(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 761 224**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/198	(2006.01)
A61P 9/00	(2006.01)
A61P 9/10	(2006.01)
A61P 15/10	(2006.01)
A61P 21/00	(2006.01)
A61P 21/02	(2006.01)
A61K 38/06	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.02.2013** **PCT/JP2013/053661**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **22.08.2013** **WO13122188**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2013** **E 13748698 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019** **EP 2815760**

(54) Título: **Agente para prevenir o mejorar la disfunción vascular endotelial**

(30) Prioridad:

15.02.2012 JP 2012030849

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.05.2020

(73) Titular/es:

KYOWA HAKKO BIO CO., LTD. (100.0%)
6-1, Ohtemachi 1-chome Chiyoda-ku
Tokyo 100-8185, JP

(72) Inventor/es:

MORITA, MASAHIKO;
KOMATSU, MIHO y
HARA, TAKAHIRO

(74) Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 761 224 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

Agente para prevenir o mejorarla disfunción vascular endotelial.

Campo técnico

La presente invención se refiere a un agente para la prevención o la mejora de la disfunción vascular endotelial que presenta un efecto mejorado de potenciación de la producción de monóxido de nitrógeno (NO), que comprende citrulina o una sal de la misma y glutatión o una sal del mismo comoprincipios activos.

Antecedentes de la técnica

La citrulina es un tipo de aminoácido existente en estado libre y que no se utiliza como material de síntesis de las proteínas *in vivo*. Este compuesto desempeña importantes funciones corporales, al servir como precursor de la arginina en la biosíntesis de la arginina y al ser un factor constitutivo del ciclo del NO asociado al suministro de NO.

El NO producido por las células vasculares endoteliales muestra un amplio abanico de actividades fisiológicas en el mantenimiento de las funciones normales de los vasos sanguíneos, incluyendo la relajación vascular, la inhibición del LDL oxidado, la inhibición de la agregación plaquetaria, la antiproliferación de las células de músculo liso y la antioxidación. La ateroesclerosis es una afección que implica la pérdida de elasticidad de la pared vascular debido a una respuesta inflamatoria incrementada en la túnica íntima y a la acumulación de colesterol. Estas condiciones dificultan el mantenimiento de un flujo sanguíneo sin obstrucciones y fomentan la formación de coágulos sanguíneos. Muchos estudios señalan a una producción de NO disminuida en las células vasculares endoteliales como una causa de dichas condiciones. De esta manera, se espera que la potenciación de la producción de NO en las células vasculares endoteliales evite o mejore la ateroesclerosis y otras enfermedades vasculares isquémicas causadas por la disfunción vascular endotelial y estimule el flujo sanguíneo.

Existe un informe de que la ingestión de citrulina presenta un efecto antiarterioesclerótico y un efecto de mejora del flujo sanguíneo mediado por la producción del factor de vasodilatación NO (documento no de patente nº 1) y la citrulina se ha utilizado principalmente en los Estados unidos como material alimenticio para la producción de NO y la mejora del flujo sanguíneo. En Europa, la citrulina se utiliza como un fármaco antifatiga en forma de malato de citrulina.

El glutatión es un tripéptido que consiste en ácido glutámico, cisteína y glicina, y desempeña funciones cruciales en el mecanismo de eliminación de las especies de oxígeno reactivo in vivo. Este compuesto asimismo participa en el mecanismo de destoxificación, que elimina objetos extraños del cuerpo vivo.

Existen informes de que la ingestión de glutatión presenta un efecto hepatoprotector (documento no de patente nº 2) y un efecto blanqueador (documento no de patente nº 3). Aprovechando estas funciones, se ha utilizado el glutatión como destoxificante para la intoxicación, un fármaco para mejorar las funciones hepáticas o un material alimentario con fines antioxidantes.

Sin embargo, no es conocido que el glutatión presente un efecto de estimulación de la producción de NO y que pueda obtenerse un efecto sinérgico de potenciación de la producción de NO mediante la combinación de glutatión y una sal del mismo con citrulina o una sal de la misma.

