemplo de Formulación 26 (emulsión)

(Composición)	Contenido (%)
Parafina líquida	7
Vaselina blanca	3
Decametil ciclopentasiloxano	2
Alcohol behenílico	1,5
Glicerina	5
Dipropilenglicol	7
Polietilenglicol 1500	2
Aceite de jojoba	1
Ácido isoesteárico	0,5
Ácido esteárico	0,5
Ácido behénico	0,5
Tetra (2-etilhexanoato) de pentaeritritol	3
2-etilhexanoato de cetilo	3
Monoestearato de glicerina	1
Polioxietileno-monoestearato de glicerina	1
Hidróxido de potasio	0,1
Hexametáfosfato de sodio	0,05
Glicirretinato de estearilo	0,05
Ácido aspártico	0,3
Extracto de jalea real	0,1
Extracto de levadura	0,1
Acetato de tocoferol	0,1
Hialuronato de sodio acetilado	0,1
Edetato trisódico	0,05
4-t-butil-4'-metoxidibenzoil metano	0,1
Parametoxicinamato de 2-etilhexilo	0,1
Polímero de carboxilvinilo	0,15
Parabeno	Cantidad apropiada
Agente saborizante	Cantidad apropiada
Agua depurada	Resto
100,00	

## ES 2 735 991 T3

### Ejemplo de Formulación 27 (emulsión)

(Composición)	Contenido (%)
Dimetilpolisiloxano	2
Alcohol behenílico	1
Alcohol batílico	0,5
Glicerina	5
1,3-butilenglicol	7
Eritritol	2
Aceite hidrogenado	3
Escualano	6
Tetra (2-etilhexanoato) de pentaeritritol	2
Gliceril isoestearato de polioxietileno	1
Gliceril monoestearato de polioxietileno	1
Ácido aspártico	0,3
Hidróxido de potasio	Cantidad apropiada
Hexametafosfato de sodio	0,05
Fenoxietanol	Cantidad apropiada
Polímero de carboxilvinilo	0,1
Agua depurada	Resto
100,00	

### Ejemplo de Formulación 28 (loción para la piel)

(Composición)	Contenido (%)
Alcohol etílico	5
Glicerina	1
1,3-butilenglicol	5
Éter polioxietileno-polioxipropileno deciltetradecílico	0,2
Hexametafosfato de sodio	0,03
Trimetil glicina	1
Poliasparaginato de sodio	0,1
Ascorbil tocoferil fosfato de potasio	0,1
Tiotaurina	0,1
Ácido aspártico	0,2
Edetato trisódico	0,1
Polímero de carboxilvinilo	0,05
Hidróxido de potasio	0,02
Fenoxietanol	Cantidad apropiada
Agente saborizante	Cantidad apropiada
Agua depurada	Resto
100,00	

## ES 2 735 991 T3

### Ejemplo de Formulación 29 (loción para la piel)

(Composición)	Contenido (%)
Etanol	10
Dipropilenglicol	1
Polietilenglicol 1000	1
Polioxietileno metil glucósido	1
Aceite de jojoba	0,01
Tri (2-etilhexanoato) de glicerilo	0,1
Aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno	0,2
Diisostearato de poliglicerilo	0,15
N-estearoil-L-glutamato de sodio	0,1
Ácido cítrico	0,05
Citrato de sodio	0,2
Hidróxido de potasio	0,4
Glicirrizato dipotásico	0,1
Clorhidrato de arginina	0,1
2-glucósido de ácido L-ascórbico	2
Ácido aspártico	0,2
Edetato trisódico	0,05
4-metoxicinamato de octilo	0,01
Dibutilhidroxitolueno	Cantidad apropiada
Parabeno	Cantidad apropiada
Agua de fondos marinos	3
Agente saborizante	Cantidad apropiada
Agua depurada	Resto
	100,00

### Ejemplo de Formulación 30 (solución madre de preparación de aerosol de urea para uso externo)

(Composición)	Contenido (% en peso)
Etanol	15,0
Aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno 50	1,5
Difenhidramina	1,0
Dibucaína	2,0
Acetato de tocoferilo	0,5
Ácido aspártico	0,1
Ácido isoesteárico	0,1
1,3-butilenglicol	3,0
Polietilenglicol 400	3,0
Alcanfor	0,05
Urea	20,0
Agua depurada	Resto
	100,00

## ES 2 735 991 T3

### Ejemplo de Formulación 31 (espray de aerosol de urea)

(Composición)	Contenido (% en peso)
Solución madre de preparación de aerosol de urea para uso externo	65,0
Éter dimetílico	35,0
<hr/>	
	100,00

### Método para rellenar el Ejemplo de Formulación 31 (espray de aerosol de urea)

La solución madre de una preparación externa de urea en aerosol y el éter dimetílico se introducen en un bote de aluminio de aerosol resistente a la presión cuya superficie interior está revestida con Teflon (marca registrada) para preparar una preparación de aerosol.

