

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 948 575**

51 Int. Cl.:

A61K 8/04	(2006.01)	A61K 47/10	(2006.01)
A61Q 19/00	(2006.01)		
A61K 8/49	(2006.01)		
A61K 9/00	(2006.01)		
A61K 9/06	(2006.01)		
A61K 33/06	(2006.01)		
A61K 38/05	(2006.01)		
A61P 21/00	(2006.01)		
A61K 8/19	(2006.01)		
A61K 31/41	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.02.2017 PCT/IB2017/050907**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.08.2017 WO17145030**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2017 E 17706899 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2023 EP 3419588**

54 Título: **Composición para su uso tópico a base de un complejo carnosina-magnesio**

30 Prioridad:

22.02.2016 WO PCT/IB2016/050927
05.09.2016 US 201662383528 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.09.2023

73 Titular/es:

OUTPLAY INC. (100.0%)
1634 N Meyers Ct.
Liberty Lake, WA 99016, US

72 Inventor/es:

MACIAS, CHAD;
SHARPE, TIM y
FERRARI, MASSIMO

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 948 575 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 para su uso tópico a base de un complejo carnosina-magnesio

5 **Campo técnico**

La presente divulgación se refiere a composiciones para su uso tópico, tales como productos de gel-crema, particularmente a una composición transdérmica tópica y a un método para suministrar nutrientes y/u otras sustancias a través de la piel.

10

Específicamente, la presente divulgación se refiere a un complejo carnosina-magnesio para su uso tópico. El complejo carnosina-magnesio puede absorberse a través de la piel y puede tener, entre otros, el efecto de mejorar el rendimiento físico de un atleta. Además, pueden mejorarse varias enfermedades en las que se produce una caída del pH o una oxidación patológica.

15

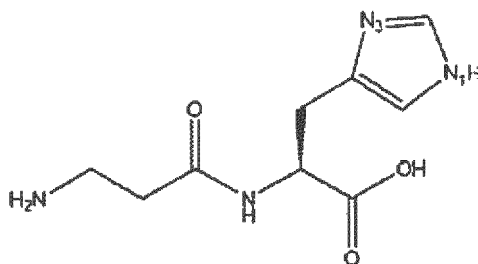
Antecedentes de la técnica

La carnosina (β -alanil-L-histidina) es un compuesto natural que contiene histidina que se encuentra en muchos tejidos animales, incluyendo el músculo esquelético, que es la fuente más abundante. La carnosina es un dipéptido multifuncional con un peso molecular de 226,23 Da. Es muy hidrófilo y tiene un coeficiente de partición ($\log P$) de $-2,972 \pm 0,436$ (SciFinder-Scholar: Advanced Chemistry Development (ACD/labs) Software v8.14 de Solaris, TM 2007).

20

La estructura molecular de la carnosina se muestra a continuación:

25



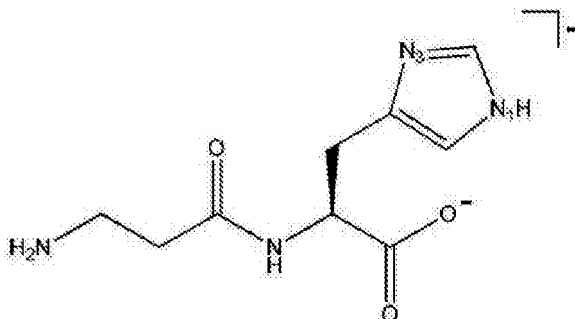
Es un ligando polidentado que tiene varios sitios de unión potenciales: dos átomos de nitrógeno de imidazol, un grupo ácido carboxílico y un grupo amino.

30

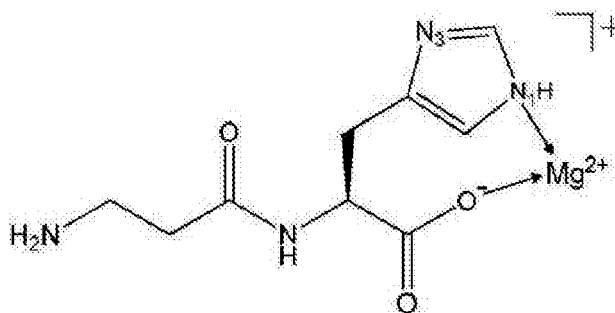
Es capaz de formar complejos metálicos con una diversidad de iones metálicos, por ejemplo, con Ni^{2+} , Mn^{2+} , Cd^{2+} , Ca^{2+} , Sr^{2+} y Mg^{2+} .

Con el fin de formar un complejo con Mg^{2+} , la carnosina se pone en solución acuosa donde se desprotona la función carboxílica de la carnosina ($pK = 2,6$) (E. J. Baran, Biochemistry, 2000, 65, 7, 789-797) para formar una especie aniónica con carga negativa:

35



40 En presencia de una sal de magnesio, la coordinación con el magnesio se produce a través de la interacción de la función carboxílica y el nitrógeno N_1 del anillo de imidazol para formar un complejo catiónico carnosina-magnesio 1:1 con una constante de estabilidad del orden de 103 (E. J. Baran, Metal Complexes of Carnosine, Biochemistry, 2000, 65,7, 789-797; G. R. Lenz y A. E. Martell, Biochemistry, 1964, 3, 750-753):



La carnosina es un constituyente de varios tejidos y tiene numerosas funciones biológicas. Por ejemplo, la carnosina se usa en la regulación enzimática y en la regulación del calcio del retículo sarcoplásmico (G. Begum, *et al.*, Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism, 2005, 15, 493-514). También es capaz de actuar como tampón de pH y como antioxidante.

La carnosina se descompone en el cuerpo por la enzima carnosinasa que se encuentra en la mayoría de los tejidos excepto en el músculo esquelético. Esto explica parcialmente las concentraciones elevadas de carnosina que se encuentran en el músculo esquelético.

La concentración de carnosina en el músculo esquelético humano varía generalmente de 5 a 10 mM (peso húmedo) o de 15 a 40 mmol/kg (peso seco). Las concentraciones difieren de una especie animal a otra, en parte debido a las diferencias en la masa muscular. Por ejemplo, se ha publicado que los caballos tienen concentraciones de carnosina más altas que los perros galgos.

