

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 029**

51 Int. Cl.:

A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/4172 (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61Q 7/00 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
C08B 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2011 PCT/IB2011/002946**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.06.2012 WO12076961**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2011 E 11844004 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2648715**

54 Título: **Mezclas de carnosina-ácido hialurónico y su uso**

30 Prioridad:

06.12.2010 IT BS20100197

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

02.10.2017

73 Titular/es:

**DE PAOLI AMBROSI, GIANFRANCO (100.0%)
Vía Cure del Lino, 32
25087 Salo' (Brescia), IT**

72 Inventor/es:

DE PAOLI AMBROSI, GIANFRANCO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 635 029 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

Mezclas de carnosina-ácido hialurónico y su uso

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere al campo técnico de la industria cosmética y/o farmacéutica. En particular, la presente invención se refiere a un compuesto de carnosina y ácido hialurónico o un oligómero, dímero o monómero, del mismo, a un procedimiento para preparar el mismo y a su uso en el campo cosmético y/o farmacéutico.

Técnica conocida

La carnosina es un dipéptido de aminoácidos beta-alanina e histidina que se encuentra presente especialmente en tejido muscular y en el cerebro.

- 10 Se ha mostrado que la carnosina tiene propiedades antioxidantes y particularmente la capacidad de retirar especies de oxígeno reactivo ("ROS") así como también aldehídos alfa-beta insaturados, formados a partir de la peroxidación de ácidos grasos de la membrana celular durante un estrés oxidativo.

- 15 Además, la carnosina inhibe la glicación y es capaz de formar quelatos con iones de metal divalente. Debido a sus propiedades antioxidantes, de antiglicación y de formación de quelatos con metales se ha propuesto usar la carnosina como un suplemento en el tratamiento anti-envejecimiento.

- 20 Una cantidad de estudios han mostrado los efectos benéficos de la N-acetilcarnosina en la prevención y el tratamiento de cataratas, y uno de estos estudios han encontrado que la carnosina puede reducir la opacidad del lente del cristalino en ratas que habían sido expuestas a guanidina con el fin de inducir cataratas (Attanasio F., Cataldo S., Fisichella S., et al. (julio de 2009) "Protective effects of L- and D-carnosine on alpha-crystallin amyloid fibril formation: implications for cataract disease" [Efectos protectores de L- y D-carnosina en la formación de fibrilo del alfa-cristalino amiloide]. Biochemistry 48 (27): 6522-31).

- 25 El ácido hialurónico es un polímero de sacárido que está ampliamente diseminado en tejido conectivo, epitelial y neural, y constituye uno de los componentes principales de la matriz extracelular de la piel, junto con proteoglicanos y fibras de colágeno. El ácido hialurónico consiste en unidades alternantes y repetitivas de ácido glucurónico y N-acetil glucosamina que forman una cadena lineal flexible larga de alto peso molecular.

- 30 El ácido hialurónico se encuentra en el humor vítreo, en el líquido sinovial, la piel, los cartílagos, los tendones, las paredes aórticas y en el cordón umbilical. El ácido hialurónico tiene propiedades higroscópicas, reológicas y viscoelásticas, y esta sustancia es para muchas funciones en el organismo humano. El ácido hialurónico se usa ahora en diversos campos médicos que incluyen artrología, cirugía estética, cirugía del oído, oftalmología e ingeniería de tejidos.

Por la solicitud de patente WO 2010/056113 se conoce una composición oftálmica que comprende dexpanthenol, ácido hialurónico y carnosina, que se use especialmente como una solución para lentes de contacto y como gotas oftálmicas para prevenir o reducir queratitis puntuada superficial.

- 35 Por la solicitud de patente WO 2006/087392 se conocen composiciones dermatológicas útiles contra la alopecia y que contienen oligómeros de ácido hialurónico y agentes tricogénicos, opcionalmente suplementados con compuestos antioxidantes entre los cuales se menciona carnosina.

- 40 La solicitud de patente EP 1,884,231 divulga composiciones coloidales para uso farmacéutico o cosmético que contienen partículas de ácido hialurónico combinadas con un tensioactivo. Estas composiciones, que se usan para tratar heridas, quemaduras y acné, también pueden contener componentes reforzadores de colágeno y elastina, entre los cuales se menciona carnosina.

El documento DE 10 2007 004916 divulga una composición cosmética antiarrugas a base de péptidos, ácido hialurónico, agente antioxidante y pigmento y posiblemente con la adición de carnosina.

- 45 El documento WO 2006/067608 divulga una formulación acuosa para uso parental la cual comprende hialuronato de sodio, una sustancia osmógena y una anfótera, fisiológicamente aceptables, no salinas, posiblemente con la adición de carnosina.

Los documentos DATABASE WPI, semana 200938, Thomson Scientific, London, GB; AN 2009-J90124, & JP 2009 120564 A (NICHIRO KK) 4 de junio de 2009 y DATABASE WPI, semana 199240, Thomson Scientific, London, GB; AN 1992-327694, & JP 4 235111 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 24 de agosto de 1992, describen ambas formulaciones médicas que comprenden ácido hialurónico y carnosina.