5

**REIVINDICACIONES**

1. Uso no terapéutico de ácido D-aspártico, un éster del mismo o una sal del mismo, como un antioxidante.
2. El uso no terapéutico según la reivindicación 1 para mejorar una afección cutánea producida por especies reactivas del oxígeno, seleccionándose la afección cutánea entre el grupo consistente en arrugas finas, piel áspera y piel seca.
- 5 3. El uso no terapéutico según la reivindicación 1 o 2, en donde el antioxidante está comprendido en una composición que está en forma de una preparación externa para la piel.
4. El uso no terapéutico según la reivindicación 1 o 2, en donde el antioxidante está comprendido en una composición que está en forma de un alimento.
- 10 5. Ácido D-aspártico, un éster del mismo o una sal del mismo, para utilizarlos como un antioxidante en un método para mejorar una afección cutánea producida por especies reactivas del oxígeno, seleccionándose la afección cutánea entre el grupo consistente en cáncer de piel, alergia cutánea, inflamación de la piel y dermatosis fotosensible.
6. Ácido D-aspártico, un éster del mismo o una sal del mismo, para utilizarlos según la reivindicación 5, en donde el antioxidante está comprendido en una composición que está en forma de una preparación externa para la piel.
- 15 7. Ácido D-aspártico, un éster del mismo o una sal del mismo, para utilizarlos según la reivindicación 5, en donde el antioxidante está comprendido en una composición que está en forma de un alimento.

