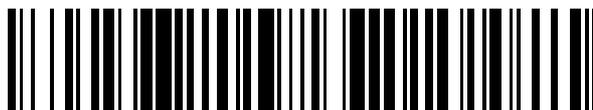


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 719**

51 Int. Cl.:

**C08G 63/668** (2006.01)

**A61Q 19/00** (2006.01)

**A61K 8/85** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2013 E 13755980 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2880075**

54 Título: **Poliésteres de ácido azelaico-poliglicerol para aplicaciones cosméticas**

30 Prioridad:

**03.08.2012 IT MI20121380**

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

**18.10.2016**

73 Titular/es:

**GIULIANI S.P.A. (100.0%)**

**Via Palagi, 2  
20129 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**GIULIANI, GIAMMARIA;  
BENEDUSI, ANNA;  
MASCOLO, ANTONIO;  
MARZANI, BARBARA y  
BREGAGLIO, GUIDO**

74 Agente/Representante:

**RUO, Alessandro**

**ES 2 586 719 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

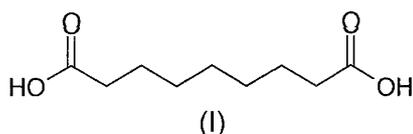
Poliésteres de ácido azelaico-poliglicerol para aplicaciones cosméticas

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a poliésteres de ácido azelaico-poliglicerol y sus aplicaciones en el campo de los cosméticos.

10 **Estado de la técnica**

[0002] El ácido azelaico es un ácido dicarboxílico con el nombre IUPAC de ácido nonanodioico y la fórmula estructural (I) mostrada a continuación:



15 [0003] Este ácido se puede producir a partir de ácido oleico (ácido cis-9-octadecenoico), un ácido graso monoinsaturado, por medio de ozonólisis seguido de escisión oxidativa; durante la reacción se forma una molécula de ácido azelaico y una molécula de ácido nonanodioico. Se ha demostrado que el ácido azelaico es particularmente eficaz en el tratamiento tópico del acné comedonal y acné inflamatorio (papulopustular, nodular y nodulocístico). Su uso se desarrolló a partir de la observación de que las especies del género de *Pityrosporum ovale* (*Malassezia furfur*) eran capaces de oxidar los ácidos grasos insaturados presentes en sebo hasta ácidos dicarboxílicos que inhiben competitivamente la enzima tirosinasa. Debido a su efecto inhibitorio frente a tirosinasa, el compuesto también se ha usado para tratar melasma, lentigo maligno, hiperpigmentación y otras enfermedades caracterizadas por la proliferación anormal de melanocitos.

[0004] También se ha demostrado que ácido azelaico resulta eficaz en el tratamiento de hipermelanosis provocada por agentes físicos y fotoquímicos, sin acción de aclarado evidente sobre la piel normal y sin ser fotosensible.

30 [0005] Este ácido también ha mostrado un efecto anti-proliferación y citotóxico sobre melanocitos malignos humanos (como se comenta en el artículo "Azelaic acid. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and hyperpigmentary skin disorders", Fitton A., Goa K.L., *Drugs* 1991, Mayo; 41 (5): 780-98). El mecanismo de esta acción no está claro aún, aunque puede estar relacionado con la capacidad del ácido azelaico para inhibir la actividad de oxidoreductasas mitocondrial y la síntesis de ADN.

35 [0006] El documento WO 2012/007754 A1 se refiere al uso de poliésteres para el tratamiento cutáneo, y divulga un método para producir poliésteres que comprenden la etapa de condensación de ácido azelaico, un poliglicerol que tiene un grado de condensación de 4 a 13, y un ácido monocarboxílico.

40 [0007] Un problema relacionado con el uso de ácido azelaico en las formulaciones tópicas es que este ácido, igual que otros ácidos dicarboxílicos de cadena corta, tiene un efecto irritante en contacto con la piel; este efecto secundario, que generalmente es temporal, puede manifestarse por sí mismo como prurito o sensación de hormigueo. La información disponible en la bibliografía indica que el potencial de irritación de estas sustancias disminuye al aumentar la longitud de cadena alquílica, aunque las cadenas largas no conservan los efectos positivos primarios del ácido azelaico ilustrado con anterioridad.