- 50 El documento YAGI M ET AL: "Hyaluronic Modulates Proliferation and Migration of Rabbit Fibroblasts Derived From Flexor Tendons and Endotendon" [Ácido hialurónico modula la proliferación y migración de fibroblastos de

conejo, derivados de epitenona y endotenona del tendón del flexor], THE JOURNAL OF HAND SURGERY, W.B. SAUNDERS, vol. 35, no.5, 1 de mayo de 2012, páginas 791-796, XP027043161, ISSN: 0363-5023, pulga que el ácido hialurónico promueve la migración celular, en particular la migración de fibroblastos.

5 Por otra parte, no se conoce un compuesto químico que contenga ácido hialurónico o un oligómero, dímero o monómero del mismo, que al salificarse con carnosina, forme una entidad química definida.

Sumario de la invención

10 De acuerdo con un aspecto de la misma, la presente invención se refiere a un compuesto novedoso que comprende ácido hialurónico, un oligómero opcionalmente reticulado, un dímero o monómero del mismo, opcionalmente reticulados, que se salifica o al menos parcialmente se salifica con carnosina, en cuyo caso la carnosina se encuentra en la forma de un L- o D-enantiómero o un racemato.

El término "carnosina" significa L-carnosina, D-carnosina o una mezcla racémica de las mismas.

"Monómero de ácido hialurónico" significa la unidad de sacárido formada mediante el enlace de ácido glucurónico y acetil glucosamina por medio de un enlace de 1-4 beta glucósido.

15 En el dímero de ácido hialurónico, dos de los monómeros anteriores se enlazan entre sí a través de un enlace de β 1-3 glucósido.

En un oligómero (ya sea en forma libre o reticulado) de ácido hialurónico, 3 a 16 monómeros se enlazan entre sí para formar una molécula con un peso molecular de hasta ~6375 Daltons, lo que corresponde a 16 unidades del monómero y, por lo tanto, a 16 grupos carboxilo.

20 "Ácido hialurónico" significa un polímero formado por n-monómeros, en cuyo caso n se encuentra entre 17 y 12500, con un peso molecular correspondiente entre 6772 Da y 5 000 000 Da; por lo tanto, la cantidad de grupos carboxilo en el ácido hialurónico se encuentra entre ~17 y 12500.

"Polímero u oligómero reticulados" significa cualquier polímero u oligómero de ácido hialurónico en el cual hay enlaces intramoleculares estables de una naturaleza covalente en la forma de amidas y/o éteres.

25 Por lo tanto, el compuesto de acuerdo con la invención puede comprender el monómero de ácido hialurónico, el dímero, los oligómeros, ya sea en forma libre o reticulados, con un peso molecular entre ~1192,02 Da y ~6375 Da, y el polímero (o "ácido hialurónico"), ya sea en forma libre o reticulado, con un peso molecular entre ~6772 Da y ~5 000 000 Da.

30 El intervalo promedio de M_w del ácido hialurónico se selecciona dependiendo del uso del compuesto. Por ejemplo, intervalos útiles comprenden 5000-10 000 Da, 10 000-100 000 Da, 100 000-200 000 Da, 200 000-400 000 Da; 400 000-1 000 000 Da, 1 000 000-2 000 000 Da; 3 000 000-4 000 000 Da.

35 Cuando el compuesto de acuerdo con la presente invención comprende ácido hialurónico o un oligómero del mismo, y opcionalmente se encuentra reticulado, preferiblemente esta salificado con carnosina en un porcentaje de sus grupos carboxilo en el intervalo desde 0.001 % a 100 %, y convenientemente desde 50 a 100 %. Compuestos particularmente preferidos de acuerdo con la presente invención son aquellos en los cuales el ácido hialurónico o el oligómero, dímero o monómero del mismo está completamente salificado con carnosina.

40 En el compuesto de acuerdo con la invención, la nueva entidad química puede obtenerse mediante el procedimiento de salificación del grupo amino primario de la carnosina con el grupo carboxilo de la unidad de ácido glucurónico. La salificación puede realizarse usando la cantidad de moles de carnosina requeridos para salificar el grupo carboxilo de cada monómero, o la cantidad de moles de carnosina requeridos para salificar uno o dos grupos carboxilo del dímero, o la cantidad de moles de carnosina requeridos para salificar desde 3 a 16 grupos carboxilo de los oligómeros, o desde 17 a 12500 grupos carboxilo del copolímero de ácido hialurónico. El compuesto de acuerdo con la presente invención se prepara usando un procedimiento que comprende adicionar ácido clorhídrico a una solución acuosa de una sal alcalina del ácido hialurónico o un monómero, dímero u oligómero del mismo con agitación, en cuyo caso el ácido hialurónico o su oligómero pueden reticularse opcionalmente, y luego adicionar carnosina y agitar adicionalmente a 10-40°C durante al menos 1 h hasta que se obtenga una solución transparente que luego se liofiliza para obtener el compuesto deseado. El procedimiento anterior se realiza preferiblemente en una atmósfera inerte, por ejemplo una atmósfera de nitrógeno, y preferiblemente a una temperatura de 20-25°C.