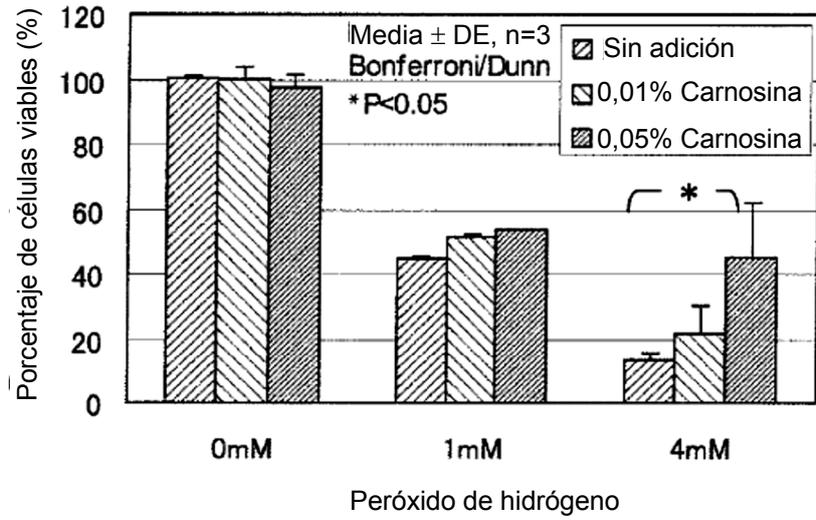


FIG.1

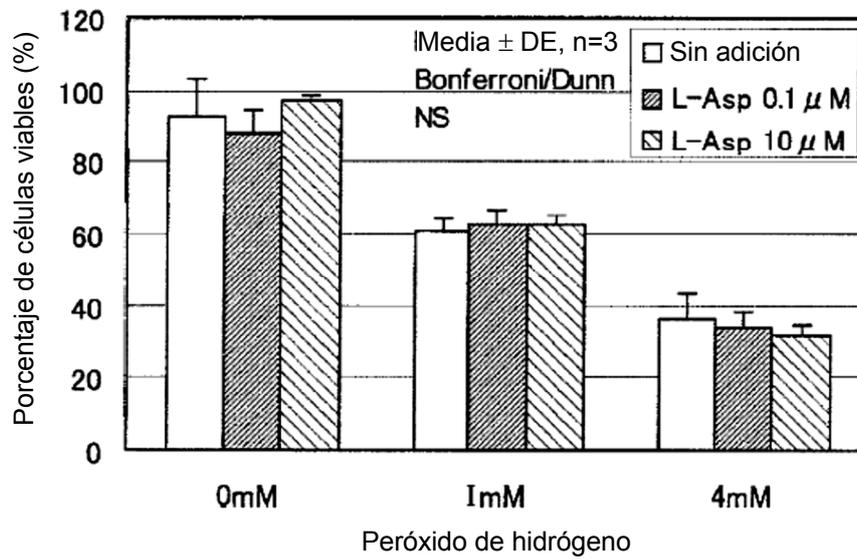


FIG.2

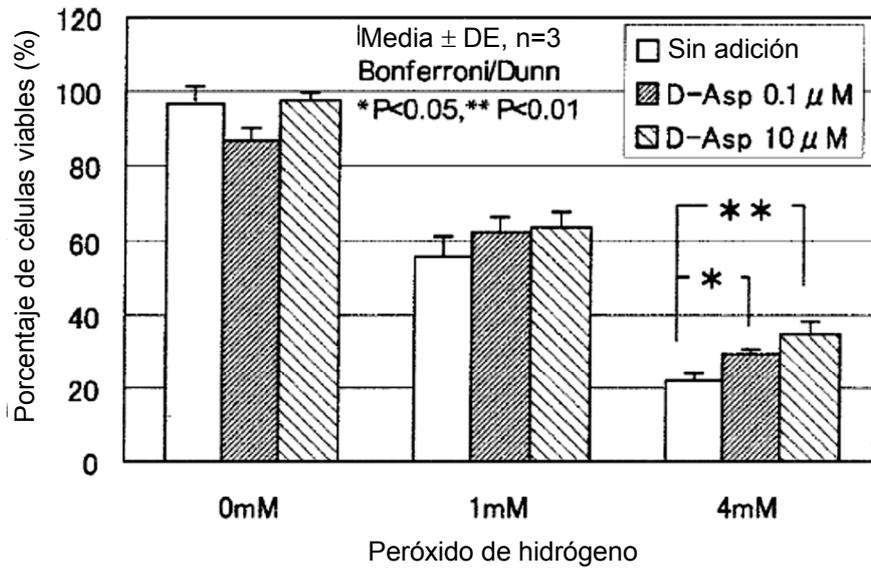


FIG.3

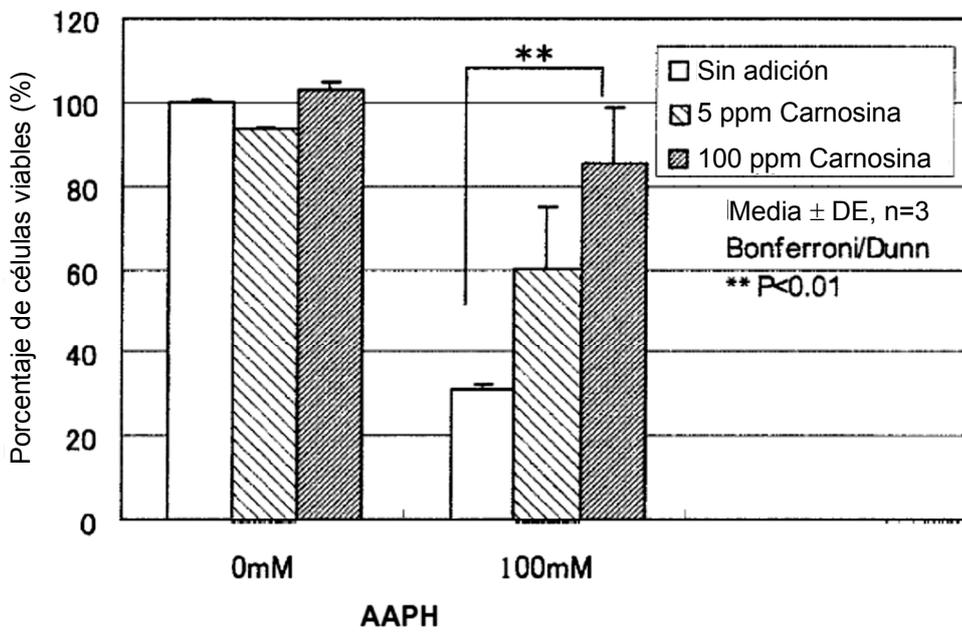


FIG.4

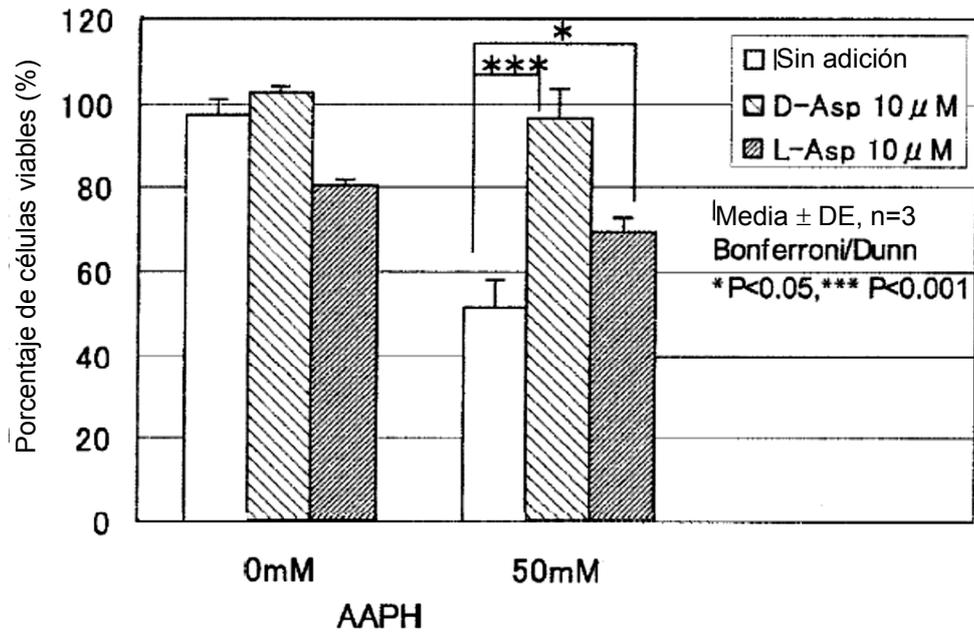


FIG.5