Listado de referencias

Documento no de patente

Documento no de patente nº 1: PNAS, 2005, vol. 102, páginas 13681-13686
Documento no de patente nº 2: Journal of NutritionalScience&Vitaminology, 1998, vol. 44, páginas 613-624
Documento no de patente nº 3: ARJINPATHANA *et al*., "Glutathione as an oral whitening agent: A randomized, double-blind, placebo-controlled study", Journal of Dermatological Treatment, 2012, 23: 97-102; publicado online en 2010

Sumario de la invención

Problemas que debe resolver la invención

En la presente memoria se describe un agente para la prevención o la mejora de la disfunción vascular endotelial y los síntomas relacionados con la arterioesclerosis causados por el avance de la disfunción vascular endotelial (por ejemplo, enfermedades isquémicas, tales como el infarto de miocardio, la angina y la oclusión arterial periférica) o síntomas relacionados con un flujo sanguíneo reducido (por ejemplo, hombros rígidos, sensibilidad

excesiva al frío, hinchazón, disfunción eréctil, que presenta un efecto de potenciación mejorado de la producción de NO.

Medios para resolver los problemas

La presente invención es tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

En la presente memoria se da a conocer, además:

(1) un agente para potenciar la producción de NO que comprende citrulina o una sal de la misma y glutatión o una sal del mismo comoprincipios activos.

(2) Un agente para evitar o mejorar la disfunción vascular endotelial, que comprende citrulina o una sal de la misma y glutatión o una sal del mismo comoprincipios activos.

(3) Un agente para evitar o mejorar un síntoma causado por disfunción vascular endotelial, que comprende citrulina o una sal de la misma y glutatión o una sal del mismo comoprincipios activos.

(4) El agente para la prevención o mejora indicado en (3), en el que el síntoma causado por la disfunción vascular endotelial es por lo menos uno seleccionado de entre un síntoma relacionado con la arterioesclerosis y un síntoma relacionado con un flujo sanguíneo bajo.

(5) El agente para la prevención o la mejora indicado en (4), en el que el síntoma relacionado con la arterioesclerosis es una enfermedad isquémica.

(6) El agente para la prevención o mejora indicado en (5), en el que la enfermedad isquémica es por lo menos una seleccionada de entre infarto de miocardio, angina y oclusión arterial periférica.

(7) El agente para la prevención o mejora indicado en (4), en el que el síntoma relacionado con un flujo sanguíneo bajo es por lo menos uno seleccionado de entre hombros rígidos, excesiva sensibilidad al frío, hinchazón, disfunción eréctil, piel rugosa y reducción del rendimiento en el ejercicio debido a hipoactividad de los músculos esqueléticos.

Efectos

En la presente memoria se describe un agente para la prevención o mejora de la disfunción vascular endotelial que resulta seguro, eficaz y que presenta un efecto mejorado de potenciación de la producción de NO, y que comprende citrulina o una sal de la misma y glutatión o una sal del mismo a modo de principios activos.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un diagrama que representa la concentración de nitrito (NO_2) que es el metabolito estable del NO en el medio tras la adición de diferentes concentraciones de las muestras a HUVEC. Media ±SEM, N=4, * indica que la diferencia es significativa con $P < 0.05$.

Formas de realización para poner en práctica la invención

La citrulina utilizada en la presente invención incluye L-citrulina o D-citrulina, y es preferentemente L-citrulina. La citrulina puede obtenerse mediante la utilización de diversos métodos, incluyendo la síntesis química y la fermentación. La citrulinaasimismo puede ser un producto disponible comercialmente. Entre los ejemplos del método de síntesis química utilizado para la producción de citrulina se incluye el método descrito en J. Biol.Chem., 122, 477 (1938), J. Org. Chem., 6, 410 (1941). Entre los ejemplos del método de fermentación utilizado para la producción de L-citrulina se incluyen los métodos descritos en los documentos nº JP-A-53-075387 y nº JP-A-63-068091. La L-citrulina y la D-citrulinaasimismo se encuentran disponibles de Sigma-Aldrich y de otros fabricantes.