45 El procedimiento de preparación de las sales de carnosina con ácido hialurónico, o un monómero, dímero u oligómero del mismo, en cuyo caso el ácido hialurónico y sus oligómeros pueden estar opcionalmente reticulados, puede implementarse de manera reproducible sin considerar el grado de polimerización del ácido hialurónico o sus oligómeros.

50 De acuerdo con otro aspecto de la misma, la presente invención se refiere a un compuesto, tal como se ha descrito antes, para uso terapéutico. De acuerdo con otro aspecto, la invención se refiere al uso cosmético del compuesto descrito anteriormente.

Se describe en composiciones farmacéuticas que no están cubiertas por la presente invención para uso tópico que comprende el compuesto anterior en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, así como también composiciones cosméticas que contienen el compuesto anterior en combinación con un vehículo cosméticamente aceptable.

- 5 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma, por ejemplo, de gotas oftálmicas, una preparación inyectable para uso intramuscular, subcutáneo o intra-articular, apósitos impregnados, una emulsión de aceite en agua, una emulsión de agua en aceite, una solución monofásica y una solución alcohólica.

- 10 Las composiciones cosméticas pueden estar en forma de, por ejemplo, una loción, una emulsión de aceite en agua, una emulsión de agua en aceite, gel monofásico, gel bifásico, gel bifásico micelar, o solución monofásica. Dichas composiciones también pueden ser adecuadas para ser inyectadas por vía intracutánea para llenar arrugas y/o para mejorar las propiedades estéticas de la piel, retrasando así los efectos del crono-envejecimiento y el foto-envejecimiento y/o para prevenir pérdida de cabello.

- 15 El compuesto de acuerdo con la presente invención puede tener usos variados en el campo terapéutico y cosmético. En cuanto a los usos terapéuticos es posible contemplar su uso en dermatología, oftalmología, ortopedia, cirugía estética, cirugía general, pediatría, geriatría y ginecología. En cuanto al uso en el campo estético, es posible concebir su uso en cremas para la piel, en preparaciones inyectables, intracutáneas, anti-envejecimiento, así como también en preparaciones para el tratamiento del cabello y otros anejos cutáneos.

- 20 En particular, puede usarse para las aplicaciones cosméticas y terapéuticas ya mencionadas antes con referencia a carnosina y ácido hialurónico, con el resultado de obtener efectos inesperados, particularmente un efecto sinérgico, comparados con estos compuestos usados o bien solos, o bien en combinación entre sí.

El compuesto de acuerdo con la invención y las composiciones antes mencionadas pueden administrarse usando un sistema cualquiera disponible y de liberación efectiva, que incluye a la aplicación tópica, inyección y administración transcutánea, en formulaciones de dosis única que contienen soportes convencionales, adyuvantes y vehículos que son aceptables tanto farmacéuticamente como cosméticamente y no son tóxicos.

- 25 Las preparaciones estériles inyectables pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida.

Las preparaciones farmacéuticas pueden producirse usando técnicas farmacéuticas convencionales tales como aquellas descritas en las diversas farmacopeas o manuales del campo, tales como "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook", Mack Publishing, Nueva York, 18ª edición, 1990.

Breve descripción de las figuras

- 30 La Fig. 1 es un espectro de RMN de hialuronato de L-carnosina en D₂O;
 La Fig. 2 es un espectro de RMN de L-carnosina en D₂O;
 La Fig. 3 es un espectro de RMN de L-carnosina en D₂O + DCl;
 La Fig. 4 es un espectro de RMN de L-carnosina en D₂O + ácido acético;
- 35 La Fig. 5 muestra los resultados de un ensayo de rasguño en fibroblastos de la piel, tal como se realiza usando el compuesto hialuronato de L-carnosina de acuerdo con la invención;
 La Fig. 6 muestra los resultados de un ensayo de rasguño en fibroblastos de la piel tal como se realiza usando el compuesto hialuronato de D-carnosina de acuerdo con la invención;
- La Fig. 7 muestra la expresión de colágeno III en fibroblastos después de exponerse a hialuronato de L-carnosina al 1,0 y 1,5 % por 48 horas, usando la técnica de Western blotting;
- 40 La Fig. 8 muestra la expresión de colágeno III en fibroblastos después de exponerse a hialuronato de D-carnosina al 1,0 y 1,5 % por 48 horas, usando la técnica de Western blotting.

