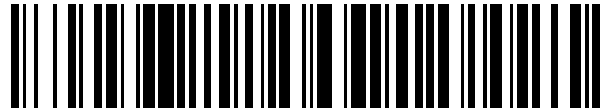


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 921**

51 Int. Cl.:

**C08B 37/00** (2006.01)

**A61K 31/728** (2006.01)

**A61K 8/73** (2006.01)

**A61Q 19/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2010 E 10807336 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2013 EP 2521738**

54 Título: **Composición cosmética o dermatológica, procedimiento de tratamiento cosmético y derivado de ácido hialurónico**

30 Prioridad:

**04.02.2010 US 301344 P**

**04.01.2010 FR 1050010**

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

**14.02.2014**

73 Titular/es:

**L'ORÉAL (100.0%)**

**14, rue Royale  
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**CHODOROWSKI-KIMMES, SANDRINE y  
DALKO, MARIA**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 442 921 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 cosmética o dermatológica, procedimiento de tratamiento cosmético y derivado de ácido hialurónico

5 La presente invención se refiere a una composición cosmética o dermatológica que comprende unos derivados funcionalizados preparados a partir de ácido hialurónico, así como a un procedimiento de tratamiento cosmético que emplea dicha composición.

10 Las mujeres y los hombres tienden actualmente a querer parecer jóvenes el mayor tiempo posible e intentan, por consiguiente, atenuar las marcas del envejecimiento de la piel, tales como la pérdida de firmeza, de elasticidad, de tonicidad y/o de flexibilidad de la piel y la formación de las arrugas y de las patas de gallo. En este sentido, la publicidad y la moda presentan productos destinados a conservar el mayor tiempo posible una piel radiante y sin arrugas, síntomas de una piel joven, tanto más cuanto que el aspecto físico actúa sobre el psiquismo y/o la moral.

La piel humana está constituida de dos compartimientos, a saber un compartimiento superficial, la epidermis y un compartimiento profundo, la dermis.

15 La epidermis está en contacto con el entorno exterior. Su papel consiste en proteger al organismo de la deshidratación y de las agresiones exteriores, ya sean químicas, mecánicas, físicas o infecciosas. La epidermis humana natural está compuesta principalmente de tres tipos de células: los queratinocitos, muy mayoritarios, los melanocitos y las células de Langerhans. Cada uno de estos tipos celulares contribuye, por sus funciones propias, al papel esencial desempeñado en el organismo por la piel.

20 La dermis proporciona a la epidermis un soporte sólido. Es también su elemento nutritivo. Está principalmente constituida de fibroblastos y de una matriz extracelular. También se encuentran en ella unos leucocitos, unos mastocitos o también unos macrófagos tisulares. Está igualmente atravesada por vasos sanguíneos y fibras nerviosas.

25 La matriz extracelular de la dermis está compuesta de proteínas que pertenecen a varias grandes familias: los colágenos, las glicoproteínas matriciales distintas de los colágenos (fibronectina, laminina), la elastina, unos proteoglicanos y unos glicosaminoglicanos (GAGs) en forma libre (es decir no unidos a una proteína), entre ellos el ácido hialurónico. Estas proteínas son mayoritariamente sintetizadas por los fibroblastos y se sabe que el proceso de envejecimiento cutáneo induce a una disminución de estas actividades metabólicas, que conducen a una disminución de las proteínas de la matriz extracelular de la dermis y una disminución del crecimiento celular que conduce a una alteración de las propiedades mecánicas de la piel, en particular su firmeza, su elasticidad, su tonicidad y/o su flexibilidad.

30 El envejecimiento cutáneo es un proceso fisiológico natural; no se considera como una condición patológica o un trastorno terapéutico.

35 Los principales síntomas clínicos del envejecimiento cutáneo son en particular la aparición de patas de gallo y/o de arrugas, que aumenta con la edad. Estas arrugas pueden ser profundas, medianas o superficiales, y alcanzan en particular los surcos nasogenianos, la zona periorbitaria, el contorno de los labios, la frente (arruga del león); estas arrugas y patas de gallo se reflejan por una depresión o unos surcos en la superficie de la piel.