Los niveles de carnosina normalmente son más altos en las fibras musculares de contracción rápida en comparación con las fibras musculares de contracción lenta, lo que está en línea con la observación de que los animales que esprintan con frecuencia, tienen reacciones de vuelo explosivas o experimentan inmersiones hipóxicas prolongadas, tienen concentraciones iniciales de carnosina más altas. También se encontró que los atletas humanos implicados en deportes anaeróbicos, tales como los velocistas y los culturistas, tienen concentraciones intramusculares de carnosina más altas. Se publicó que el entrenamiento físico aumenta las concentraciones de carnosina muscular en este tipo de atletas según lo observado por Goebel *et al.* para seis sujetos masculinos que realizaron entrenamiento de velocidad dos veces por semana durante un total de 16 sesiones de entrenamiento. Se recogieron muestras musculares del vasto lateral una semana antes del entrenamiento y nuevamente dos días después del protocolo de entrenamiento. Los resultados revelaron que el contenido de carnosina muscular y el resultado de potencia media aumentaron significativamente después de las ocho semanas de entrenamiento (A. S. B. Goebel *et al.*, Skin Pharmacology and Physiology, 2012, 25: 281-287). La carnosina se descubrió por primera vez como un tampón de pH intracelular en 1953 por Severin y sus colegas usando tejido muscular de rana (S. E. Severin, Effect of carnosine and anserine on action of isolated frog muscles - artículo en ruso - Dokl Akad Nauk SSSR 91: 691-694, 1953). A partir de entonces le siguieron estudios posteriores que examinaron esta relación en el tejido muscular humano.

Cuando se implican músculos esqueléticos en ejercicio moderado a intenso, normalmente se genera ácido láctico. Este posteriormente se disocia en lactato y H⁺. La producción de protones puede alterar los niveles de pH y se sabe que la mayoría de los protones producidos en la sangre durante el ejercicio son tamponados por el sistema tamponante de bicarbonato. El pKa de este sistema es de 6,1, que es menor que el de la carnosina (pKa de 6,83) y, por lo tanto, se necesita un mayor cambio de pH para obtener beneficios de este sistema. Puesto que el pKa de la carnosina está más cerca del pH fisiológico, es probable que esta molécula actúe como un tamponante primario durante el ejercicio de alta intensidad. De hecho, el grupo imidazol del resto histidina de la carnosina lo hace especialmente eficaz como tamponante, teniendo un valor de pKa cercano al pH intracelular, ya que uno de los átomos de nitrógeno del anillo de imidazol puede utilizarse para aceptar un protón (A. A. Boldyrev *et al.*, Physiol Rev 93, 1803-1845, 2013).

Un estudio realizado por Sewell y asociados (D. A. Sewell *et al.*, Equine Exercise Physiol 3, 276-280, 1991) examinó específicamente la capacidad tamponante de la carnosina en diferentes tipos de fibras de caballo. Se encontró que la carnosina contribuía con aproximadamente el 20 % del tamponamiento en las fibras de tipo I y hasta el 46 % en las fibras de tipo IIb. Estos hallazgos son consistentes con la observación de que se acumula menos ácido láctico en las fibras de tipo I debido a la actividad muscular de menor intensidad asociada a este tipo de fibra.

Aparte de los efectos tamponantes, se ha encontrado que la carnosina tiene otras funciones fisiológicas. Por ejemplo, es capaz de actuar como un antioxidante eficaz contra el estrés oxidativo. Durante el ejercicio, pueden producirse especies reactivas de oxígeno (ERO) debido al aumento de la respiración (lo que provoca un aumento en el flujo de electrones en el sistema de transporte electrónico) o debido a una disminución del pH (conduciendo a que se libere oxígeno de la hemoglobina dando como resultado una pO₂ aumentada en los tejidos). Algunos creen que la producción de ERO está relacionada con la fatiga muscular durante la actividad. La carnosina también está vinculada a la regulación enzimática relacionada con la activación de la miosina ATPasa, que se usa para ayudar a

mantener las reservas de ATP.

Por último, se ha descubierto que la carnosina desempeña una función en el acoplamiento de la contracción de electrones (C-E) en el músculo esquelético. Un estudio temprano de Lamont y Miller (C. Lamont *et al.*, J Physiol 454, 421-434, 1992) mostró que la presencia de 15 mM de carnosina dio como resultado un aumento significativo en sensibilidad a Ca^{2+} en las fibras musculares de *Rana Temporaria*. Más recientemente, Dutka y Lamb (T. L. Dutka *et al.*, J Muscle Res Cell Motil, 25, 203-213, 2004) examinó si la carnosina afecta al acoplamiento C-E en fibras funcionales en condiciones fisiológicas. Usaron fibras musculares extensoras largas de dedos de rata desolladas mecánicamente. Sus resultados mostraron que la carnosina no afectó a la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico; sin embargo, la carnosina fue capaz de aumentar la sensibilidad a Ca^{2+} de los componentes contráctiles de las fibras musculares. Se sugirió que un aumento en la sensibilidad a Ca^{2+} podría ayudar a mantener la producción de fuerza en las últimas fases de la fatiga una vez que la liberación de Ca^{2+} comienza a disminuir. Por lo tanto, niveles más altos de carnosina pueden ayudar a compensar la disminución de Ca^{2+} así como la acumulación de iones H^+ durante el ejercicio de alta intensidad.

Teniendo en cuenta que la carnosina ayuda a controlar las concentraciones de Ca^{2+} y ácido láctico, actuando además como un antioxidante eficaz contra el estrés oxidativo, la formulación de un producto tópico que aumente la concentración de carnosina en el organismo sería de interés cosmético y farmacéutico notable.

Se entiende bien que con el fin de que un medicamento actúe, el principio activo contenido en el medicamento debe suministrarse al sitio de acción específico en una concentración eficaz y en el momento adecuado. Aunque estos requisitos se aplican a todos los tipos de principios activos, son particularmente importantes en la ciencia dermatocósmética para principios activos que tienen funcionalidad tópica (J. W. Wiechers; Skin Delivery: What It Is and Why We Need It; Science and Applications of Skin Delivery Systems; 2008).

Un principio activo que se aplica por vía tópica a la piel debe ser capaz de penetrar la barrera superior de la piel, el estrato córneo (EC), antes de ser suministrado a su sitio de acción en las concentraciones necesarias. Sin embargo, aparte de los mecanismos de transporte específicos, en general, debido a las propiedades lipófilas del EC, las moléculas hidrófilas no son capaces de penetrar el estrato córneo eficazmente. Por lo tanto, obtener la biodisponibilidad cutánea de principios activos hidrófilos, como péptidos o sustancias similares a péptidos es un reto (A. S. B. Goebel *et al.* Skin Pharmacol Physiol 2012, 25, 281-287).