Descripción detallada

Ejemplo 1

Preparación de Hialuronato de L-carnosina (polímero con M_w de ~300 000 Da)

- 45 50 g de H₂O y 0,75 g de NaCl se cargaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra agitadora magnética en atmósfera de nitrógeno se agitaron por aproximadamente 1 minuto hasta disolverse completamente. Luego se adicionó 1 g de hialuronato de sodio con un M_w promedio de 300,000 Da (lote 09083101 de en Shyong Freda Biochemicals) y se continuó agitando por aproximadamente 1 minuto, seguido de la adición de 2,6 ml de HCl de 1 N con agitación adicional durante aproximadamente 10 minutos a 20°C. Luego se adicionaron 50 0,584 g de L-carnosina (equivalentes a 2,58 mmol o la cantidad de moles requeridos para salificar todos los grupos

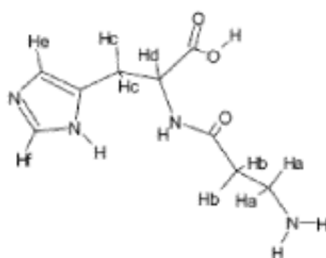
carboxilo en el ácido hialurónico) (suministrada por Flamma SpA) y 47 ml de H₂O y se continuó agitando por 1 h a 20°C, hasta que se obtuvo una solución transparente.

1 ml de la solución final se diluyó en 5 ml de D₂O, y la solución resultante se usó para registrar el espectro de RMN mostrado en la Fig. 1.

- 5 Para propósitos comparativos, se preparó una solución de L-carnosina en D₂O, una solución de L-carnosina en D₂O suplementada con DCI, y una solución de L-carnosina en D₂O suplementada con ácido acético, y se registraron sus espectros de RMN tal como se muestra en las figuras 2, 3 y 4, respectivamente.

El instrumento usado para obtener los espectros de RMN anteriores es un aparato Bruker AV 300 Ultrashield.

Del espectro de la Fig. 2, puede observarse que la carnosina (mostrada en la fórmula a continuación)



10

en D₂O tiene las siguientes señales:

2,5 ppm	m 2H (b)
2,85 ppm	dd 1H (c)
3,00 ppm	dd 1H (c)
3,1 ppm	m 2H (a)
4,3 ppm	m 1H (d)
6,8 ppm	s 1H (e)
7,6 ppm	s 1H (f)

15

20

De la Fig. 3, puede observarse que existe un cambio significativo en el desplazamiento químico de las señales Ha (de 3,1 a 2,8 ppm) y Hb y en el desplazamiento químico de la señal Hf (de 7,6 a 8,2 ppm).

A partir de esto puede suponerse que el ácido clorhídrico salifica tanto el grupo amino de beta-alanina en L-carnosina como el nitrógeno de imidazol.

25

La Fig. 4 muestra que cuando se adiciona un ácido débil como el ácido acético, también hay un desplazamiento de las señales Ha y Hb debido a la salificación de NH₂ por el ácido acético, incluso aunque la cantidad de este desplazamiento se disminuya puesto que la fuerza del ácido acético es comparable con la del grupo carboxilo en L-carnosina. También puede observarse un desplazamiento significativo de la señal Hf de 7,6 a 8,5 ppm, lo que indica la salificación del nitrógeno de imidazol.

30

La Fig. 1 muestra que también en este caso las señales Ha y Hb han experimentado un desplazamiento similar que el registrado para la solución de L-carnosina suplementada con ácido acético, y también puede observarse un desplazamiento significativo de señal Hf desde 7,6 a 8,5 ppm. Todo esto confirma que se ha formado la sal entre L-carnosina y ácido hialurónico.

La solución de hialuronato de L-carnosina preparada tal como se ha descrito antes fue liofilizada para obtener un polvo blanco.

Ejemplo 2

35

Fue seguido el procedimiento mostrado en el ejemplo 1 pero usando 3 g de hialuronato de sodio con un M_w promedio de 300 000 Da (lote 09083101 de Shyong Freda Biochemicals), 1,752 de L-carnosina (Flamma SpA), 7,8 ml de HCl de 1 N, y una cantidad total de 92 ml de H₂O, también en este caso para obtener una solución transparente de hialuronato de L-carnosina.

Ejemplo 3

La preparación de acuerdo con el ejemplo 2 fue repetida pero usando D-carnosina (Flamma SpA) en lugar de L-carnosina, para obtener una solución transparente de hialuronato de D-carnosina.

Ejemplo 4

5 Las soluciones obtenidas de los ejemplos 2 y 3 fueron usadas para preparar soluciones diluidas de hialuronato de L-carnosina y hialuronato de D-carnosina a concentraciones de 0,8 %, 1,0 %, 1,2 % y 1,5 %, y estas soluciones cuyo pH inicialmente cambió de 3 a 1,5 fueron neutralizadas por la adición de NaOH.

El efecto de las soluciones anteriores en la migración de fibroblastos de la piel ensayado in vitro por medio de un ensayo de rasguño. En este ensayo las células imitan la migración celular durante la reparación de tejido in vivo.

10 El procedimiento se basa en infligir un rasguño-herida en una monocapa confluyente de células de modo que las células capaces de migración se estimulen para cubrir la grieta artificial en un intento por restablecer nuevos contactos de célula a célula.

Con el fin de prevenir la restauración de la monocapa debido a la proliferación de las células de cultivo y no a la quimioquinesis, los fibroblastos son tratados previamente con mitomicina C que intercala ADN para impedir la duplicación del mismo.

15 En este ensayo, los fibroblastos fueron heridos con un rasguño y luego tratados con las sustancias de ensayo a diferentes concentraciones. A las 48 horas después del tratamiento las células fueron fotografiadas y teñidas con violeta cristal y las células migradas fueron contadas en un microscopio óptico. El conteo de células migradas se desarrolló en tres campos en tres experimentos diferentes.