40 Se han propuesto diferentes métodos para luchar contra las arrugas y las patas de gallo, entre ellos la utilización de productos de cuidado de la piel que contienen unos activos cosméticos (antiarrugas, hidratantes, tensores, en particular). Para ello, el ácido hialurónico se ha propuesto como el principio activo susceptible de ser utilizado en numerosas aplicaciones cosméticas, en particular como principio activo anti-edad. Desempeña también un papel importante en la hidratación y la elasticidad de la piel. El ácido hialurónico utilizado en las formulaciones cosméticas se presenta generalmente en forma de hialuronato de sodio.

A fin de aumentar su eficacia, se ha propuesto también utilizarlo en inyección, por mesoterapia o como producto de relleno de las arrugas.

45 Sin embargo, se ha constatado que este principio activo tenía una duración de vida útil limitada sobre la piel, pero más particularmente cuando se inyectaba. En efecto, las hialuronidasas son unas enzimas presentes en la piel que degradan el ácido hialurónico y por lo tanto disminuye el impacto en las composiciones cosméticas. La degradación del ácido hialurónico se realiza gracias a la acción combinada de 3 diferentes hialuronidasas. La vida media del ácido hialurónico, debida al catabolismo muy rápido de la molécula, varía de un tejido a otro; a título indicativo, es de aproximadamente un día a nivel dérmico y epidérmico.

50 Debido a su corta vida media, se ha propuesto reticular el ácido hialurónico. La reticulación puede hacerse en medio alcalino, utilizando los sitios carboxílicos e hidroxilos de la molécula. Pero esta reticulación se puede realizar también en medio ácido, a pesar de que las uniones creadas en este medio sean claramente menos resistentes que las creadas en medio alcalino. El procedimiento de reticulación no cambia el carácter polianiónico del polisacárido, pero disminuye sensiblemente la miscibilidad en el agua del gel obtenido. Entre los diferentes reticulantes susceptibles de ser utilizados, se puede citar la divinilsulfona, el 1,2,7,8-diepoxioctano y el 1,4-butanodioldiglicidiléter.

55

Sin embargo, en algunos casos, puede ser preferible disponer de ácido hialurónico no reticulado, en particular cuando está previsto inyectarle por ejemplo en la epidermis o utilizarlo por mesoterapia; sin embargo, se desea también que sea de todos modos resistente a la degradación enzimática. Se ha constatado que las modificaciones químicas podrían afectar a las características fisicoquímicas y a las propiedades biológicas del ácido hialurónico, así como a su evolución después de la aplicación; por otro lado, la vida media de los derivados de ácido hialurónico, y por lo tanto su biodisponibilidad, sigue siendo aún demasiado corta.

La presente invención tiene como objetivo proponer unos compuestos derivados de ácido hialurónico, que pueden ser reticulados o no reticulados, pero que presentan una buena resistencia a la degradación enzimática.

Estos derivados encuentran una aplicación muy particular en las composiciones cosméticas que permiten prevenir y/o disminuir los efectos del envejecimiento y/o restaurar las propiedades mecánicas de la piel tales como su firmeza, su elasticidad y/o su flexibilidad.

Un objeto de la invención es por lo tanto una composición cosmética o dermatológica que comprende un compuesto que comprende unas unidades (Ia) y (Ib) tales como se definen a continuación. A continuación en la presente descripción, estos compuestos son denominados "derivados de ácido hialurónico".

Dichos derivados de ácido hialurónico forman otro objeto de la invención.

Se ha constatado que la funcionalización del ácido hialurónico por unas entidades capaces de formar 4 enlaces hidrógeno, más específicamente la funcionalización por unas ureidopirimidonas, permitía resolver el problema de la degradación enzimática.

Por otra parte, las propiedades mecánicas de los derivados así preparados pueden ser moduladas, en particular en función del grado de funcionalización.