Entre los ejemplos de sales de citrulina se incluyen las sales de adición de ácido, las sales metálicas, las sales amónicas, las sales de adición de amina orgánica y las sales de adición de aminoácidos. Entre los ejemplos de las sales de adición de ácido se incluyen sales inorgánicas, tales como hidrocloruro, sulfato, nitrato y fosfato, y sales de ácido orgánico, tales como acetato, maleato, fumarato, citrato, malato, lactato, α-cetoglutarato, gluconato y caprilato.

Entre los ejemplos de las sales de metal se incluyen sales de metal alcalino, tales como sal sódica y sal potásica; sales de metal alcalino-térreo, tales como sal de magnesio y sal de calcio; sales de aluminio y sales de cinc.

Entre los ejemplos de las sales de amonio se incluyen la sal de amonio y la sal de tetrametilamonio.

Entre los ejemplos de las sales de adición de amina orgánica se incluyen sales con morfolina y piperidina.

Entre los ejemplos de las sales de adición de aminoácidos se incluyen las sales con glicina, fenilalanina, lisina, ácido aspártico y ácido glutámico. Entre las sales de citrulina anteriormente indicadas, preferentemente se utiliza el malato. Sin embargo, resulta posible utilizar las otras sales, o utilizar dos o más sales en combinaciones apropiadas.

El glutatión utilizado en la presente invención puede ser glutatión reducido o glutatión oxidado.

El glutatión reducido se refiere a un tripéptido que presenta la estructura γ-L-Glu-L-Cys-Gly. El glutatión oxidado se refiere a una molécula con dos moléculas de glutatión reducido unidas entre sí mediante enlace S-S.

El glutatión reducido y el glutatión oxidado utilizados en la presente invención pueden obtenerse mediante la utilización de cualquier procedimiento de producción. Entre los ejemplos de procedimientos de producción de glutatión reducido se incluyen la extracción a partir de microorganismos, tales como levaduras [Methods in Enzymology, 3, 603 (1957)], la síntesis química [Bull.Chem. Soc. Jpn., 53, 2529 (1980)] y el método enzimático (JP-A-61-74595). Entre los ejemplos de procedimientos de producción de glutatión oxidado se incluye el procedimiento descrito en Acta Biochim. Pol., 17, 175 (1970). Asimismo pueden adquirirse glutatión reducido y glutatión oxidado de Sigma-Aldrich y de otros proveedores.

Un agente para la prevención o mejora de la disfunción vascular endotelial de la presente invención puede contener glutatión reducido o glutatión oxidado solos, o puede contener simultáneamente glutatión reducido y glutatión oxidado.

El glutatión reducido y glutatión oxidado contenidos en el agente para la prevención o mejora de la disfunción vascular endotelial de la presente invención pueden estar contenidos en el mismo en la forma de sales. Entre los ejemplos de las sales de glutatión reducido y glutatión oxidado se incluyen las indicadas anteriormente junto con las sales de citrulina.

En la presente memoria se describe una sustancia que se metaboliza en glutatión reducido in vivo, por ejemplo N-acetilcisteína, que puede utilizarse en lugar del glutatión.

La proporción composicional de citrulina o sal de la misma y glutatión o sal del mismo contenida en el agente para la prevención o mejora de la disfunción vascular endotelial de la presente invención es de 1:100 a 100:1, preferentemente de 1:50 a 50:1, particularmente preferentemente de 10:1 a 1:10 en peso.

El agente para la prevención o mejora de la disfunción vascular endotelial de la presente invención puede administrarse directamente en forma de una citrulina o sal de la misma y un glutatión o sal del mismo. Sin embargo, típicamente resulta más deseable administrar el agente para la prevención o mejora de la disfunción vascular endotelial de la presente invención en forma de diversas preparaciones.