20 La Fig. 5 muestra una cantidad de fotomicrografías y una representación gráfica del ensayo de rasguño para los fibroblastos de la piel. Las células fueron cultivadas en DMEM con FCS al 10 % y tratadas con las soluciones diluidas de hialuronato de L-carnosina, tal como se ha descrito antes durante 48 horas después del rasguño. El análisis morfológico se efectuó en un microscopio óptico invertido. Las células se contaron después de la tinción con violeta cristal.

25 Después de 48 horas de tratamiento con hialuronato de L-carnosina, los fibroblastos de la piel pueden verse migrando de modo estadísticamente significativo a bajas dosis entre 0,2 y 0,8 %.

30 La Fig. 6 muestra una cantidad de fotomicrografías y una representación gráfica del ensayo de rasguño para los fibroblastos de la piel. Las células fueron cultivadas en DMEM con FCS al 10 % y tratadas con las soluciones diluidas de hialuronato de D-carnosina tal como se ha descrito antes durante 48 horas después del rasguño. El análisis morfológico fue efectuado en un microscopio óptico invertido. Las células fueron contadas después de la tinción con violeta cristal.

Después de 48 horas de tratamiento con hialuronato de D-carnosina, los fibroblastos de la piel pueden verse migrando de modo estadísticamente significativo a bajas dosis entre 0,2 y 0,8 %, tal como en el caso de hialuronato de L-carnosina.

EJEMPLO 5

35 Se verificó el efecto de las soluciones diluidas a 1 % y 1,5 % y neutralizadas de acuerdo con el ejemplo 4 en la producción de colágeno por fibroblastos tratados con estas soluciones.

La técnica de Western blotting fue usada para verificar cualquier producción de colágeno por los fibroblastos tratados con hialuronato de L- y D-carnosina durante 48 horas.

40 Los cultivos de fibroblastos fueron realizados con regulador de pH RIPA a un pH 7,4. Luego se corrieron las muestras sobre un gel de SDS- poliacrilamida al 10 % en condiciones de reducción. Cuando la corrida fue completada, las proteínas fueron transferidas sobre membranas de nitrocelulosa, incubadas con anticuerpos anti-colágeno III y luego con el anticuerpo secundario. La reacción fue observada en quimioluminiscencia. La expresión de beta-actina fue usada como un control interno.

45 Tal como puede observarse de la Fig. 7, se ha mostrado que los fibroblastos expuestos a hialuronato de L-carnosina al 1,0 y 1,5 % por 48 horas sintetizan más colágeno III que las células de control tratadas con solución salina.

De la Fig. 8 también puede observarse que se ha mostrado que los fibroblastos expuestos a hialuronato de D-carnosina al 1,0 y 1,5 % por 48 horas sintetizan más colágeno III que las células de control tratadas con solución salina.

50 De los resultados experimentales, tal como se han mostrado antes, puede concluirse que el compuesto de acuerdo con la invención puede usarse ampliamente en diversos campos terapéuticos debido a su acción tanto sobre la capacidad de migración de fibroblastos como sobre la producción de colágeno III por fibroblastos, y su uso puede contemplarse en dermatología, oftalmología, ortopedia, cirugía estética, cirugía general, pediatría, geriatría y

ginecología. En cuanto al uso del compuesto de acuerdo con la invención en el campo cosmético y/o estético, es posible contemplar su uso en cremas para la piel y en preparaciones inyectables por vía intracutánea para propósitos anti-envejecimiento, así como también en preparaciones para tratamiento del cabello y otros anejos cutáneos.

5 **EJEMPLO 6**

Emulsión de aceite en agua

Fase A

	Steareth 2	2,00 g
	Steareth 21	3,00 g
10	PPG-15 éter estearílico	9,00 g
	Ácido esteárico	1,30 g
	Alcohol cetil estearílico	1,00 g

Fase B

	Hialuronato de carnosina (M_w 400 000 Da)	0,15 g
15	Agua	15g

Fase C

	Preservantes	q.s. (cantidad suficiente)
	Agua	q.s. a 100 ml

EJEMPLO 7

20

Solución para preparaciones inyectables

	Hialuronato de carnosina (M_w 400 000 Da)	50 mg
	Agua por i.p. (vía intraperitoneal)	2 ml