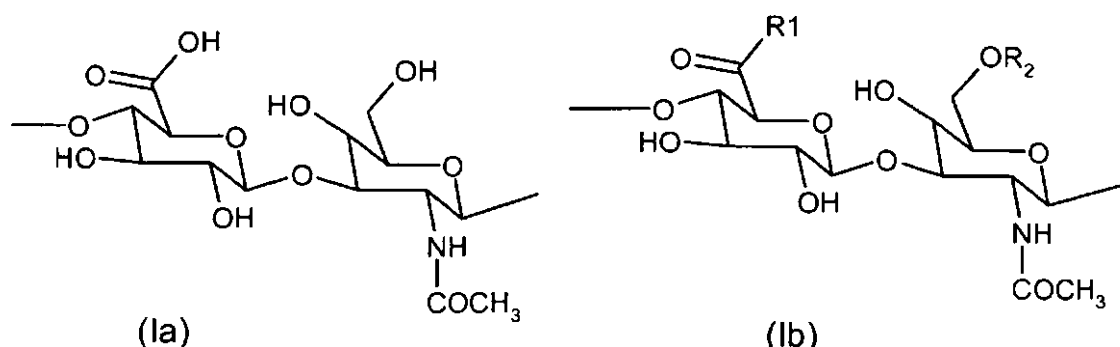
El ácido hialurónico pertenece a la familia de los glicosaminoglicanos (GAGs). Está formado por la repetición de unidad disacarídica hidrófila, en la que el D-glucuronato de sodio y/o el ácido D-glucurónico está unido a la N-acetilglucosamina por unos enlaces glicosídicos alternos  $\beta$ 1-4 y  $\beta$ 1-3 o  $\beta$ 1-4 solos. En condición fisiológica, este polisacárido se encuentra, no en forma ácida, sino en la forma de una sal sódica, el hialuronato de sodio. Un cierto número de derivados del ácido hialurónico son mencionados en las patentes WO 00/27887, WO 99/56799 y WO 00/16818.

Por ácido hialurónico, se entiende en la presente descripción el ácido hialurónico o una de sus sales, en particular sus sales de sodio, potasio, magnesio y calcio.

El ácido hialurónico, de manera general, comprende por lo tanto unas unidades de repetición de fórmula (Ia) tal como se describe a continuación.

En los derivados según la invención, una parte de estas unidades (Ia) se funcionalizó por un grupo que comprende una unidad ureidopirimidona de fórmula (I), lo que conduce a unas unidades funcionalizadas que responden a la fórmula (Ib), tal como se describe a continuación.

Los derivados según la invención comprenden por lo tanto al mismo tiempo unas unidades (Ia) y (Ib):



en las que:

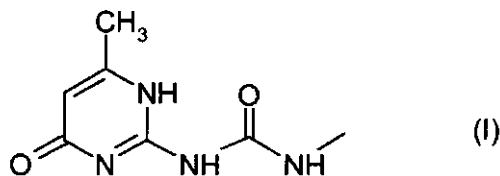
- R1 representa OH o un radical -NH-R'-Z,

- R2 representa H o un radical -C(O)-NH-R'-Z,

con:

- R' es un radical alquilo divalente, lineal o ramificado, de C1-C18, en particular C2-C14, incluso C4-C10; o un enlace simple;

- Z es un radical de fórmula (I)