45 [0008] Por tanto, existe una necesidad de composiciones que sean capaces de proporcionar ácido azelaico, al tiempo que sustancialmente se reduce o eliminan los efectos secundarios.

50 **Sumario de la invención**

[0009] Una de las finalidades de la presente invención es proporcionar los polímeros o mezclas de compuestos que contienen ácido azelaico en el que este compuesto mantiene su acción, reduciendo considerablemente la aparición de efectos secundarios no deseados que son típicos del ácido azelaico.

55 [0010] Otras finalidades de la invención son proporcionar un proceso para producir dichas mezclas, y proporcionar composiciones cosméticas que las contienen.

60 [0011] Estas finalidades se cumplen, de acuerdo con el primer aspecto de la invención, proporcionando un poliéster de ácido azelaico-poliglicerol lineal o ramificado, como en la reivindicación 1.

[0012] Realizaciones adicionales de la invención se reivindican en las reivindicaciones 2-13.

[0013] De acuerdo con ciertos aspectos, el poliéster de ácido azelaico-poliglicerol de la invención se puede obtener haciendo reaccionar un condensando ácido azelaico con poligliceroles con un grado de polimerización dentro del intervalo de 1,5 a 10.

[0014] De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un método para producir mezclas de ésteres y poliésteres obtenidos por medio de condensación o haciendo reaccionar ácido azelaico con un poliol seleccionado entre glicerol y sus oligómeros que contienen hasta 10 unidades de glicerol.

### Descripción de las figuras

[0015]

La Figura 1 muestra el resultado de un ensayo de SEC (Cromatografía de Exclusión por Tamaño) de un poliéster de poliglicerol-ácido 3 azelaico de acuerdo con la invención;

La Figura 2 muestra un diagrama de bloques que ilustra la actividad anti-inflamatoria de poliéster de poliglicerol-ácido 3 azelaico de la invención comparado con ácido azelaico;

La Figura 3 muestra un diagrama de bloques que ilustran una acción irritante del poliéster de poliglicerol-ácido 3 azelaico de la invención en comparación con ácido azelaico;

La Figura 4A muestra una imagen de microscopio de un fragmento de pelo no tratado;

La Figura 4B muestra una imagen de microscopio de un fragmento de pelo que ha experimentado un tratamiento térmico tras el tratamiento preliminar con una formulación de placebo;

La Figura 5A muestra una imagen microscópica de un fragmento de pelo que ha experimentado un tratamiento térmico tras el tratamiento preliminar con una formulación de aclarado que contiene poliésteres de poliglicerol-ácido azelaico.

La Figura 5B muestra una imagen microscópica de un fragmento de pelo que ha experimentado tratamiento térmico tras el tratamiento preliminar con una formulación permanente que contiene poliésteres poliglicerol-ácido azelaico.

### Descripción detallada de la invención

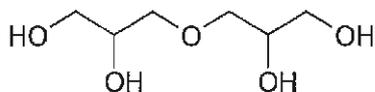
[0016] De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un poliéster de poliglicerol-ácido azelaico que consiste esencialmente en al menos una unidad de ácido azelaico y al menos una unidad de poliglicerol que tiene un grado de polimerización de 1,5 a 10.

[0017] En determinadas realizaciones, el poliéster de poliglicerol-ácido azelaico de la invención contiene 1-20 unidades, preferentemente 2-10 unidades de poliglicerol.

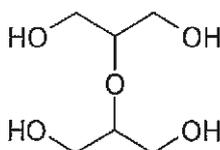
[0018] En determinadas realizaciones, el poliglicerol tiene 3 unidades de glicerol y es poliglicerol-3.

[0019] Normalmente, el poliéster de poliglicerol-ácido azelaico de la presente invención no contiene ácidos mono o di-carboxílicos diferentes de ácido azelaico.