EJEMPLO 8

25

Solución para inyecciones intra-articulares

	Hialuronato de carnosina (M_w 300 000 Da)	100 mg
	Agua por i.p.	1,90 ml

EJEMPLO 9

30

Gotas oftálmicas

	Hialuronato de carnosina (M_w 300 000 Da)	30 mg
	Solución salina	3,36 ml

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que consiste en ácido hialurónico o un oligómero, dímero o monómero del mismo, al menos parcialmente salificado con carnosina, en cuyo caso la carnosina se encuentra en la forma de un L- o D-enantiómero o un racemato, y dicho compuesto es un compuesto de sal en forma de polvo.
- 5 2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende ácido hialurónico con un peso molecular entre ~6772 Da y -5 000 000 Da, y dicho ácido hialurónico se encuentra opcionalmente reticulado.
3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende un oligómero de ácido hialurónico con un peso molecular entre ~1192 Da y ~6375 Da, y dicho oligómero se encuentra opcionalmente reticulado.
- 10 4. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el cual dicho ácido hialurónico o un oligómero, dímero o monómero del mismo está completamente salificado con dicha carnosina.
5. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 y 3, en el cual dicho ácido hialurónico o el oligómero del mismo, opcionalmente reticulado, está salificado con carnosina en un porcentaje de sus grupos carboxilo en el intervalo de 0,001 % a 100 % y preferiblemente de 50 % a 100 %.
- 15 6. Procedimiento de preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes el cual comprende adicionar ácido clorhídrico a una solución acuosa de una sal alcalina de ácido hialurónico o un monómero, dímero un oligómero del mismo agitando, en cuyo caso el ácido hialurónico o su oligómero pueden estar opcionalmente reticulados, y luego adicionar carnosina y seguir agitando a 10-40°C durante al menos 1 h hasta que se obtiene una solución transparente que luego se liofiliza para obtener un compuesto de sal en forma de polvo.
- 20 7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el cual dicho procedimiento se efectúa en una atmósfera inerte, preferiblemente una atmósfera de nitrógeno, a una temperatura de 20-25°C.
8. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso terapéutico.
9. Uso cosmético de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

