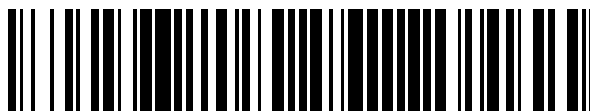


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 217**

51 Int. Cl.:

A61K 8/49 (2006.01)

A61K 8/73 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

C08L 77/04 (2006.01)

A61K 31/728 (2006.01)

C08B 37/08 (2006.01)

C08L 5/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2003** **E 03766513 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2015** **EP 1525224**

54 Título: **Derivados del ácido hialurónico**

30 Prioridad:

26.07.2002 IT MI20021666

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

02.10.2015

73 Titular/es:

SILDEHA SWISS S.A. (100.0%)

Via Bosia 13

6900 Paradiso, CH

72 Inventor/es:

MANENTI, DEMETRIO y

AITA, GASPARE

74 Agente/Representante:

TORNER LASALLE, Elisabet

ES 2 547 217 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

Derivados del ácido hialurónico.

Objeto de la invención

5 El objeto de la presente invención son nuevos derivados del ácido hialurónico, un procedimiento para la preparación de dichos derivados, su uso en el campo cosmético y/o farmacéutico y las composiciones cosméticas y/o farmacéuticas que los comprenden.

Estado de la técnica

10 El ácido hialurónico es un mucopolisacárido presente casi en cada parte de un organismo vivo y, en particular, en la dermis. Químicamente, el ácido hialurónico está compuesto de cadenas poliméricas lineales que tienen un peso molecular de cientos de miles a millones de daltones, en las que se repiten unidades de disacáridos consistentes en *N*-acetilglucosamina y ácido glucurónico, unidos entre sí mediante enlaces glucósido. El ácido hialurónico posee la capacidad de unirse a cantidades considerables de agua procedente de la red capilar, necesaria para mantener en solución los catabolitos, los electrolitos y los gases que se difunden de los capilares a las células y viceversa, a través del líquido intersticial. El ácido hialurónico lleva así a cabo un papel fundamental en el control de la difusión de sustancias nutritivas, hormonas, vitaminas y sales inorgánicas del tejido conjuntivo y de la eliminación de los detritos metabólicos que pueden dar lugar a reacciones de tipo inflamatorio. Gracias a las características indicadas más arriba, se recurre mucho al ácido hialurónico en preparados cosméticos, por ejemplo para restaurar la debida hidratación de los tejidos y contrarrestar así los procesos de envejecimiento de los tejidos, en particular de la piel. Se conocen desde hace algún tiempo derivados del ácido hialurónico obtenidos mediante formación de enlaces covalentes entre el ácido hialurónico y otros compuestos. Por ejemplo, se conocen amidas de ácido hialurónico para cuya obtención se forma un enlace covalente entre el grupo carboxilo del ácido hialurónico y un grupo amino presente en el reactivo. Estos derivados amídicos se preparan, por ejemplo, mediante la activación del grupo carboxilo (por ejemplo, mediante la transformación del mismo en un éster activado) y la subsiguiente reacción con el grupo amino del reactivo. La reacción contempla la formación de un nuevo enlace covalente y la eliminación de una molécula de agua (o, por ejemplo, de ácido clorhídrico en el caso en que se activa el éster) por cada enlace amídico que se forme. También se conocen ésteres del ácido hialurónico, en los que el grupo carboxilo (posiblemente activado de forma apropiada) ha reaccionado con un derivado hidroxilo, formando un nuevo enlace de tipo covalente (éster), con eliminación, también en este caso, de una molécula de agua (o de ácido) por cada enlace de tipo éster obtenido. Todos estos derivados tienen en común la característica de resultar compuestos sumamente estables y resistentes, en particular, al ataque enzimático, para poder garantizar, si se administran, una resistencia y una duración mayores de su efecto en el tiempo.

Objetos de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar derivados del ácido hialurónico que estén dotados de enlaces que sean lábiles y fácilmente hidrolizables en condiciones moderadas, también mediante el efecto enzimático.

35 Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar derivados del ácido hialurónico que estén caracterizados por una elevada eficacia en el campo cosmético y farmacéutico y que tengan características químico-físicas tales que permitan el uso de los mismos en una amplia gama de tipos de formulaciones.

Otro objeto adicional de la presente invención es proporcionar composiciones cosméticas y/o farmacéuticas con una base de derivados del ácido hialurónico, y un procedimiento para su preparación.

40 Descripción

Se logran los fines anteriores y otros adicionales, y las correspondientes ventajas, que serán aclarados con mayor detalle en lo que sigue, por medio de derivados entre el ácido hialurónico y al menos un compuesto heterocíclico derivado de la purina y/o de la pirimidina, según se indica en la reivindicación 1.

45 Según la invención, dicho ácido hialurónico es ácido hialurónico con un peso molecular elevado, estando comprendido dicho peso molecular en un intervalo entre 400 000 y 4 millones de daltones, preferentemente entre 800 000 y 3,5 millones de daltones y, en particular, entre 1,5 y 3 millones de daltones.