Moléculas potenciadoras tales como 1,2-pentilenglicol (PG) o etoxidiglicol (Transcutol) pueden aumentar la penetración dérmica de los péptidos mejorando su biodisponibilidad. De hecho, se publicó que la adición de PG a una preparación que contiene L-carnosina o N-acetil-L-carnosina dio como resultado un aumento significativo de la sustancia dentro del EC (A. S. B. Goebel *et al.*, Skin Pharmacology and Physiology, 2012, 25: 281-287). Se detectaron concentraciones de dipéptido de aproximadamente 6 veces y más en el EC y en las capas viables de la piel en comparación con la formulación sin la molécula potenciadora.

El producto "Pulverización de protección y regeneración de la piel (*Protection and Regeneration Spray for the Skin*)" (registro Mintel ID 2426239) describe una pulverización de protección y regeneración para la piel que contiene carnosina y sulfato de magnesio.

El documento JP H04 178314 divulga un cosmético que contiene un derivado de L-carnosina, homocarnosina, su derivado o una de sus sales como componente activo.

El documento WO-A-2015/026954 se refiere a métodos de mantenimiento o mejora del rendimiento táctico y/o el rendimiento psicomotor, en donde se administra beta-alanina, o una sal o éster de la misma, a un individuo.

El documento WO-A-02/26940 divulga un método de alteración de la senescencia de las células que comprende aplicar a dichas células una cantidad eficaz de una composición en donde dicha composición incluye N-acetil-carnosina como principio activo.

A pesar de algunos avances, existe una necesidad en la técnica de una formulación tópica que sea capaz de aumentar la concentración de carnosina en el cuerpo.

Sumario de la invención

Los presentes inventores han encontrado inesperadamente que la presencia de iones de magnesio (Mg^{2+}) coordinados con carnosina, produce un aumento significativo en el nivel de carnosina en la capa de piel inferior después de la aplicación en la piel. Adicionalmente, se encontró que una composición que contiene una cantidad fisiológicamente activa de un complejo carnosina-magnesio aplicada en la piel de los atletas, mejoró considerablemente el rendimiento físico de los atletas.

Un aspecto de la presente divulgación, por lo tanto, se refiere a una composición tópica que comprende una cantidad fisiológicamente activa de un complejo carnosina-magnesio, en donde la cantidad fisiológicamente activa

representa una cantidad de un complejo carnosina-magnesio del 0,5 al 5 % en peso de la composición tópica. La composición tópica puede estar en forma de un gel, una crema, una solución, una pomada, una pasta, una loción, un parche, una pulverización o una espuma. Preferentemente, la composición tópica está en forma de un gel. La composición tópica puede comprender aditivos seleccionados del grupo que comprende un lubricante, un portador, un agente espesante, un conservante, un tensioactivo, un humectante y un agente emoliente. También puede comprender un agente de calentamiento.

Además, el objeto de la presente divulgación es el uso de una composición tópica que comprende una cantidad fisiológicamente activa de un complejo carnosina-magnesio para mejorar el rendimiento físico de un atleta.

Descripción detallada de la invención

La presente divulgación se refiere a un producto de gel que contiene una cantidad fisiológicamente activa de un complejo carnosina-magnesio, que puede ser absorbido por el cuerpo a través de la aplicación en la piel y puede tener el efecto de mejorar el rendimiento físico de un atleta. En otras palabras, mediante la formación de un complejo con magnesio, puede suministrarse carnosina a través de la piel y puede llegar a su sitio de acción, tal como el tejido muscular esquelético.

Además, el complejo carnosina-magnesio puede actuar como agente tamponante, en particular, como tampón intracelular y/o intersticial, capaz de tamponar el pH y/o capaz de prevenir la acumulación de H⁺.

Específicamente, la presente divulgación se refiere a una composición tópica que comprende una cantidad fisiológicamente activa de un complejo carnosina-magnesio, en donde la cantidad fisiológicamente activa representa una cantidad de un complejo carnosina-magnesio del 0,5 al 5 % en peso de la composición tópica.

La composición tópica puede estar en forma de un gel, una crema, una solución, una pomada, una pasta, una loción, un parche, una pulverización o una espuma o en cualquier otra forma que sea adecuada para su aplicación en la piel. Preferentemente, la composición tópica está en forma de un gel.

La expresión "cantidad fisiológicamente activa", como se usa en el presente documento, puede indicar, en particular, una cantidad de un principio activo, tal como carnosina o un complejo carnosina-magnesio, que desencadenará la respuesta biológica o médica que busca el usuario.

El complejo carnosina-magnesio está presente en la composición tópica en una cantidad que varía del 0,5 al 5 % en peso de la composición tópica, lo que representa una cantidad fisiológicamente activa del complejo carnosina-magnesio. En particular, el complejo carnosina-magnesio puede estar presente en la composición tópica en una cantidad que varía del 0,6 al 4,5 % en peso, en particular, del 0,7 al 4 % en peso, en particular, del 0,75 al 3,5 % en peso, en particular, del 0,8 al 3 % en peso, tal como del 0,85 al 2,84 % en peso, de la composición tópica.

En una realización, la composición tópica puede comprender un componente potenciador de la absorción en la piel. El potenciador de la absorción en la piel también puede denominarse portador, en particular portador para el complejo carnosina-magnesio, lo que puede facilitar el transporte del complejo carnosina-magnesio a través de la piel.

El agente o portador de absorción en la piel puede comprender, en particular, un alcohol de éter, un alcohol alifático o éster o mezclas de los mismos, en particular, un alcohol de éter o una mezcla de alcoholes de éter. En particular, el portador puede comprender uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en 2-(2-etoxietoxi)etanol, 3-(3-propoxipropoxi)-1-propanol, 2-(2-propoxietoxi)etanol, 1-(1-metil-2-propoxietoxi)propan-2-ol, 1-(2-etoxipropoxi)-2-propanol, 1,2-pentilenglicol, propilenglicol, alcoholes de cadena corta y larga tales como alcoholes y ésteres etílicos, propílicos, isopropílicos, miristílicos, laurílicos y octílicos, tales como salicilato de octilo y miristato de isopropilo. Preferentemente, el agente o portador de absorción en la piel puede comprender en particular 2-(2-etoxietoxi)etanol, también conocido como etoxidiglicol (Transcutol). El componente de absorción en la piel puede estar presente en la composición tópica en una cantidad que varía del 0,5 al 4 % en peso, en particular, del 0,75 al 3,5 % en peso, tal como del 1,0 al 3 % en peso, de la composición tópica. En una realización adicional, la composición tópica puede comprender uno o más componentes seleccionados del grupo que comprende un lubricante, un portador, un agente espesante, un conservante, un tensioactivo, agua, un agente humectante y un agente emoliente.