- 5 entendiéndose que al menos uno, preferentemente uno solo, de los radicales R1 y R2 comprende un radical Z.
- Preferentemente, la relación ponderal entre las unidades (Ia) y las unidades (Ib) es tal que el porcentaje de funcionalización del derivado está comprendido entre 1 y 30%.
- Los derivados según la invención tienen un peso molecular medio (Mw) comprendido entre 50000 y 200000 daltons.
- 10 Se recuerda que los derivados según la invención pueden presentarse en forma de sales, en particular de sal de sodio, de amonio o de potasio.
- Los derivados de ácido hialurónico según la invención encuentran una aplicación muy particular en las composiciones cosméticas o dermatológicas.
- 15 Pueden estar presentes en dichas composiciones, solo o en mezcla, en una cantidad que va del 0,1 al 3% en peso con respecto al peso total de la composición, en particular del 0,5 al 2% en peso, incluso del 0,8 al 1,5% en peso.
- Las composiciones cosméticas o dermatológicas según la invención comprenden, por otro lado, un medio cosmética o dermatológicamente aceptable, es decir compatible con las materias queratínicas tales como la piel de la cara o del cuerpo, los labios, el cabello, las pestañas, las cejas y las uñas.
- 20 Las composiciones según la invención pueden presentarse en cualquiera de las formas galénicas clásicamente utilizadas, en particular para una aplicación tópica, y en particular en forma de soluciones acuosas, hidroalcohólicas, de emulsiones aceite-en-agua (H/E) o agua-en-aceite (E/H) o múltiple (triple: E/H/E o H/E/H), de geles acuosos, o de dispersiones de una fase grasa en una fase acuosa, con la ayuda de esférulas, pudiendo estas esférulas ser unas nanopartículas poliméricas tales como las nanoesferas y las nanocápsulas, o unas vesículas lipídicas de tipo iónico, y/o no iónico (liposomas, niosomas, oleosomas), de nanoemulsiones, o de finas películas. Estas composiciones son preparadas según los métodos habituales.
- 25 Las composiciones según la invención pueden ser más o menos fluidas y tener el aspecto de una crema blanca o coloreada, de una pomada, de una leche, de una loción, de un suero, de una pasta, de una espuma. Pueden ser eventualmente aplicadas sobre la piel en forma de aerosol. Pueden también presentarse en forma sólida, y por ejemplo en forma de barra.
- 30 La composición según la invención puede presentarse en particular en forma de un producto de cuidado o de maquillaje de la piel de la cara o del cuerpo, de los labios, de las uñas, de las pestañas, de las cejas, del cabello; de un gel o loción para después del afeitado; de una crema depilatoria; de una composición de higiene, corporal o capilar, tal como un gel de ducha, un champú, un jabón, una pastilla de limpieza; de un producto capilar, en particular de limpieza, de peinado, de cuidado, de tratamiento, de reparación, de coloración, de fijación del cabello,
- 35 tal como una loción de marcado del pelo, una crema o un gel de peinado, una composición de tinte, una loción reestructurante para cabellos, una composición de permanente, una loción o gel anticaída; o también de una composición para uso bucodental.
- El medio fisiológicamente aceptable en el que los compuestos pueden ser utilizados, así como sus constituyentes, sus cantidades, la forma galénica de la composición y su modo de preparación, pueden ser seleccionados por el experto en la materia en base a sus conocimientos generales en función del tipo de composición buscada.
- 40 En particular, la composición puede comprender cualquier cuerpo graso habitualmente utilizado en el campo de aplicación considerado. Se pueden citar en particular los cuerpos grasos siliconados tales como los aceites, las gomas y las ceras de silicona, así como los cuerpos grasos no siliconados tales como los aceites, las pastas y las ceras de origen vegetal, mineral, animal y/o sintético. Los aceites pueden eventualmente ser volátiles o no volátiles.

La composición puede también comprender un medio acuoso que comprende agua, un medio hidroalcohólico que contiene un alcohol de C2-C6 tal como el etanol o el isopropanol, o un medio orgánico que comprende unos disolventes orgánicos habituales tales como alcoholes de C2-C6, en particular el etanol y el isopropanol, unos glicoles tales como el propilenglicol, unas cetonas.

5 La composición según la invención puede también comprender los adyuvantes habituales en los campos cosmético y dermatológico, tales como los espesantes, los emulsionantes, los tensioactivos, los gelificantes, los principios activos cosméticos, los perfumes, las cargas, las materias colorantes, los hidratantes, las vitaminas, los polímeros. Las cantidades de estos diferentes adyuvantes son las clásicamente utilizadas en los campos considerados, por ejemplo del 0,001 al 20% del peso total de la composición. Estos adyuvantes, así como sus concentraciones, deben ser tales que no perjudiquen a las propiedades ventajosas de los compuestos según la invención.