La citrulina o sal de la misma y el glutatión o sal del mismo se encuentran contenidos como principios activos en dichas preparaciones y las preparaciones pueden contener además cualquier otro principio activo. Dichas preparaciones se producen mediante la mezcla de los principios activos con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, utilizando cualquier método bien conocido en el campo técnico de los farmacéuticos.

La vía de administración de la preparación es deseablemente una que resulta más eficaz para la prevención o mejora de la disfunción vascular endotelial. Entre los ejemplos se incluyen la administración oral y la administración parenteral, tal como la administración intravenosa, intraperitoneal y subcutánea. Resulta preferida la administración oral.

La forma de administración puede ser una forma oral, tal como un comprimido, unos polvos, unos gránulos, una píldora, una suspensión, una emulsión, una infusión/decocción, una formulación de cápsula, un jarabe, un líquido, un elixir, un extracto, una tinción, y un extracto líquido, o una forma parenteral, tal como una inyección, unas gotas, una crema y un supositorio. Resulta preferida una forma oral.

Pueden prepararse preparaciones líquidas, tales como un jarabe, adecuadas para la administración oral mediante la adición de agua, azúcares (por ejemplo, sacarosa, sorbitol y fructosa), glicoles (por ejemplo, polietilenglicol y propilenglicol), aceites (por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de oliva y aceite de soja), antisépticos (por ejemplo, éster de ácido p-hidroxibenzoico), derivados de ácido paraoxibenzoico (por ejemplo, paraoxibenzoato de metilo), conservantes (por ejemplo, benzoato sódico), saborizantes (por ejemplo, saborizante de fresa y menta) y similares.

Pueden prepararse comprimidos, polvos y gránulos adecuados para la administración oral mediante la adición de excipiente, tal como azúcares (por ejemplo, lactosa, azúcar blando blanco, glucosa, sacarosa, manitol y sorbitol), almidones (por ejemplo, de patata, trigo y maíz), materiales inorgánicos (por ejemplo, carbonato cálcico, sulfato cálcico, hidrogenocarbonato sódico y cloruro sódico), celulosa cristalina y polvos vegetales (por ejemplo, polvo de regaliz y polvo de genciana), desintegrantes, tales como almidón, agar, polvo de gelatina, celulosa cristalina, carmelosa sódica, carmelosa cálcica, carbonato cálcico, bicarbonato sódico y alginato sódico, lubricantes, tales como estearato de magnesio, talco, aceite vegetal hidrogenado, Macrogol y aceite de silicona; ligantes, tales como alcohol polivinílico, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, carmelosa, gelatina y pasta de almidón; tensioactivos, tales como éster de ácido graso y plastificadores, tales como glicerina.

Las preparaciones adecuadas para la administración oral pueden contener aditivos generalmente utilizados en alimentos y bebidas, tales como edulcorantes, colorantes, conservantes, agentes espesantes, antioxidantes, agentes formadores de color, agentes blanqueadores, agentes antifúngicos, goma base, agentes amargantes, enzimas, agentes abrillantadores, acidulantes, potenciadores del sabor, emulsionantes, agentes de tenacidad, agentes de producción, saborizantes y extractos de especies.

Las inyecciones adecuadas para la administración parenteral comprenden un agente acuoso estéril que contiene citrulina o una sal de la misma, y glutatión o una sal del mismo, y que es preferentemente isotónico respecto a la sangre del receptor. Por ejemplo, en el caso de las inyecciones, se prepara una solución inyectable mediante la utilización de un portador, tal como una solución salina, una solución de glucosa y una mezcla de una solución salina y una solución de glucosa.

Tal como en el caso de la forma oral, la forma parenteral asimismo puede contener uno o más adyuvantes seleccionados de entre, por ejemplo, antisépticos, conservantes, excipientes, desintegrantes, lubricantes, ligantes, tensioactivos y plastificadores.