Los lubricantes pueden seleccionarse del grupo que comprende aceites de silicona, propil-eptil-caprilato, carbonato de dicaprililo, dicaprilil éter, cocoato de etilesilo, miristato de isopropilo, laurato de exilo, adipato de dibutilo y adipato de isopropilo, y mezclas de los mismos.

Un lubricante puede estar presente en la composición tópica en una cantidad que varía del 1 al 20 % en peso de la composición tópica.

Los portadores pueden seleccionarse del grupo que comprende dióxido de silicio, dióxido de titanio, óxido de cinc y

copolímeros de acrilato y mezclas de los mismos. Un portador puede estar presente en la composición tópica en una cantidad que varía del 0,2 al 6 % en peso de la composición tópica, preferentemente en una cantidad que varía del 0,4 al 0,2 % en peso de la composición tópica.

5 Un agente espesante puede seleccionarse del grupo que comprende goma de esclerocio, goma xantana, goma guar, pectina, agar agar, etoxietilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ácidos hialurónicos y mezclas de los mismos.

10 Un agente espesante puede estar presente en la composición tópica en una cantidad que varía del 0,1 al 4 % en peso de la composición tópica, preferentemente en una cantidad que varía del 0,2 al 2 % en peso de la composición tópica.

15 Un conservante puede seleccionarse del grupo que comprende fenoxietanol, etilhexilglicerina, ácido benzoico, sales benzoicas, ésteres benzoicos, ácido sórbico y sales sórbicas, ácido deshidroacético y sales deshidroacéticas, y mezclas de los mismos.

20 Un conservante puede estar presente en la composición tópica en una cantidad que varía del 0,1 al 1,5 % en peso de la composición tópica, preferentemente en una cantidad que varía del 0,4 al 0,8 % en peso de la composición tópica.

Un tensioactivo puede seleccionarse del grupo que comprende tensioactivos catiónicos tales como sales de amonio cuaternario, tensioactivos aniónicos tales como laurilsulfato de sodio, tensioactivos no iónicos tales como alquilpoliglucósido o tensioactivos anfóteros tales como cocamidopropilbetaína.

25 Un tensioactivo puede estar presente en la composición tópica en una cantidad que varía del 0,05 al 2 % en peso de la composición tópica, preferentemente en una cantidad que varía del 0,1 al 1 % en peso de la composición tópica. Un agente humectante puede seleccionarse del grupo que comprende glicerina, pentilenglicol, ácido hialurónico, trehalosa, inositol y mezclas de los mismos.

30 Un agente humectante puede estar presente en la composición tópica en una cantidad que varía del 0,5 al 5 % en peso de la composición tópica, preferentemente en una cantidad que varía del 1 al 3 % en peso de la composición tópica.

35 Un emoliente puede seleccionarse del grupo que comprende aceite de almendras dulces, aloe vera, mantequilla de *Butyrospermum parkii*, aceite de *Olea europea*, aceite de argán, aceite de *Persea gratissima*, aceite de coco y mezclas de los mismos.

40 Un emoliente puede estar presente en la composición tópica en una cantidad que varía del 1 al 10 % en peso de la composición tópica, preferentemente en una cantidad que varía del 2 al 4 % en peso de la composición tópica. Puede haber presente agua en la composición tópica en una cantidad que varía del 60 al 95 % en peso de la composición tópica, preferentemente en una cantidad que varía del 80 al 95 % en peso de la composición tópica.

45 La composición tópica de la presente divulgación puede modificarse introduciendo un componente que tiene el efecto de calentar la piel durante la aplicación. Este componente se denomina agente de calentamiento.

50 Por lo tanto, la composición tópica de la presente divulgación puede comprender un agente de calentamiento. El agente de calentamiento puede elegirse de cualquier agente de calentamiento adecuado conocido en la técnica. Los ejemplos de agentes de calentamiento que pueden emplearse en la composición tópica de la presente divulgación incluyen agentes de calentamiento seleccionados del grupo que comprende nicotinato de metilo, nicotinato de etilo, nicotinato de hexilo, nicotinato de bencilo, nicotinato de tocoferilo, oleorresina de *Capsicum annuum*, aceite de corteza de *Cinnamomum camphora*, salicilato de metilo y mezclas de los mismos.

55 En una realización de la presente divulgación, puede haber presente un nicotinato en la composición tópica en una cantidad de entre el 0,05 - 0,1 % en peso de la composición tópica.

En otra realización de la presente divulgación, puede haber presente oleorresina de *Capsicum annuum* en la composición tópica en una cantidad de entre el 0,5-1 % en peso de la composición tópica.

60 En una realización adicional de la presente divulgación, el aceite de corteza de *Cinnamomum camphora* puede estar presente en la composición tópica en una cantidad del 1-10 % en peso de la composición tópica.

En otra realización, puede haber presente salicilato de metilo en la composición tópica en una cantidad del 1-10 % en peso de la composición tópica.

65 En una realización, la composición tópica puede comprender además creatina y/o carnitina, en particular, un complejo creatina-magnesio y/o un complejo carnitina-magnesio. En otras palabras, la composición tópica puede

5 comprender una combinación de un complejo carnosina-magnesio con un complejo creatina-magnesio y/o un complejo carnitina-magnesio, que puede proporcionar un efecto particular pronunciado, o incluso un efecto sinérgico, de mejora del rendimiento físico de un atleta. La creatina puede actuar como un tamponante extracelular, si se combina con carnosina, tiene un efecto sinérgico y mejora el rendimiento deportivo proporcionando tampones tanto intracelulares como extracelulares. La carnitina podría sinergizar con la carnosina a través de su papel en la producción de energía, así como en el tratamiento de los trastornos del espectro autista.