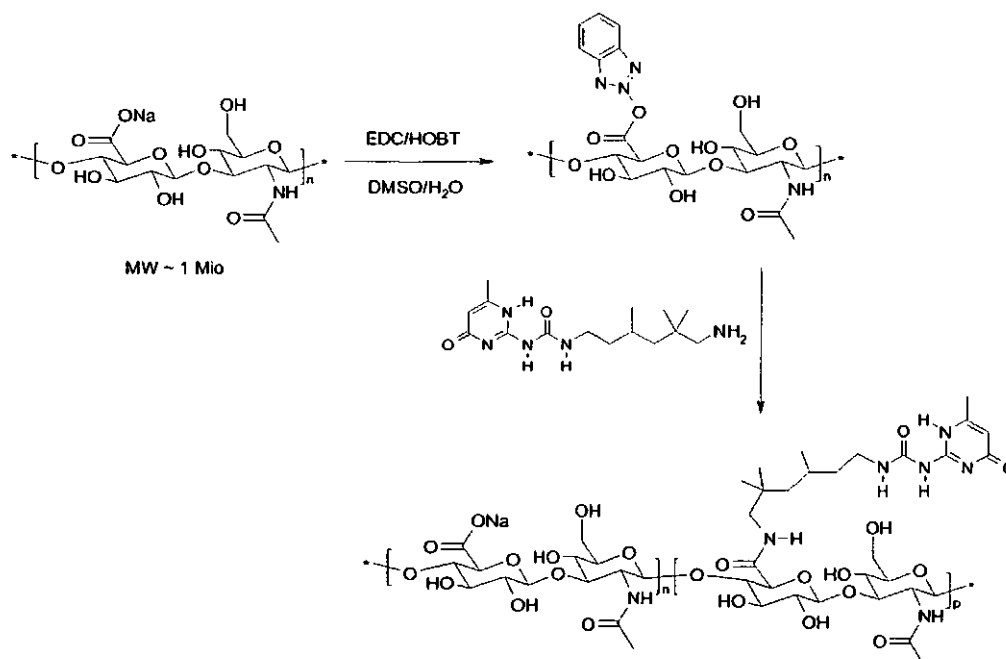
La invención tiene asimismo por objeto un procedimiento de tratamiento cosmético, en particular de maquillaje, de cuidado, de limpieza, de coloración, de las materias queratínicas, en particular de la piel del cuerpo o de la cara, de los labios, de las uñas, del cabello y/o de las pestañas, que comprende la utilización, en particular la aplicación sobre dichas materias queratínicas, de una composición cosmética tal como se ha definido anteriormente.

15 Preferentemente, se trata de un procedimiento de tratamiento cosmético para disminuir los signos del envejecimiento de la piel y/o de las mucosas, en particular para disminuir las arrugas y las patas de gallo y/o volver a dar a la cara o al cuerpo su volumen.

La invención se ilustra más en detalle en los ejemplos siguientes.

#### Ejemplo 1

20 El procedimiento utilizado para la síntesis es el descrito en el documento WO 2000/016818 y representado a continuación:



25 Se añaden 10 ml de 1,6-diamino-2,2,4-trimetilhexano con 2,1 g de ureidopirimidona de imidazol funcionalizado (proporcionado por la compañía SupraPolix), seguido de una agitación bajo atmósfera controlada a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la adición de dietiléter, se obtiene un precipitado blanco, que se filtra, y después se redissuelve en cloroformo, seguido de una segunda precipitación en dietiléter. El precipitado blanco se seca a vacío y se utiliza tal cual para la funcionalización del ácido hialurónico.

30 Se disuelve 1 g de hialuronato de sodio en 170 ml de agua. Se añaden 0,923 g de dendrón ureidopirimidona de amina funcionalizada obtenida anteriormente, en solución en 170 ml de DMSO anhidro. La solución se mezcla a temperatura ambiente y el pH se ajusta a 6,8 por adición de una solución a 0,1 M de NaOH.

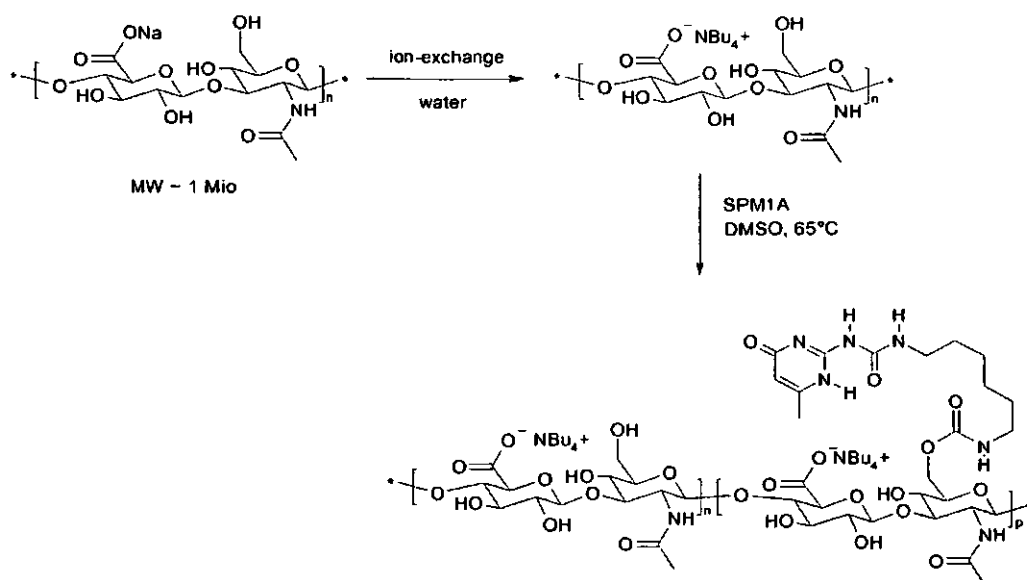
Se disuelve 1,34 g de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) en 5 ml de DMSO y se adiciona en la mezcla de reacción, seguido de la adición de 1,91 g de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)-carbodiimina. Después de la agitación, el pH de la solución se mantiene a 6,8 por adición de una solución 0,1 M de NaOH, hasta la estabilización del pH. El pH se lleva después a 7, y se añaden 15 g de una solución acuosa de NaCl. La mezcla de reacción se precipita después en 4 litros de