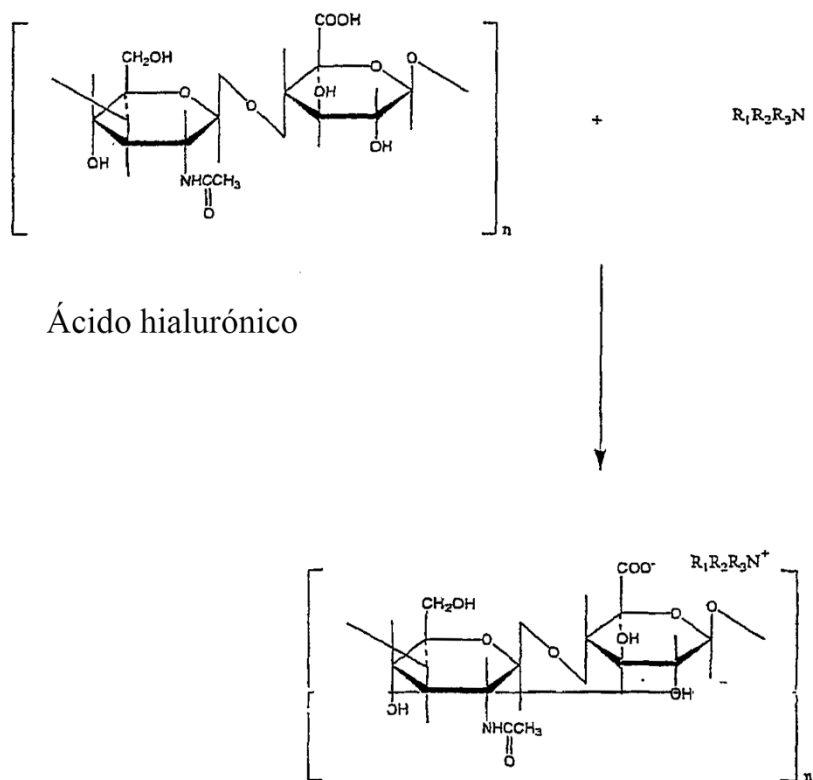
Siempre según la invención, dicho ácido hialurónico es ácido hialurónico con un peso molecular bajo, estando comprendido dicho peso molecular, por ejemplo, en un intervalo entre 80 000 y 400 000 daltones.

50 Según la presente invención, se escogen dichos derivados de la purina entre la adenina y/o la guanina, mientras que dichos derivados de la pirimidina son escogidos entre la timina y la citosina. Los susodichos derivados de la purina y de la pirimidina son denominados comúnmente con la expresión "bases de purina y pirimidina". De nuevo según la invención, otros derivados de la purina y la pirimidina, denominados a menudo con la expresión "bases secundarias", que pueden producir ventajosamente derivados con el ácido hialurónico, son los siguientes:

- 5,6 dihidrouracilo
- 1-metiluracilo
- 5 3-metiluracilo
- 5-hidroximetiluracilo
- 2-tiouracilo
- 10 N⁴-acetilcitosina
- 3-metilcitosina
- 15 5-metilcitosina
- 5-hidroximetilcitosina
- 1-metiladenina
- 20 2-metiladenina
- 7-metiladenina
- 25 N⁶-metiladenina
- N⁶, N⁶-dimetiladenina
- N⁶-(Δ^2 -isopentenil)adenina
- 30 1-metilguanina
- 7-metilguanina
- 35 N²-metilguanina
- N², N²-dimetilguanina.

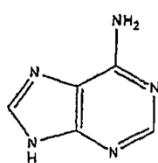
40 En la práctica, según la presente invención, se hace que el ácido hialurónico reaccione con al menos una base de purina y/o pirimidina escogida entre las indicadas más arriba, en condiciones de reacción tales que se forme al menos un enlace de tipo iónico entre al menos un centro "ácido" de ácido hialurónico, tal como, por ejemplo, un grupo carboxilo libre en forma de ácido o en forma de sal de carboxilato, y al menos un centro básico de la base de purina y/o pirimidina, que también está en forma de base libre o de sal de amonio. El esquema de reacción puede indicarse, en general, como sigue:

ESQUEMA 1

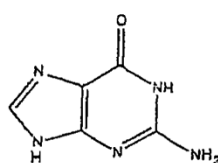


indicando $R_1R_2R_3N$ genéricamente al menos una base de purina o de pirimidina. Las bases usadas más comúnmente tienen las fórmulas siguientes:

BASES DE PURINA

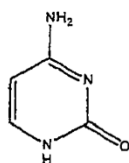


Adenina

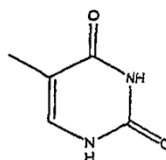


Guanina

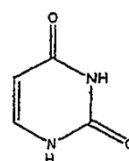
BASES DE PIRIMIDINA



Citosina



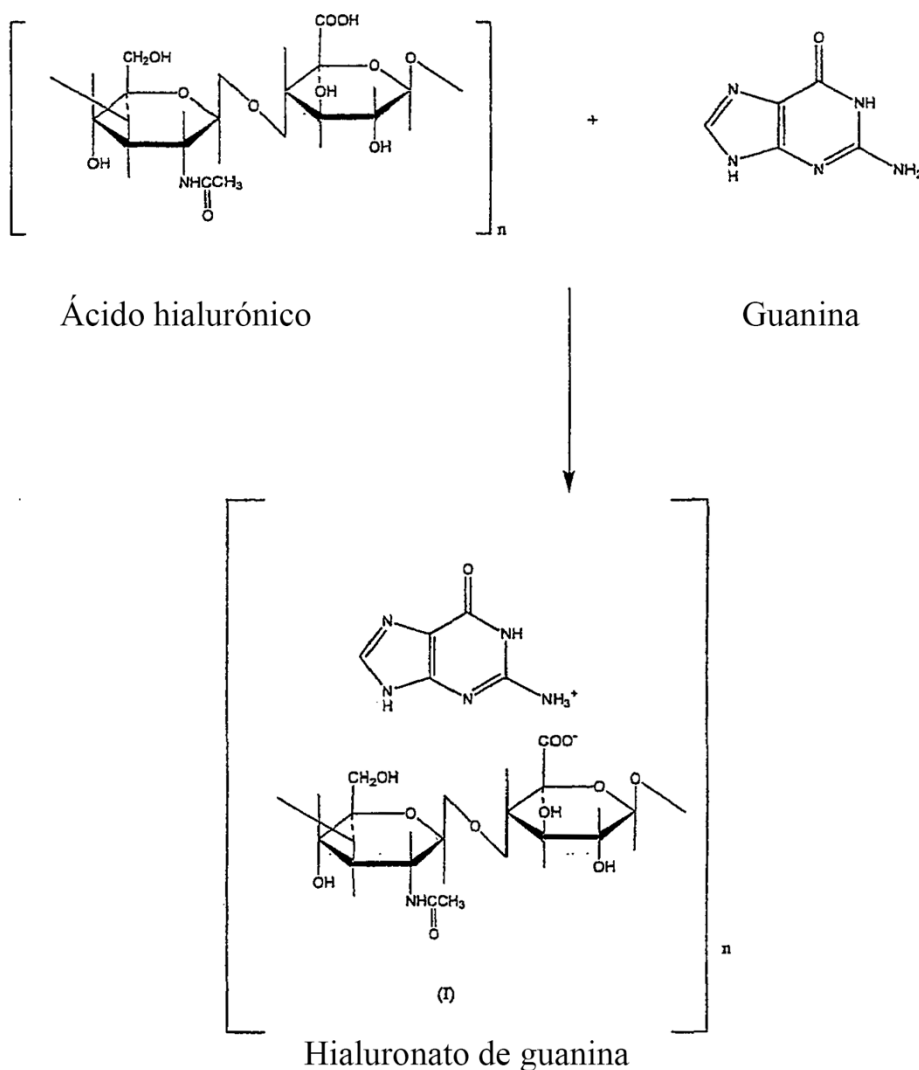
Timina



Uracilo

Una característica importante de las bases de purina y pirimidina es su capacidad de formar enlaces de hidrógeno por medio de los grupos $-NH_2$ cuando estén disponibles, de los grupos $-NH-$ y de átomos de oxígeno, marcadamente electronegativos. Al menos un grupo amino característico de las bases a las que se ha hecho referencia más arriba, tanto tal cual o en forma de sal, reacciona con al menos un grupo carboxilo del ácido hialurónico (que también está

- tal cual en condiciones de reacción apropiadas o en forma de sal de carboxilato) para producir una sal, caracterizada por la formación de al menos un enlace de tipo iónico entre el grupo carboxilo y el grupo amino. Siempre según la presente invención, variando las proporciones de reacción entre el ácido hialurónico y las bases de purina/pirimidina, así como usando bases distintas entre sí para las etapas subsiguientes de salificación, es posible preparar sales mixtas entre varias bases de purina/pirimidina para obtener un "cóctel" con características específicas adecuadas para las diferentes aplicaciones.
- El ácido hialurónico salificado con al menos una base de purina/pirimidina se caracteriza por una viscosidad como media inferior a la de los derivados del ácido hialurónico según la técnica conocida, caracterizados porque son obtenidos mediante la formación de enlaces covalentes. Los derivados del ácido hialurónico según la presente invención se caracterizan, así, por una estabilidad y una duración en el tiempo menores en comparación con los producidos según la técnica conocida, y esto constituye una ventaja, porque son capaces de proporcionar ácido hialurónico tal cual, u otros productos o principios activos ligados al mismo, rápidamente después de la administración, porque experimentan una rápida hidrólisis del enlace iónico (o de los enlaces iónicos) que los caracterizan.
- Aparecen a continuación en la presente memoria algunos ejemplos de realización práctica proporcionados puramente a título de ejemplos indicativos y no limitantes de la presente invención.
- Ejemplo de referencia 1: Reacción entre guanina y ácido hialurónico para obtener hialuronato de guanina (I)
- Se hace que 1 g de hialuronato sódico reaccione con 0,467 g de clorhidrato de guanina.
- La preparación del producto tiene lugar según las siguientes etapas:
- a) preparación de gel de hialuronato sódico mezclando hialuronato sódico con agua;
 - b) adición de clorhidrato de guanina al gel de hialuronato sódico;
 - c) liofilización del producto.
- Se suspenden con agitación 10 g de hialuronato sódico en 300 ml de agua desionizada hasta completar la gelificación. El producto aparece claro, incoloro, homogéneo y carente de coágulos.
- Las proporciones de ácido hialurónico/agua son puramente indicativas; en caso de que no se pretenda proceder al secado o liofilización del producto y se pretenda usar el gel directamente, pueden usarse mayores cantidades de agua (tanto al comienzo como al final de la reacción) para obtener un producto con características físicas más apropiadas (por ejemplo, viscosidad). Al gel de hialuronato sódico preparado previamente se añaden entonces lentamente y con agitación 250 ml de una solución que contiene 0,467 g de clorhidrato de guanina. Al final de la adición, el producto se mantiene con agitación durante aproximadamente 1 hora para obtener la completa homogeneización del mismo. En caso de que se desee modificar el pH del producto, se añade un ácido o una base bajo el control de un medidor de pH hasta que se alcance el pH deseado.
- El producto obtenido es mantenido en un refrigerador durante 12 horas y luego experimenta liofilización o secado en condiciones de vacío. Una variación del procedimiento descrito más arriba consiste en añadir el gel de hialuronato a la solución de clorhidrato de guanina.