10 En una realización, la composición tópica puede comprender además bicarbonato de sodio, que puede tamponar el L-tartrato de L-carnitina altamente ácido y conferir un beneficio adicional como tamponante extracelular. En particular, el bicarbonato de sodio puede servir como un tamponante extracelular cuando se combina con la carnosina y mejoraría con la capacidad de la carnosina para mitigar el hidrógeno, este tampón extracelular no de bicarbonato mejoraría la eficacia del bicarbonato de sodio mitigando la liberación de iones H⁺ provenientes de la titulación por retroceso de los tampones no de bicarbonato.

15 En una realización, la composición tópica puede comprender además 5-hidroxitriptófano (5-HTP) también conocido como oxitriptán. El 5-HTP es un aminoácido de origen natural y un precursor químico, así como un intermediario metabólico en la biosíntesis de los neurotransmisores serotonina. Por lo tanto, la carnosina, un neuropéptido citoplasmático conocido, podría ayudar en el suministro por vía tópica de 5-HTP.

20 En una realización, la composición tópica puede comprender además potasio en formas que incluyen, pero sin limitación, citrato de potasio o bicarbonato de potasio. Una formulación de este tipo podría ayudar a retrasar la caída del pH intersticial durante el ejercicio de moderado a intenso. La mejora en el entorno de pH extracelular podría mejorar el equilibrio de K⁺ y evitar una caída en el flujo sanguíneo durante la aparición de la fatiga.

25 Una composición de ejemplo de la composición tópica proporcionada en forma de gel viene dada por los siguientes ingredientes (en porcentaje en peso):

Ingrediente	Concentración
Agua	Resto
Glicerina	2,20 % - 4,10 %
Etoxidiglicol	0,81 % - 3,15 %
Complejo carnosina-magnesio	0,85 % - 2,84 %
PVP	0,76 % - 1,87 %
Hidroxipropilcelulosa	0,72 % - 1,82 %
Fenoxietanol	0,12 % - 1,43 %

30 La composición tópica que comprende un complejo carnosina-magnesio puede evitar la hidrólisis por carnosinasa y puede servir como tampón de pH.

35 El complejo carnosina-magnesio de la presente divulgación puede prepararse combinando una sal de magnesio, una solución acuosa y carnosina. Preferentemente, la sal de magnesio se añade a la solución acuosa que contiene carnosina. Preferentemente, se usa una cantidad estequiométrica de una sal de magnesio.

Las sales de magnesio adecuadas incluyen sulfato de magnesio o cloruro de magnesio o citrato de magnesio o lactato de magnesio. Preferentemente, la sal de magnesio es sulfato de magnesio. Preferentemente, la solución acuosa es agua.

40 La concentración de la sal de magnesio en la solución acuosa está en el intervalo entre el 1 y el 10 % en peso, preferentemente en el intervalo entre el 1 y el 5 % en peso.

45 La concentración de la carnosina en la solución acuosa está en el intervalo entre el 1 y el 10 % en peso, preferentemente en el intervalo entre el 1 y el 5 % en peso.

Una vez que la carnosina y la sal de magnesio están en contacto entre sí en una solución acuosa a temperatura ambiente, el complejo carnosina-magnesio se forma casi instantáneamente.

50 Una vez formado, el complejo carnosina-magnesio puede usarse para preparar una composición tópica. La composición tópica puede prepararse agitando los componentes diferentes.

El complejo carnosina-magnesio puede usarse para aumentar la concentración de carnosina en las capas inferiores de la piel. Dichas capas de la piel incluyen, por ejemplo, la epidermis.

55 El complejo carnosina-magnesio de la presente divulgación puede usarse para aumentar el rendimiento deportivo de un sujeto, tal como la duración del esfuerzo, la velocidad y la recuperación muscular. La presente divulgación puede mejorar muchas afecciones médicas, en particular, cuando se produce una caída del pH o una oxidación patológica.

Además, el objeto de la presente divulgación es el uso de una composición tópica que comprende un complejo carnosina-magnesio para aumentar la concentración de carnosina en las capas inferiores de la piel, tales como la epidermis.

5 La composición tópica de la presente divulgación también puede usarse para aumentar el rendimiento atlético (físico) de un sujeto.

La composición tópica de la presente divulgación es para su aplicación en la piel. Puede aplicarse en la piel de cualquier parte del cuerpo, pero es más adecuado para aplicarse a las piernas, brazos, torso.

10 Cuando la composición tópica que comprende un complejo carnosina-magnesio se aplica en la piel, después de 24 horas, entre el 0,0033 % y el 0,02 % de la carnosina aplicada en la piel puede atravesar la capa de piel de un modelo de epidermis humana reconstruida EpiDerm™ y puede encontrarse en el medio.

15 Cuando la composición tópica que comprende un complejo carnosina-magnesio se aplica en la piel, después de 48 horas, entre el 0,005 % y el 0,01 % de la carnosina aplicada en la piel puede atravesar la capa de piel de un modelo de epidermis humana reconstruida EpiDerm™ y puede encontrarse en el medio.

20 Cuando la composición tópica que comprende un complejo carnosina-magnesio se aplica en la piel, después de 24 horas entre el 0,033 % y el 0,01 % de la carnosina aplicada en la piel puede encontrarse en los homogeneizados del modelo de piel del modelo de epidermis humana reconstruida EpiDerm™. Cuando la composición tópica que comprende un complejo carnosina-magnesio se aplica en la piel, después de 48 horas, entre 0,05 % y 0,07 % de la carnosina aplicada en la piel puede encontrarse en los homogeneizados del modelo de piel del modelo de epidermis humana reconstruida EpiDerm™.

25 Las múltiples capas de la composición tópica pueden aplicarse en un área de la piel. Preferentemente, se aplican entre 1 y 5 capas de la composición tópica en un área de la piel, más preferentemente se aplican entre 1 y 3 capas de la composición tópica en un área de la piel.

30 La una o más capas de composición tópica pueden aplicarse en la piel de 1 a 5 veces al día, preferentemente de 1 a 3 veces al día. La composición tópica puede aplicarse en la piel en cualquier momento del día y antes, después o durante el ejercicio. Preferentemente, la composición tópica se aplica en la piel antes y después del ejercicio.

La composición tópica puede aplicarse en la piel en cualquier época del año y a cualquier temperatura ambiente.

35 La composición tópica de la presente divulgación puede usarse según sea necesario durante el tiempo que se requiera.

La composición tópica de la presente divulgación puede ser utilizada por sujetos adultos de todos los sexos y etnias.