una mezcla etanol/agua (4v/1v) y se deja reposar durante la noche. La mezcla se filtra después, se aclara 4 veces con una mezcla etanol/agua (4v/1v), seguido de dos aclarados con 200 ml de una mezcla etanol/agua (9v/1v), y finalmente con 200 ml de etanol.

Se obtiene el producto buscado en forma de un sólido blanco que se seca al vacío a 40°C (rendimiento: 89%).

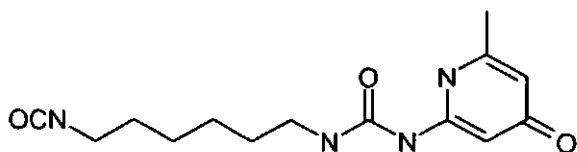
#### 5 Ejemplo 2: Síntesis a partir del ácido hialurónico en forma de sal de sodio

El procedimiento general está representado a continuación:



10 Se disuelven 0,5 g de hialuronato de sodio (copolímero con unas repeticiones de anillos de azúcar  $C_{14}H_{20}NO_{11}Na$ , FW=401 en 400 ml de agua y se eluye sobre una columna intercambiadora de iones Dowex 50x2-200 (13G, 4,8 meq/G resina). El pH de la solución viscosa de hialuronato de sodio pasa de un valor inicial de aproximadamente 6 a 3-4. La solución resultante de ácido hialurónico se neutraliza por una solución al 40% de tetrabutilamonio hidróxido, a fin de obtener al final una solución con un pH alrededor de 6-7. La solución se liofiliza y permite obtener de manera cuantitativa el ácido hialurónico en su forma  $O^-NBu_4^+$ .

15 Se disuelven 0,2 g de la sal así obtenida en 10 ml de DMSO y el dendrón ureidopirimidona de isocianato funcionalizado (proporcionado por la compañía SupraPolix) anterior se añade a la solución:



20 La relación molar se ajusta en función del grado de funcionalización del ácido hialurónico deseado. Una gota de catalizador dibutylestano dilaurato se añade a la mezcla de reacción. La solución viscosa se calienta a 70°C, y la agitación se mantiene durante 12 horas bajo atmósfera controlada. La reacción se prosigue por espectroscopía infrarroja con desaparición del pico característico de los isocianatos. Una vez detenida la reacción, la mezcla de reacción se disuelve en 10 ml de DMSO y se filtra sobre celita. La solución resultante se precipita gota a gota en 200 ml de una mezcla dietiléter/THF (1v/1v), y el sólido blanco así recuperado se lava con una mezcla dietiléter/THF (5v/3v) y después una mezcla dietiléter/THF (3v/1v). El rendimiento varía entre el 50 y el 100% en función del grado de funcionalización. A fin de asegurar que el dendrón ureidopirimidona ha reaccionado completamente, se puede extraer 1 ml de la solución resultante y disolverlo en 1 ml de agua: una solución clara asegura la completa reactividad del dendrón.

30 Para obtener el ácido hialurónico en su forma de sal de sodio, se disuelven 60 mg del polvo obtenido anteriormente en 10 ml de agua, siendo la agitación mantenida durante la noche. Después de dos diálisis sucesivas en una solución salina de NaCl, seguida de tres diálisis en agua, la solución acuosa se liofiliza y permite obtener el producto deseado en forma de polvo blanco.