Al producto obtenido según el ejemplo al que se ha hecho referencia más arriba, puede haber asociadas otras y diferentes moléculas orgánicas que están coordinadas con el mismo por medio de enlaces de hidrógeno.

Ejemplo de referencia 2: Reacción entre adenina y ácido hialurónico para obtener hialuronato de adenina (II)

Se hace que 1 g de hialuronato sódico reaccione con 0,450 g de clorhidrato de adenina hemihidratado.

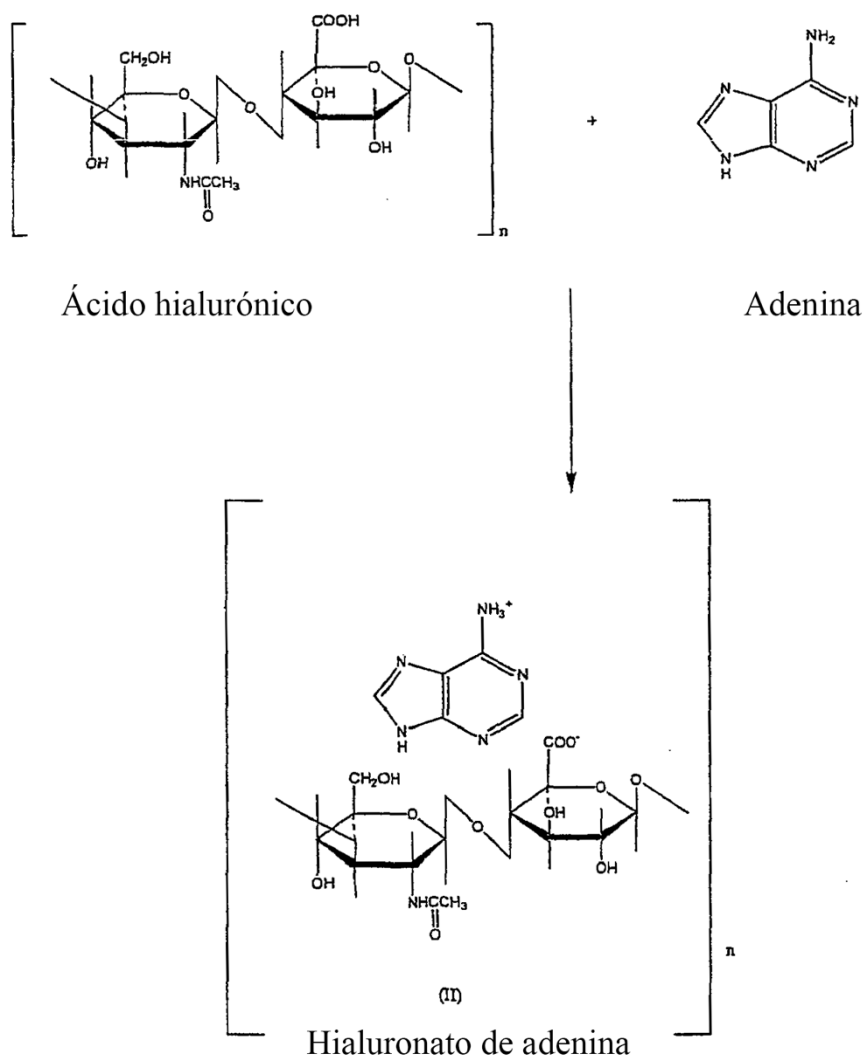
5 La preparación del producto tiene lugar según las siguientes etapas:

- a) preparación del gel mezclando hialuronato sódico con agua;
- b) adición de clorhidrato de adenina hemihidratado al gel de hialuronato sódico;
- 10 c) liofilización del producto.