40

Sección experimental

Materiales y métodos

45 En los experimentos se usaron las siguientes tres muestras:
 Muestra **A**: Complejo carnosina-magnesio en la formulación de gel final (que tiene la formulación que se indica a continuación en la Tabla 1):

Tabla 1: Formulación de gel de carnosina-magnesio

Componente	Cantidad (g)
Agua	90,260
Glicerina	3,000
Carnosina	1,500
Sulfato de magnesio	1,640
2-(2-Etoxietoxi)etanol (Transcutol)	2.000
Goma de esclerocio	0,800
Fenoxietanol Etilglicerina	0,800
TOTAL	100,000

50

Muestra **B**: Carnosina libre, en la formulación de gel final como para la muestra A.

Muestra **C**: Formulación de gel final pero sin el principio activo carnosina. Todas las muestras son formulaciones de gel.

5 **Ejemplo 1**

Evaluación de la penetración transepidérmica del complejo carnosina-magnesio en formulación de gel en modelos 3D de piel

10 El objetivo de los experimentos descritos es investigar el suministro de L-carnosina en la piel humana mediante la formulación de gel que contiene L-carnosina en asociación con magnesio, que forma un complejo monocatiónico (complejo carnosina-magnesio), con el objetivo de mejorar la biodisponibilidad. La investigación se realizó usando una preparación exenta de carnosina como producto de referencia (S. E. Severin *et al.* Effect of carnosine and anserine on action of isolated frog muscles (artículo en ruso). Dokl Akad Nauk SSSR 91: 691-694, 1953).

15 **Modelo de epidermis humana reconstruida (EHR) EpiDerm™ y tratamientos**

Se usó epidermis humana reconstruida (EHR) como modelo de tejido de piel humana. El modelo de tejido EpiDerm™ se adquirió en MatTek (MatTek *In Vitro* Life Science Laboratories, Bratislava, República Eslovaca). Tras la recepción, los tejidos se transfirieron a Medio de mantenimiento SkinEthic™ y se mantuvieron a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 % humidificada.

El modelo de epidermis humana reconstruida (EHR) EpiDerm™ consiste en un tejido epidérmico tridimensional que crece en la interfaz aire-líquido a partir de queratinocitos humanos normales. El modelo es histológicamente similar a la epidermis humana, teniendo todas las capas celulares diferenciadas, y una barrera de permeabilidad funcional.

Antes de realizar los tratamientos, el medio se retiró y se añadió medio nuevo. Para los tratamientos, se aplicaron 10 µl de las tres mezclas diferentes (**A**: complejo de carnosina; **B**: carnosina libre sin el potenciador; **C**: vehículo) cada una por vía tópica sobre tejidos de EHR separados, ya sea en una dosis única durante 24 h o en una aplicación repetida cada 24 h durante un total de 48 h. El tejido de control solo se expuso al medio. Puesto que no se observaron diferencias entre las dosis aplicadas a las 24 y 48 h para los tejidos control, las muestras se agruparon y se presentaron como el grupo de control. Todas las mezclas y muestras de control se analizaron por triplicado usando tres conjuntos de EHR para cada grupo.

Después de 24 o 48 h de tratamiento, se recogieron alícuotas de medio tisular y se centrifugaron durante 20 minutos para retirar las impurezas insolubles y los residuos de tejido a 1000xg a 4 °C. Los sobrenadantes transparentes se almacenaron a -20 °C hasta su análisis. Después de lavar con PBS y ultracongelar en nitrógeno líquido, los tejidos de EHR se homogeneizaron en un recipiente de vidrio con 150 µl de PBS en hielo. Después, los homogeneizados se centrifugaron durante 5 minutos a 5000xg para obtener los sobrenadantes que se almacenaron a -20 °C hasta su análisis.

ELISA para carnosina

Se determinaron los niveles de carnosina en los medios de cultivo de EHR y los homogeneizados se recogieron en diferentes puntos temporales (24 o 48 h), usando un kit ELISA (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas) (Elabsience Biotechnology Co., Ltd). El procedimiento se realizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La absorbancia óptica se midió con un lector de microplacas a 450 nm. Se obtuvo una curva de calibración usando carnosina como patrón. Todas las muestras se sometieron a ensayo por duplicado. El límite inferior de detección para carnosina fue de 8,438 ng/ml. Los resultados se expresan como ng/ml. Los cambios en los niveles de carnosina desde el nivel basal (EHR de control) se compararon sobre la base de un ensayo t de Student. Un valor P < 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Los niveles de carnosina se midieron en medios y homogeneizados y los resultados para las tres muestras, **A**, **B** y **C** a las 24 horas (primer punto temporal) y 48 horas (segundo punto temporal) se publican a continuación.

Niveles de carnosina en medios

En el primer punto temporal, después de 24 horas desde el tratamiento, se detectó el nivel más alto de carnosina para la muestra **A** con un valor P de 0,028 en comparación con el nivel de carnosina en el tejido de control. Incluso si el nivel de carnosina para la muestra **B** fue más alto que para el tejido de control, estos datos tuvieron un valor P no significativo (p = 0,065).

La comparación entre muestras **A** y **B** muestra que el nivel de carnosina detectado en el medio de la muestra **A** fue significativamente más alto que el nivel de carnosina detectado en el medio de la muestra **B** (p = 0,043). El nivel de

carosina detectado en el medio de la muestra **C** fue comparable a la concentración de carosina registrada para el tejido de control.

5 En el segundo punto temporal, después de 48 horas desde el tratamiento, el nivel de carosina en el medio de la muestra **A** fue más bajo que el nivel detectado en el primer punto temporal, aunque fue mayor que el nivel de carosina detectado en el tejido de control.

Los niveles de carosina en el medio de las muestras. **B** y **C** fueron similares a los niveles detectados en el primer punto temporal.

10

Tabla 2: valores de detección de carosina en medios

	Muestra	ng/ml	D.T.
	Control (CTRL)	6,2	3,8
1er punto temporal (24 h)	A24	19,3	3,4
	B24	12,9	1,6
	C24	7,1	1,7
2do punto temporal (48 h)	A48	14,6	2,7
	B48	12,5	6,8
	C48	6,7	5,0

Tabla 3: valores p de carosina en medios

	valor p
CTRL frente a A24	0,028
CTRL frente a B24	0,065
CTRL frente a C24	0,712
CTRL frente a A48	0,062
CTRL frente a B48	0,336
CTRL frente a C48	0,911
A24 frente a B24	043
A48 frente a B48	0,648
A24 frente a A48	0,133

15 **Niveles de carosina en lisados de EHR**

En el primer punto temporal, el tejido tratado con muestra A tenía un contenido de carosina significativamente menor que el nivel detectado en el tejido de control ($p = 0,019$).