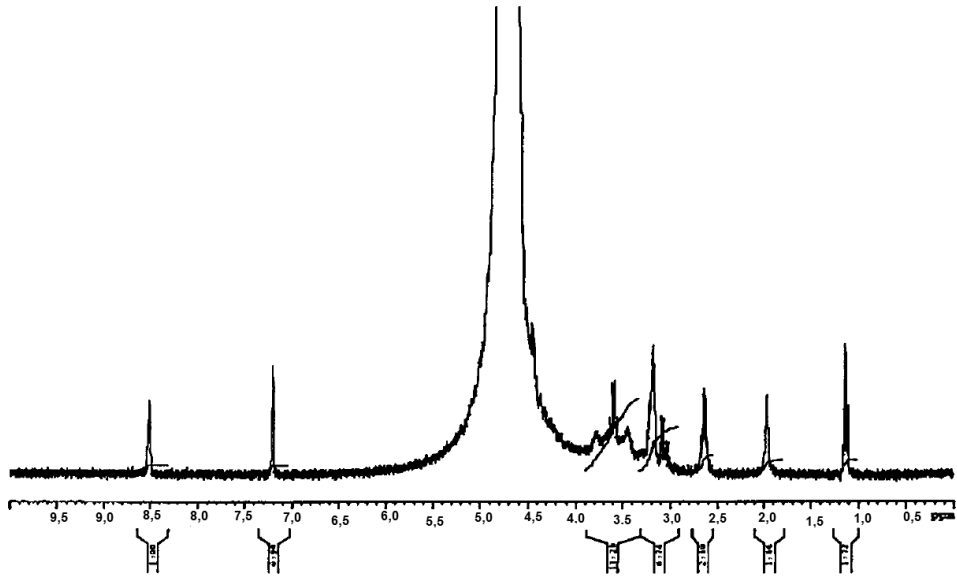


FIG. 1

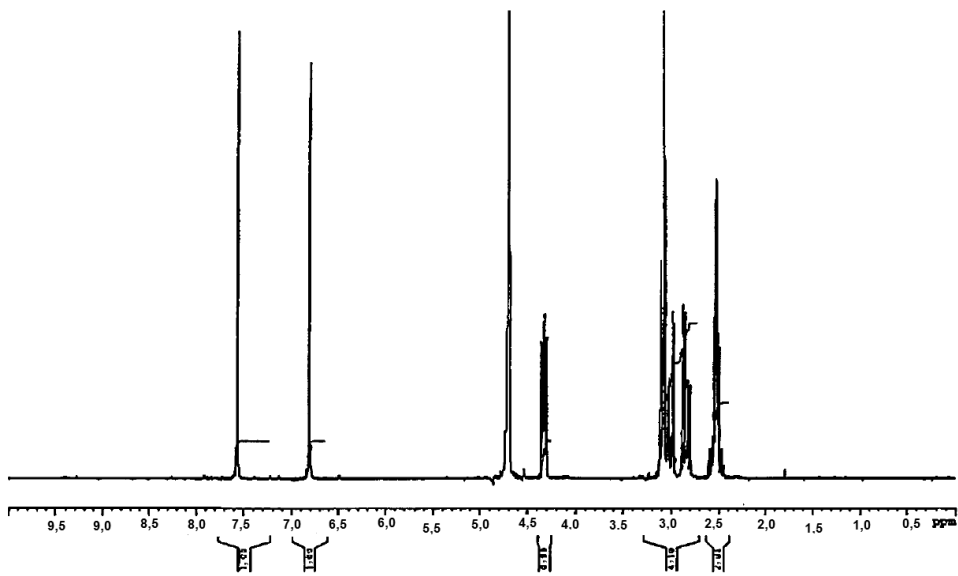


FIG. 2

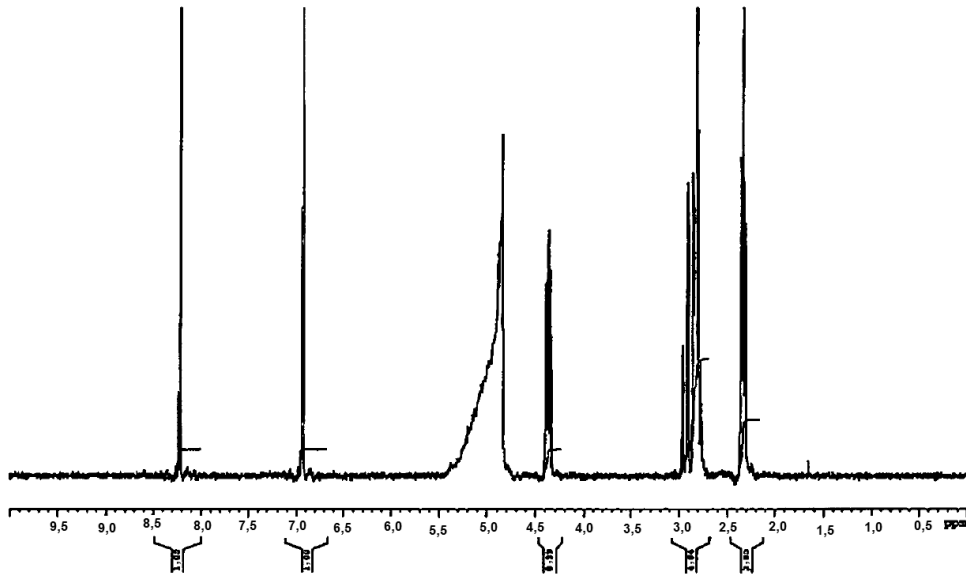


FIG. 3

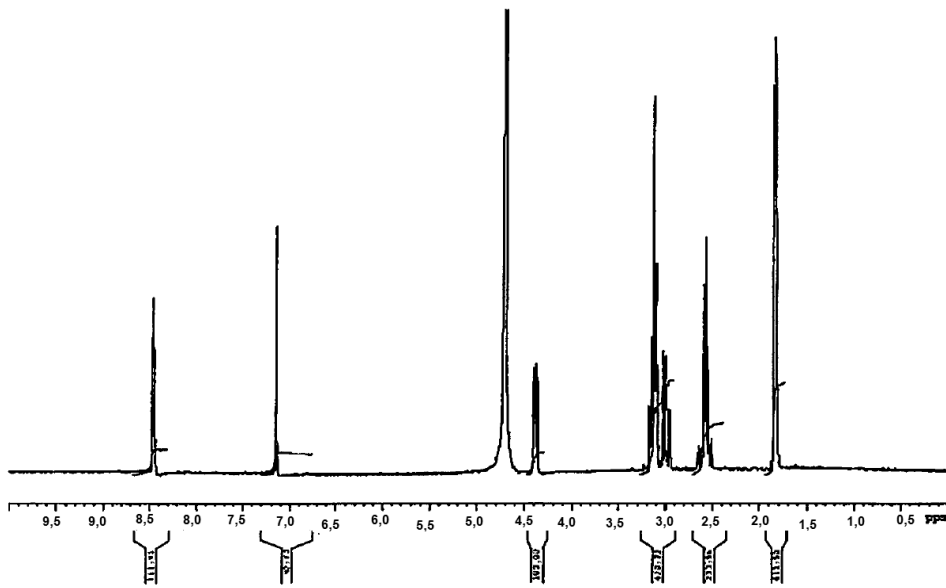
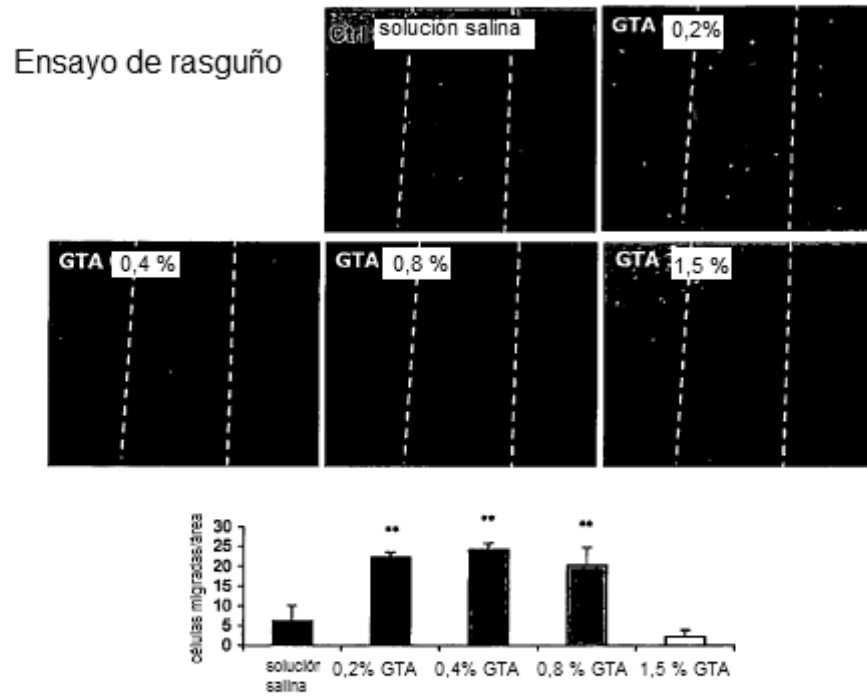