Se suspenden con agitación 10 g de hialuronato sódico en 300 ml de agua desionizada hasta completar la gelificación. El producto aparece claro, incoloro, homogéneo y carente de coágulos. Las proporciones de ácido hialurónico/agua son solo indicativas. En caso de que no se pretenda proceder al secado o liofilización del producto y se pretenda usar el gel directamente, es posible usar mayores cantidades de agua (tanto al comienzo como al final de la reacción) para obtener un producto con características físicas más apropiadas (por ejemplo, viscosidad).

Al gel de hialuronato sódico preparado previamente se añaden entonces lentamente y con agitación 250 ml de una solución que contiene 0,45 g de clorhidrato de adenina hemihidratado. Al final de la adición, el producto se mantiene con agitación durante aproximadamente 1 hora para obtener la completa homogeneización del mismo. En caso de que se desee modificar el pH del producto, se añade un ácido o una base bajo el control de un medidor de pH hasta que se alcance el pH deseado. El producto obtenido se deja en reposo en un refrigerador durante 12 horas y esto es seguido por la liofilización o secado del producto en condiciones de vacío.

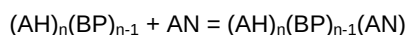
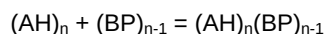
Una variación del procedimiento indicado consiste en añadir el gel de hialuronato a la solución de clorhidrato de adenina.



Al derivado de hialuronato de adenina (II) obtenido según se ha descrito en lo que antecede es posible asociarle otras y diferentes moléculas orgánicas que están coordinadas con el mismo por medio de enlaces de hidrógeno.

- 5 Los aminoácidos naturales, sus oligómeros y sus polímeros (péptidos) pueden reaccionar con los derivados del ácido hialurónico según la invención (ácido hialurónico salificado con al menos una base de purina/pirimidina) para producir productos de salificación adicionales con posibles grupos carboxilo libres que sigan presentes. En la práctica, si el objetivo es esquematizar la reacción, e indicando los reactivos como AH (ácido hialurónico), BP (bases de purina/pirimidina) y AN (aminoácidos naturales, sus oligómeros y sus polímeros), obtendremos el esquema siguiente:
- 10

ESQUEMA 2



- 15 Por ejemplo, si se obtienen hialuronato de guanina (I) o hialuronato de adenina (II) según se describe en los ejemplos precedentes usando una deficiencia de bases con respecto al ácido hialurónico, estos pueden reaccionar, en las condiciones apropiadas, con uno o más aminoácidos naturales y/o sus oligómeros y/o sus polímeros (péptidos) para obtener sales adicionales del ácido hialurónico que estarán caracterizadas, así como por la presencia de al menos una base de purina/pirimidina, también por la presencia de al menos un aminoácido natural o su oligómero o polímero. Así, las características del producto final incluirán tanto las del ácido hialurónico como las

de las bases de purina y de los aminoácidos, dado que también en este caso el enlace que se forma es de tipo iónico, con gran facilidad de hidrólisis y, por ende, la correspondiente disponibilidad de las especies tal cual.

Ejemplo 3: Reacción entre hialuronato de adenina (II) y polilisina

5 Se hace que 1 g de hialuronato de adenina (salificado al 50% con adenina) reaccione con 0,143 g de polilisina. La preparación del producto tiene lugar según las siguientes etapas:

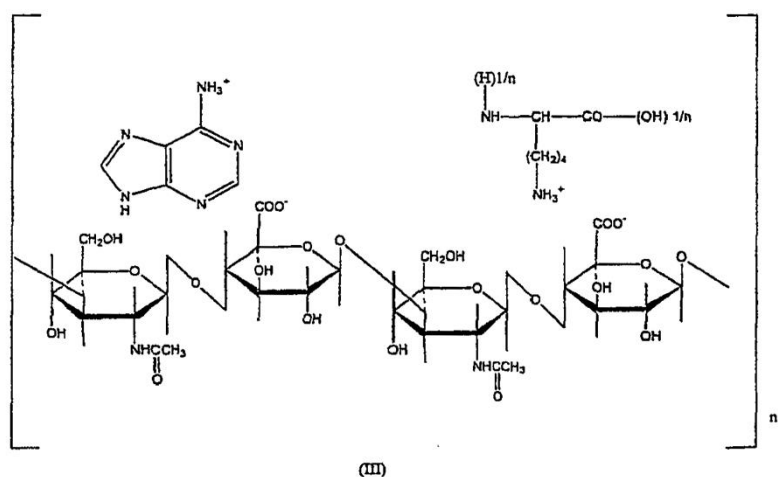
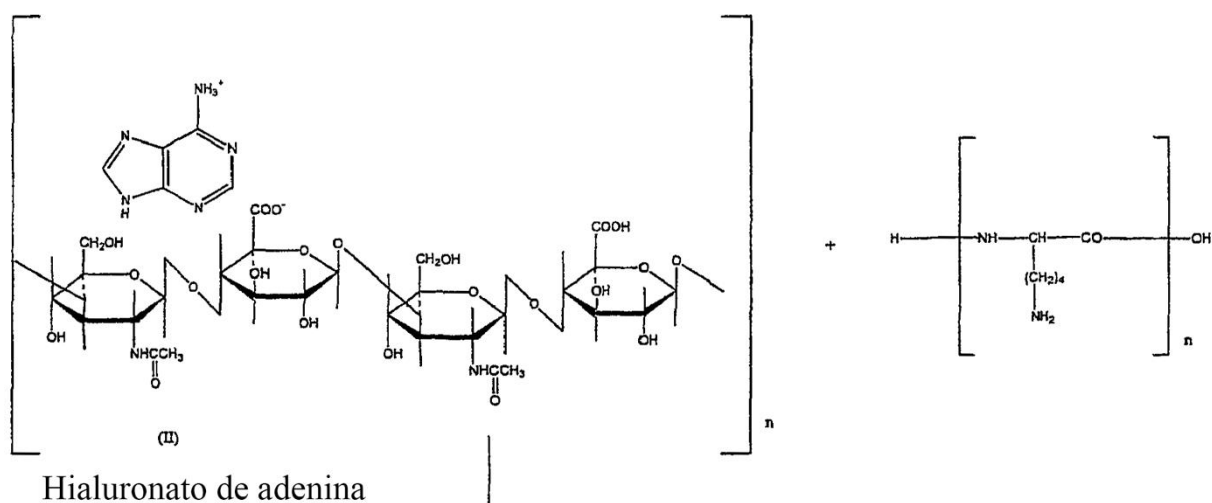
- a) preparación del gel mezclando ácido hialurónico con agua/adenina;
- b) adición de la polilisina al gel de ácido hialurónico/adenina (compuesto II);

10 c) liofilización del producto.

Se suspenden con agitación 10 g de ácido hialurónico en 300 ml de agua desionizada hasta completar la gelificación. El producto aparece claro, incoloro, homogéneo y carente de coágulos. El gel obtenido tiene un pH de 6,6.

15 Las proporciones de ácido hialurónico/agua son indicativas. En caso de que no se pretenda proceder al secado o liofilización del producto y se pretenda usar el gel directamente, es posible usar mayores cantidades de agua (tanto al comienzo como al final de la reacción) para obtener un producto con características físicas más apropiadas (por ejemplo, viscosidad). Al gel de ácido hialurónico/adenina preparado previamente (compuesto II) se añaden lentamente y con agitación 200 ml de una solución que contiene 1,51 g de polilisina. Al final de la adición, el producto se mantiene con agitación durante aproximadamente 1 hora para obtener la completa homogeneización del mismo. En caso de que se desee modificar el pH del producto, se añade un ácido o una base bajo el control de un medidor de pH hasta que se alcance el pH deseado. El producto obtenido se deja en reposo en un refrigerador durante 12 horas y esto es seguido por la liofilización o secado del producto en condiciones de vacío.

Una variación del procedimiento indicado consiste en añadir el ácido hialurónico/adenina (compuesto II) a la solución de polilisina.