20 En el tejido tratado con la muestra B, el nivel de carosina aumentó en comparación con el tejido de control, pero este dato no fue significativo ($p = 0,708$). El nivel de carosina detectado en el tejido tratado con la muestra C fue similar al del control.

25 Después de 48 horas, en el segundo punto temporal, los niveles de carosina detectados fueron equivalentes al control de tejido para todas las muestras.

Tabla 4: valores de detección de carnosina en homogeneizados

	Muestra	ng/ml	D.T.
	Control (CTRL)	107,8	11,2
1er punto temporal (24 h)	A24	65,9	9,4
	B24	127,0	14,5
	C24	98,3	9,0
2do punto temporal (48 h)	A48	98,0	8,1
	848	99,0	27,8
	C48	105,6	7,3

Tabla 5: valores p de carnosina en homogeneizados

	valor p
CTRL frente a A24	0,019
CTRL frente a B24	0,218
CTRL frente a C24	0,363
CTRL frente a A48	0,326
CTRL frente a B48	0,708
CTRL frente a C48	0,800
A24 frente a B24	0,004
A48 frente a 848	0,956
A24 frente a A48	0,011

5 Conclusiones

De acuerdo con los datos recogidos, parece que en el primer punto temporal, 24 horas, la preparación **A** (complejo carnosina-magnesio en la formulación final) mostró un aumento significativo en el suministro de carnosina en la capa inferior de la piel. De hecho, un nivel más alto de carnosina pasó al medio con respecto a la preparación **B**. Como contraprueba, el contenido de carnosina fue más bajo en el tejido correspondiente.

En el segundo punto temporal, 48 horas, se observó un aumento no significativo en los niveles de carnosina en el medio. Esto puede deberse a las limitaciones del modelo de EHR *in vitro*, que después de 48 horas pierde sus propiedades iniciales y, por lo tanto, puede ser menos fiable.

Por último, se puede concluir que el complejo carnosina-magnesio fue eficaz para aumentar el suministro de carnosina a través de un modelo 3D de piel.

De hecho, la concentración de carnosina que quedaba en los tejidos fue casi la mitad de la de la muestra que contenía carnosina libre.

Ejemplo 2

Evaluación de los efectos del gel de carnosina-magnesio en futbolistas. Estudio piloto.

El objetivo del estudio piloto fue evaluar, los efectos del complejo carnosina-magnesio presente en una nueva formulación de gel para su uso tópico en los rendimientos de jugadores de fútbol.

30

Métodos

El estudio se dividió en dos partes correspondientes a los siguientes ejercicios:

- 1) un ensayo de recuperación intermitente yo-yo;
- 2) Ensayo de esprint de 1.000 m repetido 3 veces (1' 30 s entre series).

5

Se realizaron ensayos para cada atleta con y sin gel de carnosina-magnesio.

Preparación antes del rendimiento con una aplicación de crema de calentamiento

10 Se usó una crema de calentamiento que contenía guindilla para optimizar la preparación muscular antes de los ensayos. Este tipo de crema de calentamiento se usa habitualmente por los deportistas antes de cualquier actividad física para prevenir lesiones y traumatismos de carácter muscular que pueden producirse durante la actividad física.

Diseño del estudio

15

Se evaluó el rendimiento de 11 atletas adultos entre 18 y 35 años (jugadores de fútbol). Durante la duración del período de ensayo, los atletas no tomaron ningún suplemento dietético, no se trataron con fármacos y se abstuvieron de entrenamientos o competencias adicionales.

20

Durante una fase previa al estudio, se evaluaron las diferencias entre el rendimiento de los atletas con y sin la crema de calentamiento con el fin de verificar si la crema de calentamiento provocaba algún efecto relevante.

25

En la fase de estudio, a la aplicación de la crema de calentamiento en las piernas le siguió un tratamiento tópico con gel de carnosina-magnesio usando la muestra A. Durante la fase de estudio, los atletas no realizaron ninguna otra actividad deportiva o competición. Para cada tipo de ejercicio, hubo un retraso de tres días entre el ensayo realizado con la aplicación solamente de la crema de calentamiento y el ensayo con la aplicación de la crema de calentamiento y el gel de carnosina-magnesio (muestra A).

Ensayo de recuperación intermitente yo-yo

30

En el ensayo yo-yo, el atleta corre entre delimitadores de velocidad colocados a 40 metros de distancia entre sí. La velocidad aumenta regularmente y el ensayo termina cuando el sujeto ya no puede mantener la velocidad. El resultado del ensayo se determina por la distancia recorrida durante el ensayo, y es un ensayo de resistencia.

35

Ensayo repetitivo de 1000 metros X 3 (1 minuto y 30 segundos de descanso entre cada ensayo)

Se registró el tiempo que tardó un atleta en correr 1000 m. El ensayo se repitió tres veces y se permitió que el atleta descansara durante 1 minuto y treinta segundos entre cada ensayo. El ensayo mide la resistencia.

40

RESULTADOS

Los resultados del rendimiento de cada atleta individual durante los diferentes ensayos realizados sin aplicación de ninguna crema tópica, después de la aplicación de la crema de calentamiento y después de la aplicación tanto de la crema de calentamiento como del gel de carnosina-magnesio (muestra A), se resumen en las Tablas 6 y 7.

45

Todos los atletas publicaron satisfacción y buenas sensaciones en las piernas durante y después del ejercicio. No se observaron efectos secundarios locales o sistémicos reconocidos.