#### Ejemplo 3: ensayo comparativo

## ES 2 442 921 T3

### Reactivos:

- tampón de ensayo: tampón fosfato 0,1 M, pH = 5,3
- ácido hialurónico preparado con 1,2 mg/ml (2x) en tampón de ensayo
- hialuronidasa (Sigma tipo IV-S, H3884) preparada con 1 mg/ml (3x) en tampón de ensayo

5 - albúmina bovina BSA (Sigma A7888) preparada al 1% en tampón de acetato 0,5 M, pH = 4,2

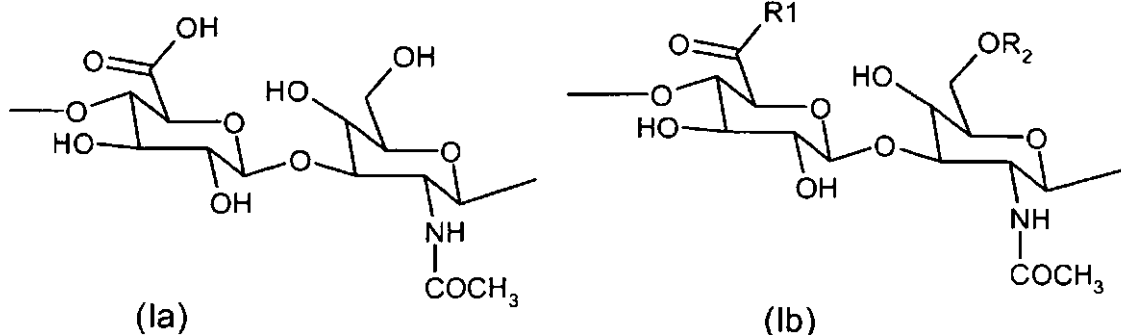
Los compuestos de los ejemplos 1 y 2 se ponen en presencia de la enzima y se pre-incuban sobre hielo durante 10 minutos. Se ensayan 5 concentraciones de producto, y los tratamientos son realizados en n=3. Al final de la pre-incubación, se añade el ácido hialurónico y se realiza una incubación de 60 minutos a 37°C antes de la precipitación del ácido hialurónico con una solución de BSA.

10 La absorción (DO) a 540 nm se mide con la ayuda de un lector de placa (Thermomax, Molecular Devices).

Se constata que los compuestos de los ejemplos 1 y 2 no son sustratos de hialuronidasas; no se han degradado por la enzima, contrariamente al ácido hialurónico nativo.

## REIVINDICACIONES

1. Composición cosmética o dermatológica que comprende un compuesto de ácido hialurónico formado por la repetición de unidad disacarídica hidrófila, en la que el D-glucuronato de sodio y/o el ácido D-glucurónico está unido a la N-acetilglucosamina por unos enlaces glicosídicos alternos  $\beta$ 1-4 y  $\beta$ 1-3 ó  $\beta$ 1-4 solos, que comprende unas unidades (Ia) y unas unidades (Ib), o una de sus sales:

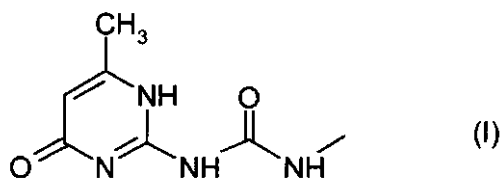


en las que:

- R1 representa OH o un radical -NH-R'-Z,
- R2 representa H o un radical -C(O)-NH-R'-Z,

con:

- R' es un radical alquilo divalente, lineal o ramificado, de C1-C18, en particular C2-C14, incluso C4-C10; o un enlace simple;
- Z es un radical de fórmula (I)



- entendiéndose que al menos uno de los radicales R1 y R2 comprende un radical Z, estando el porcentaje de funcionalización del compuesto comprendido entre el 1 y el 30%, teniendo el compuesto un peso molecular medio Mw comprendido entre 50000 y 2000000.

2. Composición según la reivindicación anterior, en la que el compuesto está presente, solo o en mezcla, en una cantidad que va del 0,1% al 3% en peso con respecto al peso total de la composición, en particular del 0,5 al 2% en peso, incluso del 0,8 al 1,5% en peso.

3. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, que se presenta en forma de un producto de cuidado o de maquillaje de la piel de la cara o del cuerpo, de los labios, de las uñas, de las pestañas, de las cejas, del cabello; de un gel o loción para después del afeitado; de una crema depilatoria; de una composición de higiene, corporal o capilar, tal como un gel de ducha, un champú, un jabón, una pastilla de limpieza; de un producto capilar, en particular de limpieza, de peinado, de cuidado, de tratamiento, de reparación, de coloración, de fijación del cabello, tal como una loción de marcado del pelo, una crema o un gel de peinado, una composición de tinte, una loción reestructurante para cabellos, una composición de permanente, una loción o gel anticaída; o también de una composición para uso bucodental.

4. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, que comprende al menos un ingrediente seleccionado entre los cuerpos grasos siliconados tales como los aceites, las gomas y las ceras de silicona, los cuerpos grasos no

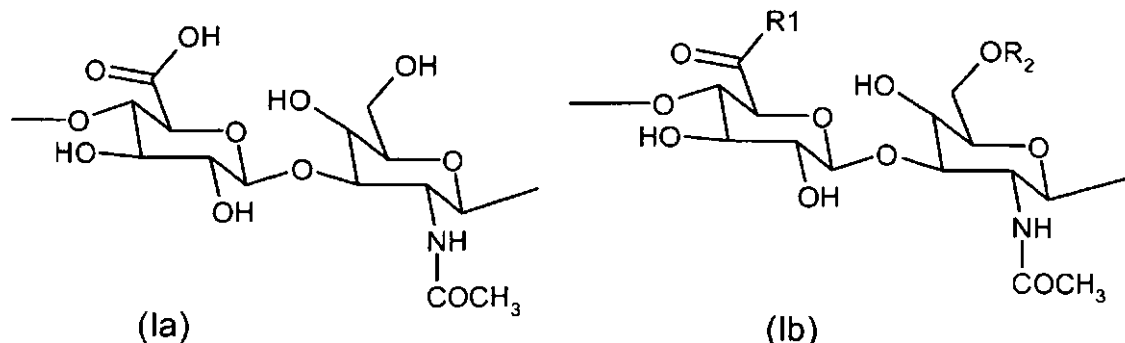


siliconados tales como los aceites, las pastas y las ceras de origen vegetal, mineral, animal y/o sintético; agua, un alcohol de C2-C6, unos glicoles tales como el propilenglicol, unas cetonas; los espesantes, los emulsionantes, los tensioactivos, los gelificantes, los principios activos cosméticos, los perfumes, las cargas, las materias colorantes, los hidratantes, las vitaminas y los polímeros.

5 5. Procedimiento de tratamiento cosmético, en particular de maquillaje, de cuidado, de limpieza, de coloración, de las materias queratínicas, en particular de la piel del cuerpo de la cara, de los labios, de las uñas, del cabello y/o de las pestañas, que comprende la aplicación sobre dichas materias queratínicas de una composición cosmética tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4.

10 6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado por que se trata de un procedimiento de tratamiento cosmético para disminuir los signos del envejecimiento de la piel y/o de las mucosas, en particular para disminuir las arrugas y las patas de gallo y/o volver a dar a la cara o al cuerpo su volumen.

7. Compuesto de ácido hialurónico formado por la repetición de unidad disacarídica hidrófila, en la que el D-glucuronato de sodio y/o el ácido D-glucurónico está unido a la N-acetilglucosamina por unos enlaces glicosídicos alternos  $\beta$ 1-4 y  $\beta$ 1-3 ó  $\beta$ 1-4 solos, que comprende unas unidades (Ia) y unas unidades (Ib), o una de sus sales:

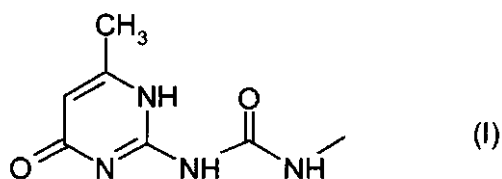


15 en las que:

- R1 representa OH o un radical -NH-R'-Z,
- R2 representa H o un radical -C(O)-NH-R'-Z,

con:

- 20 - R' un radical alquilo divalente, lineal o ramificado, de C1-C18, en particular C2-C14, incluso C4-C10; o un enlace simple;
- Z es un radical de fórmula (I)



25 entendiéndose que al menos uno de los radicales R1 y R2 comprende un radical Z, estando el porcentaje de funcionalización del derivado comprendido entre el 1 y el 30%, teniendo el compuesto un peso molecular medio Mw comprendido entre 50000 y 2000000.