Las concentraciones de citrulina o sal de la misma y de glutatión o sal del mismo en el agente para la prevención o mejora de la disfunción vascular endotelial de la presente invención se deciden apropiadamente según el tipo de preparación, el efecto pretendido de la administración de la preparación, y similares. La concentración de citrulina o de una sal de la misma es típicamente de 0,1% a 100% en peso, preferentemente de 0,5% a 80% en peso, y particularmente preferentemente de 1% a 70% en peso.

La dosis y la frecuencia de administración del agente para la prevención o mejora de la disfunción vascular endotelial de la presente invención dependen de la forma de administración, edad y peso corporal de los pacientes y de la naturaleza o gravedad de los síntomas que requieren de tratamiento. Como regla general, el agente se proporciona en una dosis diaria de típicamente 50 mg a 30 g, 100 mg a 10 g, particularmente preferentemente de 200 mg a 3 g para adultos, en términos de citrulina o sal de la misma y glutatión o sal del mismo, una a varias veces al día.

El periodo de administración no se encuentra particularmente limitado y es típicamente de 1 día a 1 año, preferentemente de 1 semana a 3 meses.

El agente para la prevención o mejora de la disfunción vascular endotelial indicado en la presente memoria puede utilizarse para la prevención o mejora mediada por la producción de NO de la disfunción vascular endotelial. El agente para la prevención o mejora de la disfunción vascular endotelial de la presente invención puede utilizarse para prevenir o mejorar los síntomas relacionados con la arterioesclerosis que se producen con el avance de la disfunción vascular endotelial y para prevenir o mejorar los síntomas relacionados con un bajo flujo sanguíneo. Entre los ejemplos de efectos que pueden esperarse de la prevención o mejora de los síntomas relacionados con la arterioesclerosis que se producen con el avance de la disfunción vascular endotelial se incluyen la prevención o mejora de enfermedades isquémicas tales como el infarto de miocardio, la angina y la oclusión de una arteria periférica. Entre los ejemplos de los efectos que pueden esperarse de la prevención o mejora de los síntomas relacionados con un flujo sanguíneo bajo se incluyen la prevención o mejora de hombros rígidos, excesiva sensibilidad al frío, hinchazón, disfunción eréctil, piel rugosa y reducción del rendimiento en el ejercicio debido a hipoactividad de los músculos esqueléticos.

De acuerdo con lo anterior, los individuos que se presentan con dichos síntomas pueden aliviarse respecto a dichos síntomas mediante la administración del agente para la prevención o mejora de la disfunción vascular endotelial.

En la presente memoria se describe una citrulina o sal de la misma, y glutatión o sal del mismo, que se utilizan para la preparación del agente para la prevención o mejora de la disfunción vascular endotelial.

Además, en la presente memoria se describe un método para elevar el NO. El método de la presente invención incluye la etapa de administrar citrulina o una sal de la misma y glutatión o una sal del mismo en un sujeto que requiere la elevación de NO en cantidades suficientes para elevar el nivel de NO del sujeto.

A continuación se describe un ejemplo de ensayo referido a los efectos de la citrulina y el glutatión sobre la producción del NO.

Ejemplo de ensayo

Se utilizó una estirpe de células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC) disponible de Clonetics (San Diego, CA, USA) con medio del kit EGM-2 Bullet que contenía FBS al 2% (TakaraBio). Las células se cultivaron en un incubador a 37ºC en 5% de CO_2 y se utilizaron para el experimento tras 4 a 6 pases. Se obtuvo citrulina y glutatión reducido de KyowaHakkoBio.