Tabla 6: Resultados del ensayo Yo-Yo 40 m

Atleta	Sin ninguna crema		Solamente crema de calentamiento		Con crema de calentamiento y gel de carnosina-magnesio		Mejora debido a la adición de gel de carnosina-magnesio
	Distancia recorrida	Puntuación global	Distancia recorrida	Puntuación global*	Distancia recorrida	Puntuación global*	
A.F.	1670 m	16	1672 m	16	1690 m	17	+ 1
F.F.	1701 m	17	1 700 m	17	1740 m	17	0
S.A.	1487 m	15	1490 m	15	1600 m	16	+1
C.S.	1553 m	15	1550 m	15	1680 m	17	+2

50

(continuación)

Atleta	Sin ninguna crema		Solamente crema de calentamiento		Con crema de calentamiento y gel de carnosina-magnesio		Mejora debido a la adición de gel de carnosina-magnesio
	Distancia recorrida	Puntuación global	Distancia recorrida	Puntuación global*	Distancia recorrida	Puntuación global*	
B.G.	1420 m	14	1420 m	14	1630 m	16	+2
T.A.	1760 m	17	1760 m	17	1960 m	20	+3
B.S.	1443 m	15	1440 m	15	1480 m	15	0
S.S.	1501 m	15	1500 m	15	1610 m	16	+1
A.A.	1659 m	16	1660 m	16	1690 m	17	+1
S.P.	1780 m	18	1780 m	18	1830 m	18	+1
D.S.	1692 m	16	1690 m	16	1680 m	16	0

Tabla 7: Resultados de ensayos repetitivos 1000 metros x 3 (1 minuto y 30 segundos entre ensayos)

Atleta	Un tiempo promedio sin ninguna crema	B Tiempo promedio con solamente crema de calentamiento	C Tiempo promedio con crema de calentamiento y gel de carnosina-magnesio	D ¹⁾ Mejora debida a la adición de gel de carnosina-magnesio
A.F.	4',13 s	4',12 s	4',02 s	+10 s
F.F.	4',09 s	4',09 s	3',57 s	+12 s
S.A.	4',15 s	4',14 s	4',05 s	+9 s
C.S.	4',05 s	4',04 s	3',59 s	+5 s
B.G.	4',29 s	4',28 s	4',22 s	+6 s
T.A.	3',57 s	3',58 s	3',47 s	+ 11 s
B.S.	4',02 s	4',02 s	3',40 s	+22 s
S.S.	4',16 s	4',16 s	4',07 s	+9 s
A.A.	4',18 s	4',17 s	4',12 s	+5 s
S.P.	4',07 s	4',04 s	4',03 s	+0,1 s
D.S.	3',53 s	3',52 s	3',42 s	+10 s

Nota 1) Los números de la columna D corresponden a la diferencia entre los valores de las columnas B y C. La reducción de tiempo se indica como un valor positivo.

5 Conclusiones

La investigación *in vitro* mostró que con la aplicación del gel de carnosina-magnesio hubo un aumento significativo en el rendimiento de todos los atletas que participaron en el estudio.

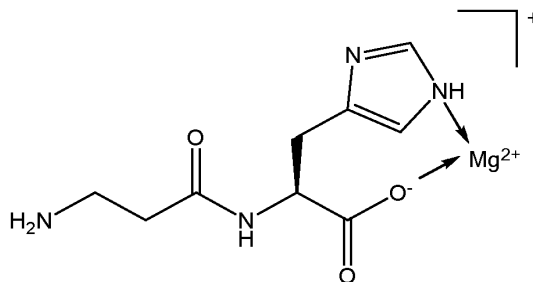
10 Se observaron mejoras tanto en los ensayos tanto de duración de la velocidad como de resistencia.

Los atletas no publicaron ningún efecto secundario después del tratamiento con gel de carnosina-magnesio.

REIVINDICACIONES

1. Una composición tópica que comprende una cantidad fisiológicamente activa de un complejo carnosina-magnesio, en donde la cantidad fisiológicamente activa del complejo carnosina-magnesio representa una cantidad del complejo carnosina-magnesio del 0,5 al 5 % en peso de la composición tópica.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el complejo carnosina-magnesio tiene la siguiente fórmula:



3. La composición tópica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la composición tópica está en forma de un gel, una crema, una solución, una pomada, una pasta, una loción, un parche, una pulverización o una espuma.

4. La composición tópica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende además un componente potenciador de la absorción en la piel elegido del grupo que consiste en 1,2-pentilenglicol, etoxidiglicol (Transcutol), propilenglicol, alcoholes etílicos, propílicos, isopropílicos, miristílicos, laurílicos y octílicos, salicilato de octilo y miristato de isopropilo.

5. La composición tópica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende además un lubricante, un portador, un agente espesante, un conservante, un tensioactivo, agua, un agente humectante y un agente emoliente.

6. La composición tópica de la reivindicación 5, en donde el lubricante se selecciona del grupo que comprende aceites de silicona, propil-heptil-caprilato, carbonato de dicaprililo, dicaprilil éter, cocoato de etilhexilo, miristato de isopropilo, laurato de hexilo, adipato de dibutilo y adipato de isopropilo, y mezclas de los mismos; el portador se selecciona del grupo que comprende dióxido de silicio, dióxido de titanio, óxido de cinc, copolímeros de acrilato y mezclas de los mismos; el agente espesante se selecciona del grupo que comprende goma de esclerocio, goma xantana, goma guar, pectina, agar agar, etoxietilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ácidos hialurónicos y mezclas de los mismos; el conservante se selecciona del grupo que comprende fenoxietanol, etilhexilglicerina, ácido benzoico, sales benzoicas, ésteres benzoicos, ácido sórbico, sales sórbicas, ácido deshidroacético, sales deshidroacéticas y mezclas de los mismos; y el tensioactivo se selecciona del grupo que comprende sales de amonio cuaternario, laurilsulfato de sodio, alquilpoliglucósido y cocamidopropilbetaína.

7. La composición tópica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende además un agente de calentamiento seleccionado del grupo que comprende nicotinato de metilo, nicotinato de etilo, nicotinato de hexilo, nicotinato de bencilo, nicotinato de tocoferilo, oleorresina de *Capsicum annuum*, aceite de corteza de *Cinnamomum camphora*, salicilato de metilo y mezclas de los mismos.

8. La composición tópica de la reivindicación 7, en donde si hay presente un nicotinato en la composición, está presente en el 0,05 - 0,1 % en peso de la composición; si hay presente oleorresina de *Capsicum annuum* en la composición, está presente en el 0,5 - 1 % en peso de la composición; si hay presente aceite de corteza de *Cinnamomum camphora* en la composición, está presente en el 1 - 10 % en peso de la composición; y si hay presente salicilato de metilo en la composición, está presente en el 1 - 10 % en peso de la composición.

9. El uso de una composición tópica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para suministrar carnosina al tejido del músculo esquelético.

10. El uso de una composición tópica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para mejorar el rendimiento físico de un atleta, en donde el rendimiento físico del atleta es la duración del esfuerzo, la velocidad y la recuperación muscular.

11. El uso de una composición tópica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para suministrar carnosina a través de la piel.

12. El uso de una composición tópica de acuerdo con la reivindicación 11 para suministrar carnosina a través de la epidermis.