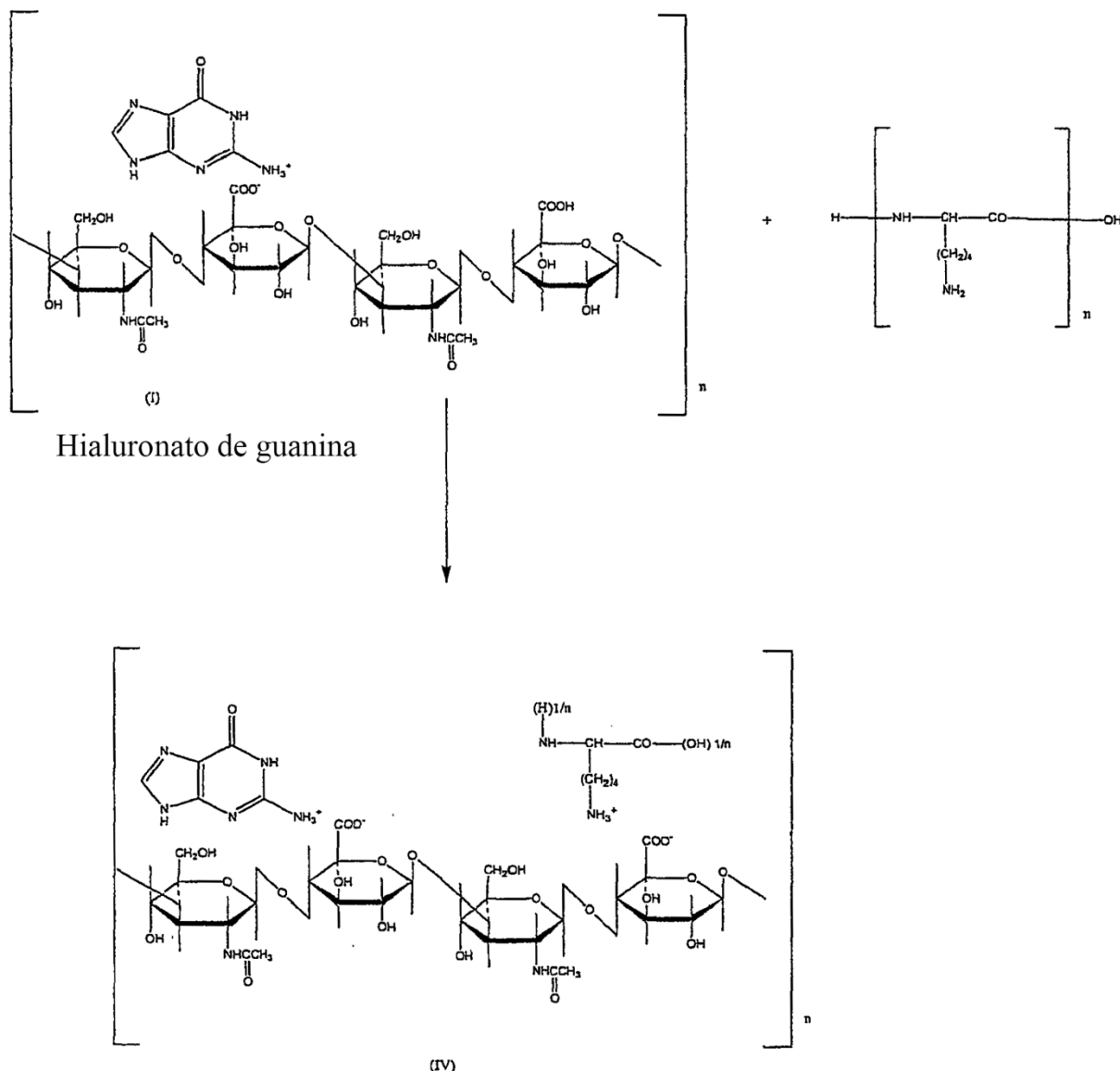


Al producto obtenido es posible asociarle otras y diferentes moléculas orgánicas que están coordinadas con el mismo por medio de enlaces de hidrógeno.

En cuanto al producto (III), según se deduce del esquema al que se hace referencia arriba, se entiende que la unidad derivada de la polilisina estará presente n veces según las proporciones molares entre los reactivos.

- 5 De la misma manera, el hialuronato de guanina (I) puede reaccionar con polilisina u otros oligómeros o polímeros (péptidos) de aminoácidos.

Ejemplo 4: Reacción entre hialuronato de guanina (I) y polilisina



También en este caso, en cuanto al producto (IV), según se deduce del esquema que aparece arriba, se entiende que la unidad derivada de la polilisina estará presente n veces según las proporciones molares entre los reactivos.

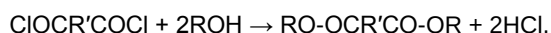
- 5 Las reacciones de preparación de los derivados que forman la materia objeto de la presente invención pueden realizarse usando, como ya se ha dicho, cantidades estequiométricas de los reactivos o un exceso de uno de los componentes. Con cantidades estequiométricas de los reactivos se quiere decir que el número de moles del compuesto básico usados es igual al número de funciones carboxilo presentes en el ácido hialurónico. La posibilidad de variar la proporción entre moles de ácido y moles de base permite la modulación de las características de los productos que pueden ser obtenidos según las propiedades deseadas.
- 10 Los derivados entre el ácido hialurónico y las bases de purina/pirimidina según la presente invención también pueden reaccionar con otros compuestos que puedan formar enlaces de tipo iónico con los posibles grupos residuales carboxilo presentes en el ácido hialurónico. Por ejemplo, pueden usarse, para la salificación adicional de los derivados del ácido hialurónico, aminoácidos modificados, poliaminoácidos, factores del crecimiento, principios activos con actividad farmacológica, factores inhibidores de la angiogénesis, etc.
- 15 En cada uno de los casos descritos más arriba, la posibilidad de hidrolizar rápidamente el enlace iónico entre los susodichos compuestos y el ácido hialurónico, que, a su vez, está salificado con al menos una base de purina/pirimidina, hace que el producto esté inmediatamente disponible tal cual, pero permite que haga de vehículo y

de distribución a la "diana" identificada con igual rapidez, gracias a la considerable facilidad de difusión de los derivados del ácido hialurónico según la invención.

La reacción de salificación entre el ácido hialurónico y la base de purina/pirimidina puede ocurrir por medio de una reacción entre un ácido y una base libre, o, si no, entre un ácido en forma de sal (carboxilato) y una base también salificada con ácidos orgánicos y/o inorgánicos. En este caso, la reacción contempla un intercambio de iones para obtener el producto deseado en condiciones apropiadas. La reacción puede llevarse a cabo usando cantidades estequiométricas de reactivos o un exceso de uno de los dos componentes, en cuyo caso la sal y la coordinación del reactivo en exceso se obtiene por medio de la formación de enlaces de hidrógeno. Así es posible modular las características de los derivados de hialuronato (ácido hialurónico y base de purina/pirimidina) y, posiblemente, de principios activos adicionales o de otros componentes asociados con los mismos, según se ha descrito más arriba. Dichos principios activos u otros componentes pueden estar asociados con los derivados de hialuronato por coordinación mediante la formación de enlaces de hidrógeno. Al producto obtenido es posible añadirle ácidos o bases tanto orgánicas como inorgánicas (por ejemplo, glucosamina y ácido glucurónico), con el fin de modificar su pH y, posiblemente, su actividad farmacológica, si está presente.