Una suspensión celular (0.45 ml) con la concentración celular inicial ajusta de $5x10^5$ células/ml se inoculó en una placa de 24 pocillos (IWAKI). Tras cultivar durante 40 horas, el medio se sustituyó por medio que contenía citrulina (concentración final: 0.3 mM, grupo de citrulina), glutatión reducido (concentración final: 1 mM; grupo de dosis alta de glutatión) y una mezcla de citrulina y glutatión reducido (concentración final de citrulina: 0.3 mM; concentración final de glutatión: 0.3 mM; grupo de citrulina+dosis baja de glutatión). Como grupo de control se utilizó medio con la única adición de solvente (PBS). Tras 24 horas de cultivo, el cultivo celular (100 µl) se centrifugó a 12,000 rpm durante 10 minutos y se cuantificó la concentración de nitrito (NO_2), que es el metabolito estable del NO, en el sobrenadante del cultivo, mediante HPLC (ENO-20, EICOM).

El ensayo de MTT confirmó que la viabilidad celular no había resultado afectada en ninguno de los grupos de adición sometidos a ensayo.

Aunque es conocido que la citrulina produciría NO, el grupo de citrulina y el grupo de dosis alta de glutatión solo no mostraron ningún efecto sobre la producción de NO a las concentraciones sometidas a ensayo, tal como se muestra en la figura 1. Sin embargo, el grupo de citrulina+dosis baja de glutatión en el que se utilizó citrulina en combinación con el glutatión añadido en una concentración más baja que la utilización en el grupo de solo glutatión presentó un nivel de NO aproximadamente 31% más elevado que en el grupo de control, mostrando un efecto significativo de estimulación de la producción de NO. Estos resultados muestran que la utilización combinada de citrulina y glutatión estimulan sinérgicamente la producción de NO sin afectar a la tasa de supervivencia y la capacidad proliferativa de las células vasculares endoteliales. Estos resultados sugieren además que la citrulina y el glutatión, combinados, pueden producir deseablemente el agente para la prevención o mejora de la disfunción vascular endotelial.

Se describen a continuación ejemplos de la presente invención.

Ejemplo 1

Producción de comprimido que contiene citrulina y glutatión

Se granuló L-citrulina (120 kg), glutatión reducido (120 kg), oligosacárido cíclico (19 kg), celulosa (57 kg) y pululano (1 kg) con un granulador/secador de lecho fluidizado. El material granulado resultante se mezcló con estearato cálcico (3 kg) mediante la utilización de un mezclador cónico y se moldeó por compresión en comprimidos con un aparato de moldeo de compresión rotatoria.

Ejemplo 2

Producción de comprimido entérico que contiene citrulina y glutatión

La superficie de los comprimidos producidas en el ejemplo 1 se recubrió con una solución de shellac, produciendo comprimidos entéricos.

Ejemplo 3

Producción de cápsula entérica que contiene citrulina y glutatión

Se mezcló L-citrulina (120 kg), glutatión reducido (120 kg), oligosacárido cíclico (19 kg), celulosa (57 kg), estearato de calcio (3 kg) y pululano (1 kg) mediante la utilización de un mezclador cónico. La mezcla resultante (20 kg) se mezcló y se agitó con dióxido de silicio (0.2 kg) y la mezcla resultante se cargó en un aparato de llenado de cápsulas, produciendo cápsulas duras rellenas con la mezcla. La superficie de las cápsulas duras se recubrió con una solución de zeína, produciendo cápsulas entéricas.

Ejemplo 4

Producción de bebida que contiene citrulina y glutatión (1)

Se agitó L-citrulina (1.28 kg), glutatión oxidado (1.28 kg), eritritol (3 kg), ácido cítrico (0.05 kg), edulcorante artificial (3 g) y saborizante (0.06 kg) y se disolvieron en agua (50 l) a una temperatura del líquido de 70ºC. Tras ajustar el pH a 3,3 con ácido cítrico, la solución se esterilizó con un esterilizador de placas y se cargó en una botella. Se obtuvo una bebida tras la esterilización con un pasteurizador.

Ejemplo 5

Producción de bebida que contiene citrulina y glutatión (2)

Se mezcló citrulina (20 mg), glutatión oxidado (20 mg) y arginina (20 mg) con cantidades apropiadas de azúcar líquido de fructosa-glucosa, sal común, ácido cítrico, saborizante, citrato sódico, lactato cálcico, pirofosfato de hierro, gluconato cálcico, cloruro potásico, cloruro de magnesio y edulcorante, produciendo una bebida (555 ml).