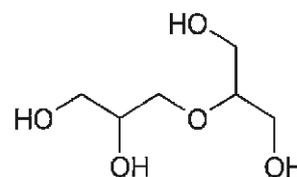
[0020] El principal componente de los ésteres y poliésteres de la presente invención es glicerol y sus oligómeros. Glicerol es una molécula trifuncional y puede, por tanto, condensar con otras moléculas de glicerol para formar dímeros, trímeros, oligómeros y polímeros. El ejemplo más simple es diglicerol o diglicerina que se obtiene por medio de condensación de dos moléculas de glicerol. La reacción de deshidratación puede afectar a los tres grupos hidroxilo de la molécula y, por tanto, puede tener tipos variables de condensaciones: alfa-alfa ( $\alpha$ - $\alpha$ , es decir entre dos grupos hidroxilo ligados a átomos de carbono principales de dos moléculas de glicerol); beta-beta ( $\beta$ - $\beta$ , es decir entre dos grupos hidroxilo ligados a átomos de carbono secundarios de dos moléculas de glicerol); y alfa-beta ( $\alpha$ - $\beta$ , es decir, entre un grupo hidroxilo ligado al átomo de carbono principal de una molécula de glicerol y un grupo hidroxilo ligado a un átomo de carbono secundario de otra molécula de glicerol), como en las estructuras descritas a continuación:



$\alpha$ - $\alpha$ -diglycerol



$\beta$ - $\beta$ -diglycerol



$\alpha$ - $\beta$ -diglycerol

[0021] El número de posibles isómeros aumenta al aumentar el grado de polimerización, por ejemplo, desde tres isómeros lineales diferentes para un glicerol hasta ocho isómeros lineales diferentes para un triglicerol.

[0022] Las reacciones intra-moleculares también pueden conducir a la formación de productos cíclicos. Normalmente, el proceso actualmente disponible para la obtención de poligliceroles de alta pureza se puede dividir en dos tipos:

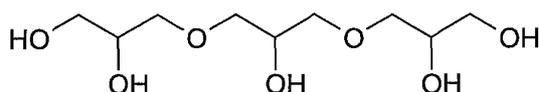
- métodos destinados a retirar productos cíclicos y otros sub-productos, por ejemplo, como se describe en la patente de Estados Unidos 3.968.169, cuyos contenidos se incorporan por completo por referencia en la presente memoria,
- métodos para obtener productos lineales de alta pureza, por ejemplo, como se describe en la patente de Estados Unidos 6.620.904, cuyos contenidos se incorporan por completo por referencia en la presente memoria.

[0023] Para los fines de la invención, se ha demostrado que glicerol y sus oligómeros que contienen hasta 10 unidades del (poliglicerol-10) monomérico, por ejemplo de 2 a 10 unidades de glicerol, son particularmente apropiados. De hecho, un aumento del grado de polimerización de los poligliceroles corresponde a una disminución de la pureza de los mismos, junto con la presencia de un número cada vez mayor de fracciones con pesos moleculares diferentes, que da lugar a propiedades físicas y químicas de los poliésteres finales menos homogéneas. Debería considerarse que a medida que aumenta el grado de polimerización, y por tanto el peso molecular, existe un aumento de la viscosidad y un aumento de la naturaleza higroscópica de la molécula. Finalmente, los poligliceroles de hasta 10 unidades monoméricas se encuentran comercialmente disponibles, por ejemplo, a partir de Solvay, Spiga North Carasco (Genoa), Lonza (Basel), evitando la necesidad de sintetizar este componente.

[0024] Normalmente, los poligliceroles se pueden sintetizar usando métodos que permitan la condensación de glicerol con catalizadores alcalinos (su deshidratación) con eliminación de agua. El resultado de esta síntesis es normalmente una mezcla de oligómeros que pueden incluir un glicerol que no ha reaccionado, productos cíclicos y productos oligoméricos superiores. La temperatura, normalmente por encima de 200 °C, la síntesis y las condiciones de duración a vacío, favorecen la formación de las estructuras deseadas. La deshidratación de glicerol logra diversos polímeros en los cuales las moléculas de glicerina están ligadas por medio de un "puente" de oxígeno. A partir de glicerol, que contiene tres grupos hidroxilo, el número de -OH aumenta en uno para cada molécula de glicerina que se condensa, por tanto diglicerol tiene cuatro OH-libre, triglicerol tiene cinco OH-libre, tetraglicerol seis y así sucesivamente. En la producción de los poliésteres de la presente invención, se pueden usar glicerol y sus oligómeros en forma pura, o una de sus mezclas.

[0025] En algunas formas de preparación de la invención, se usó glicerol o su oligómero en forma pura.

[0026] En algunas realizaciones de preparación de la invención, se usó poliglicerol-3, normalmente el trímero en el que las tres unidades de glicerol están ligadas en configuración  $\alpha$ - $\alpha$ .