De nuevo según la presente invención, el ácido hialurónico puede reticularse por medio de la formación de enlaces de tipo covalente (ruptura de un enlace precedente de tipo covalente y la formación de un nuevo enlace, una vez más de tipo covalente) entre cadenas laterales. En particular, en la reacción de reticulación pueden estar implicados tanto grupos hidroxilo (OH) como grupos carboxilo (COOH) presentes en la molécula de ácido hialurónico.

Por ejemplo, en el caso de la reacción de reticulación mediante la esterificación de los grupos hidroxilo, esto tiene lugar rápidamente, incluso a temperatura ambiente, usando cloruros de ácidos orgánicos según el siguiente esquema:



representando ROH el ácido hialurónico. La reacción puede llevarse a cabo, por ejemplo, en un disolvente inerte tal como clorobenzol o en un disolvente tal como DMF, que neutraliza el ácido clorhídrico producido por la reacción. La reacción puede llevarse a cabo sobre ácido hialurónico libre o sobre su sal inorgánica o una sal orgánica del mismo.

Asimismo, la reacción de reticulación por medio de la esterificación de los grupos carboxilo contempla, por ejemplo, el uso de compuestos cloro-orgánicos, que reaccionan con los grupos carboxilo del ácido hialurónico según el siguiente esquema:



representando RCOOH el ácido hialurónico. La reacción puede llevarse a cabo sobre ácido hialurónico libre, una sal inorgánica del mismo (en este caso, en vez de HCl, se obtiene la correspondiente sal de clorhidrato) o una sal orgánica.

Ejemplo 5: Reticulación por esterificación con fosgeno

Se prepara una solución acuosa de hialuronato sódico (1 g en 500 ml de agua).

Se prepara a continuación una solución de 0,01 g - 0,005 g de COCl_2 (fosgeno) en 20-50 ml de cloroformo. La cantidad de fosgeno dada es simplemente indicativa y puede variar según el grado de reticulación deseado. Se añade la solución de cloroformo a la de hialuronato sódico con agitación, obteniendo así la reticulación. Si la reacción se lleva a cabo en ausencia de agitación, manteniendo las dos fases (agua y cloroformo) en contacto, en la superficie de contacto se forma una película de polímero reticulado que puede ser eliminada continuamente. La reacción tiene lugar rápidamente a temperatura ambiente.

Según un aspecto preferente de la presente invención, los derivados de ácido hialurónico según la invención son usados como principios activos en la preparación de medicamentos. Son adecuados para ser formulados con excipientes apropiados, por ejemplo los generalmente usados en el campo de la cosmética, tales como la cera de abejas, el aceite de jojoba, el isoestearato isoestearílico, ácidos grasos, triglicéridos, propilenglicol, alcohol laurílico e hidroxipropil metilcelulosa. A estos pueden añadirse, además, principios estabilizantes activos, antioxidantes y conservantes, ya sea solos o en combinación mutua. Como estabilizantes pueden usarse butilhidroxianisol, ácido cítrico, tocoferol o tiosfato sódico. Como conservantes pueden usarse ésteres del ácido p-hidroxibenzoico o imidazolidinurea.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado entre el ácido hialurónico y al menos un compuesto heterocíclico derivado de la purina y/o de la pirimidina que esté dotado de al menos un enlace de tipo iónico entre dicho ácido y dicho al menos un compuesto heterocíclico, caracterizado porque:
 - 5 – dicho compuesto heterocíclico se escoge entre: adenina, guanina, timina y citosina;
 - está asociado con al menos un compuesto orgánico diferente escogido entre aminoácidos naturales, sus oligómeros y sus polímeros (péptidos).
- 10 2. El derivado según la reivindicación 1 caracterizado porque es polilisina hialuronato de guanina o polilisina hialuronato de adenina.
3. El derivado según la reivindicación 1 caracterizado porque se obtiene dicho enlace de tipo iónico entre dicho ácido y al menos dos de dichos compuestos heterocíclicos que son iguales o diferentes entre sí.
4. Un procedimiento para la preparación de un derivado entre ácido hialurónico y al menos un compuesto heterocíclico según la reivindicación 1 caracterizado porque:
 - 15 – se deja que el ácido hialurónico o una sal del mismo reaccionen con al menos un compuesto heterocíclico en forma libre o salificada, seguido por
 - su reacción con al menos un compuesto orgánico en forma libre o salificada.
5. El uso de un derivado según la reivindicación 1 en el campo cosmético.
- 20 6. Composiciones cosméticas o farmacéuticas que comprenden los compuestos a los que se hace referencia en la reivindicación 1.