Ejemplo 6

Producción de bebida que contiene citrulina y glutatión (3)

Se mezcló citrulina (100 mg), glutatión oxidado (100 mg), arginina (100 mg), alanina (2.5 mg), glicina (2.5 mg), leucina (2.5 mg), isoleucina (1.3 mg) y valina (1.3 mg) con cantidades apropiadas de saborizante y edulcorante, produciendo una bebida (300 ml).

Ejemplo 7

Producción de tonificador que contiene citrulina y glutatión

Se mezcló etanol (al 10.0% en peso), L-citrulina (2.0% en peso), glutatión reducido (2.0% en peso), 1,3-butilenglicol (5.0% en peso) y agua purificada (83.0% en peso) para producir un tonificador.

Ejemplo 8

Producción de crema que contiene citrulina y glutatión

Se mezcló monoestearato de polietilenglicol (PGE55) (2.00% en peso), monoestearato de glicerol autoemulsionante (5.00% en peso), alcohol cetílico (4.00% en peso), escualano (6.00% en peso), triglicérido de ácido 2-etilhexanoico (6.00% en peso), 1,3-butilenglicol (7.00% en peso), L-histidina (3.00% en peso), L-citrulina (1.00% en peso), glutatión reducido (1.00% en peso) y agua purificada (66.00% en peso) para producir una crema.

Ejemplo 9

Producción de loción que contiene citrulina y glutatión

Se mezcló L-citrulina (3.00% en peso), glutatión oxidado (3.00% en peso), L-serina (1.00% en peso), colágeno hidrosoluble (solución acuosa al 1%, 1.00% en peso), citrato sódico (0.10% en peso), ácido cítrico (0.05% en peso), extracto de regaliz (0.20% en peso), 1,3-butilenglicol (3.00% en peso) y agua purificada (91.65% en peso), produciendo una loción.

Ejemplo 10

Producción de máscara que contiene citrulina y glutatión

Se mezcló alcohol polivinílico (13.00% en peso), ácido L-aspártico (1.00% en peso), L-citrulina (5.00% en peso), glutatión reducido (5.00% en peso), lauroilhidroxiprolina (1.00% en peso), colágeno hidrosoluble (solución acuosa al 1%, 2.00% en peso), 1,3-butilenglicol (3.00% en peso), etanol (5.00% en peso) y agua purificada (70.00% en peso), produciendo una máscara.