FIG. 4

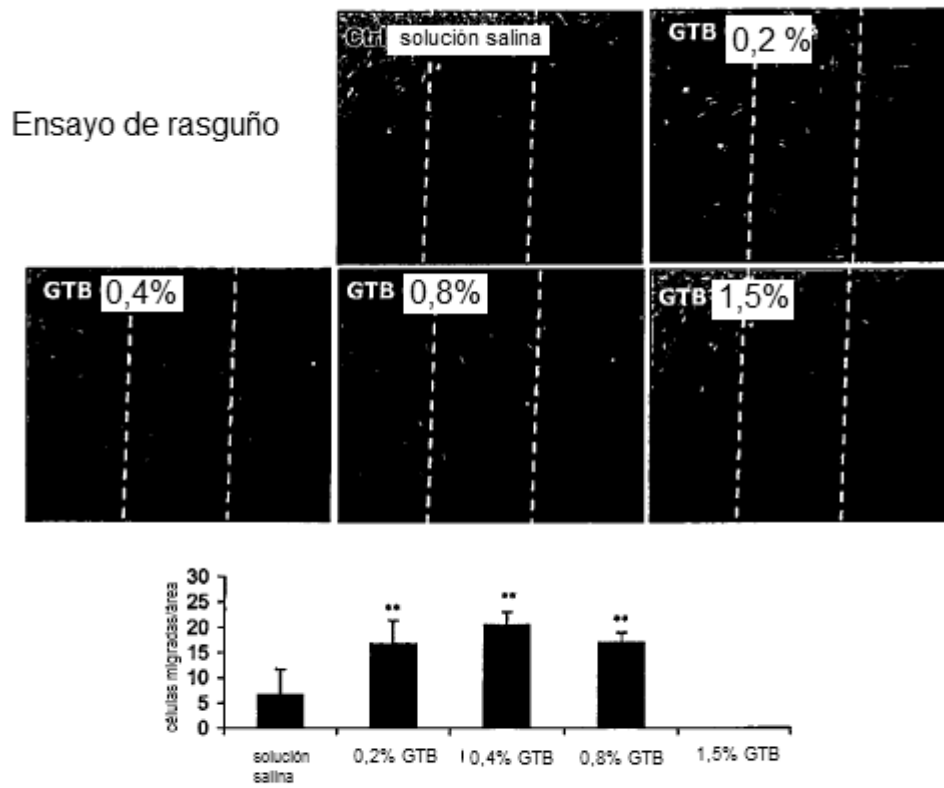
FIG. 5



ctrl solución salina = controles tratados con solución salina

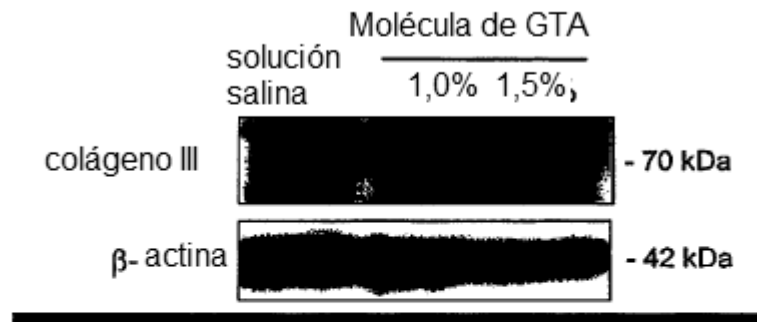
GTA = hialuronato de L-carnosina

FIG. 6



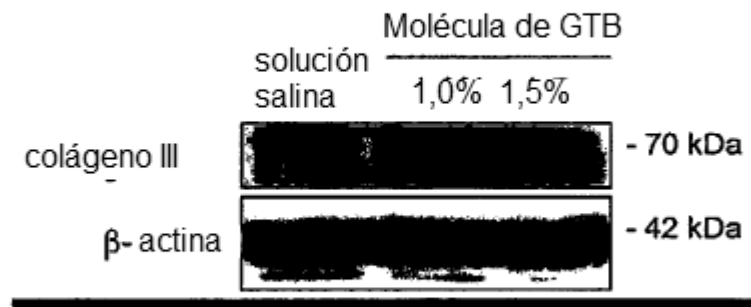
ctrl solución salina = controles tratados con solución salina

GTB = hialuronato de D-carnosina



GTA = hialuronato de L-carnosina

FIG. 7



GTB = hialuronato de D-carnosina

FIG. 8