[0027] El segundo componente de los ésteres y poliésteres de la presente invención es ácido azelaico. La síntesis de los poliésteres de la presente invención se lleva a cabo a través de la reacción del primer componente (glicerol, sus oligómeros o sus mezclas) y dicho ácido. Normalmente, la reacción de esterificación se puede catalizar por medio de ácido o base. En algunas formas de preparación de la invención se usa un catalizador ácido, por ejemplo ácido para-toluensulfónico, o no se añade catalizador alguno, usándose en este caso la acidez del propio ácido azelaico.

[0028] Se puede llevar a cabo la síntesis de laboratorio usando equipos diversos. Por ejemplo, es posible usar un reactor esférico de vidrio (matraz) colocado en el interior de un horno de microondas, equipado con un agitador con anclaje, termómetro, tubo de inmersión para nitrógeno, un matraz de destilación de Claisen con un condensador de Graham y finalmente un embudo de adición. Alternativamente, es posible usar un reactor que consiste en un matraz de vidrio de pyrex de 2 bocas de 250 ml, ubicado en el interior de un horno eléctrico de laboratorio, y conectado a una palmatoria de vidrio de tres bocas, que permite el paso de una varilla metálica a través de la agitación mecánica del producto (varilla central) y la circulación de un flujo de nitrógeno. Las temperaturas de reacción son variables y pueden oscilar de alrededor de 145 °C a 180 °C en el caso de la síntesis en un horno microondas, y de alrededor de 130 °C a 220 °C en el caso de la síntesis en un horno eléctrico.

[0029] Normalmente, se usan cantidades equimolares de glicerol o sus oligómeros y ácido azelaico para la síntesis, o se introduce un ligero exceso de glicerol y sus oligómeros, por ejemplo un 5-10 (%).

[0030] Normalmente, también están presentes moléculas lineales en el entorno de reacción, que surgen de la reacción entre un grupo de alcohol secundario y un grupo ácido, así como moléculas ramificadas.

5 [0031] Por medio del ajuste apropiado de las relaciones molares entre los reactivos y los tiempos de reacción, se puede lograr una prevalencia de los poliésteres deseados en el producto de reacción.

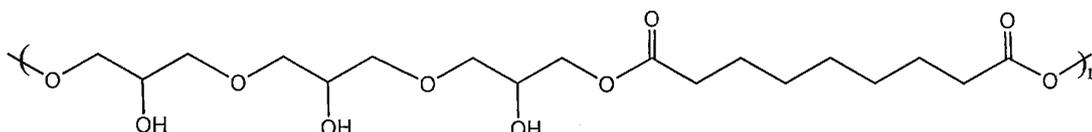
10 [0032] La reacción entre un diácido y un polialcohol puede conducir a diversos productos, desde ésteres "simples", dando como resultado la reacción de una molécula de diácido y una molécula de poliglicerol, hasta oligómeros y polímeros que son el resultado de condensaciones sucesivas de moléculas que contienen grupos ácidos y moléculas con grupos hidroxilo. Dado que poliglicerol es un reactivo multifuncional, también es posible lograr la formación de moléculas reticuladas (en las que se hacen reaccionar diversas cadenas unas con otras formando "puentes", generando productos insolubles) de moléculas ramificadas. En el caso de que no tenga lugar reticulación o ramificación y los poliésteres sean por tanto lineales, con G indicando una unidad de glicerol o poliglicerol y AZ una unidad de ácido azelaico, los ésteres y poliésteres de la presente invención se pueden representar esquemáticamente como  $(-G-AZ-)_n$ . El producto obtenido a partir de la reacción de condensación es una mezcla relativamente compleja de ésteres y poliésteres  $(-G-AZ-)_n$  en la que la estructura de la unidad G y el índice n son ambos variables.

20 [0033] Un segundo aspecto de la invención se refiere a ésteres y poliésteres obtenidos por medio del proceso de síntesis descrito con anterioridad.

25 [0034] En determinadas realizaciones, se proporcionan un poliéster de poliglicerol-ácido azelaico que consiste esencialmente en al menos una unidad de ácido azelaico y al menos una unidad de poliglicerol que tiene un grado de polimerización de 1,5 a 10, obtenido por medio de condensación de ácido azelaico o anhídrido cíclico de ácido azelaico con poliglicerol que tiene un grado de polimerización dentro del intervalo de 1,5 a 10.