Ejemplo 11

Producción de loción cosmética que contiene citrulina y glutatión

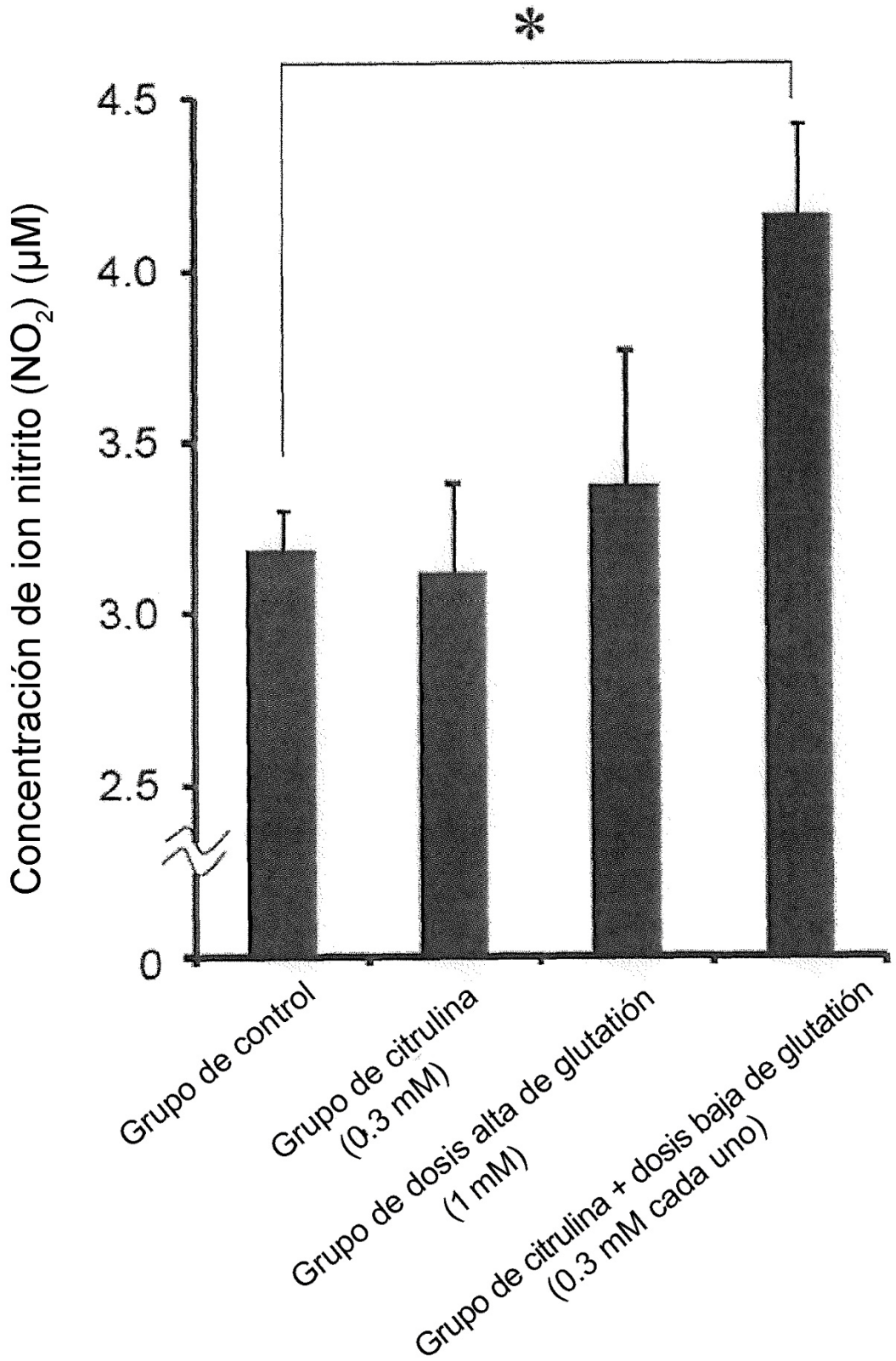
Se mezcló hidroxietilcelulosa (solución acuosa al 2%, 12.0% en peso), goma xantana (solución acuosa al 2%, 2.0% en peso), L-citrulina (2.0% en peso), glutatión reducido (2.0% en peso), 1,3-butilenglicol (6.0% en peso), glicerina concentrada (4.0% en peso), hialuronato sódico (solución acuosa al 1%, 5.0% en peso) y agua purificada (69.0% en peso), produciendo una loción cosmética.

REIVINDICACIONES

1. Agente para la utilización en la prevención o la mejora de una enfermedad isquémica, hombros rígidos debidos a disfunción endotelial vascular, excesiva sensibilidad al frío debida a disfunción endotelial vascular, hinchazón debida a disfunción endotelial vascular o disfunción eréctil, que comprende citrulina o una sal de lamisma y glutatión o una sal del mismo comoprincipios activos.

2. Agente para la utilización según la reivindicación 1, en el que la enfermedad isquémica es por lo menos una seleccionada de entre infarto de miocardio, angina y oclusión arterial periférica.

Fig. 1


*
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
0
Concentración de ion nitrito (NO_2) (μM)
Grupo de control
Grupo de citrulina (0.3 mM)
Grupo de dosis alta de glutatión (1 mM)
Grupo de citrulina + dosis baja de glutatión (0.3 mM cada uno)