30 [0035] Normalmente, el producto de la invención comprende ésteres y/o poliésteres procedentes de la condensación de glicerol o sus oligómeros hasta poliglicerol-10, por ejemplo de 2 a 10 unidades, con estructuras que contienen un residuo alternante de ácido azelaico y un glicerol o poliglicerol.

[0036] De acuerdo con algunas realizaciones, la invención se refiere a ésteres de poliglicerol-ácido azelaico y/o poliéster de poliglicerol obtenidos por medio de condensación de ácido azelaico con un trímero de glicerol en el que las tres unidades de glicerol se conectan con enlaces  $\alpha$ - $\alpha$ , representado esquemáticamente a continuación:



35 en el que el índice n es variable de 1 a 7.

40 [0037] Normalmente, la caracterización de los ésteres de poliglicerol-ácido azelaico y/o poliésteres obtenidos se puede llevar a cabo mediante cromatografía, en particular usando la técnica SEC (Cromatografía de Exclusión por Tamaño). Esta técnica produce cromatogramas que presentan picos, que corresponden a la salida de una sustancia o fracción procedente del instrumento en relación con el tiempo. Esto se logra tras calibrar el instrumento con los compuestos de referencia, que tienen un volumen hidrodinámico similar al de las moléculas o polímeros que se observan. Por ejemplo, para un poliestireno de peso molecular conocido, la técnica proporciona, entre otros, los siguientes valores:

- $M_n$ , peso molecular medio expresado en número (peso medio);
- $M_w$ , peso molecular medio expresado en peso (media ponderada);
- D (polidispersidad), relación de  $M_w/M_n$ .

50 [0038] Cuanto más próximo sea el valor de D a 1, mayor es la pureza de la molécula.

55 [0039] De acuerdo con determinadas realizaciones, se proporciona un poliéster de poliglicerol-ácido azelaico que se puede obtener haciendo reaccionar poliglicerol que tiene de 2 a 10 unidades de glicerol con ácido azelaico o anhídrido cíclico de ácido azelaico específicamente en una relación molar de 1:2 a 2:1.

[0040] En determinadas realizaciones, el poliéster de poliglicerol-ácido azelaico contiene al menos una unidad de ácido azelaico y al menos una unidad de poliglicerol que tiene un grado de polimerización de aproximadamente 2.

60

- 5 **[0041]** Dentro de los términos de la presente solicitud, el grado de polimerización hace referencia específicamente a los oligómeros de poliglicerol, y designa las unidades de monómeros de glicerol del poliglicerol oligomérico. Normalmente, el grado de polimerización viene dado por la relación entre el peso molecular del oligómero y el peso molecular del monómero.
- 10 **[0042]** En determinadas realizaciones de la invención, los oligómeros se obtienen mediante condensación de 2 a 10 unidades de glicerol, en el que el más bajo es el dímero de glicerina que es diglicerina.
- 15 **[0043]** De acuerdo con otro aspecto, la invención se refiere a composiciones cosméticas, en particular a preparaciones para uso tópico, que contienen los ésteres de poliglicerol-ácido azelaico y/o poliésteres descritos anteriormente.
- 20 **[0044]** Las preparaciones para uso tópico de la invención, de aclarado o cualesquiera otras, tienen propiedades que son apropiadas para aplicaciones en el campo de los cosméticos y la dermatología.
- 25 **[0045]** De acuerdo con algunas formas de preparación, los ésteres y/o poliésteres de poliglicerol-ácido azelaico están presentes en la composición cosmética de la presente invención en una cantidad de un 0,01 a un 20 % en peso, preferentemente de un 0,05 a un 5 % en peso.
- 30 **[0046]** Normalmente, la composición cosmética de la presente invención puede venir presentada en cualquier forma apropiada para aplicación local o tópica.
- 35 **[0047]** En algunas formas de preparación, la composición de la invención comprende mezclas de ésteres y/o poliésteres de poliglicerol-ácido azelaico como se ha descrito previamente y un vehículo cosmético y farmacéuticamente aceptable.
- 40 **[0048]** Normalmente, la composición de la invención se puede presentar en forma líquida, tal como una loción, solución, suspensión, champú o leche, o en forma sólida, semi-sólida o fluida, tal como una crema o suero.
- 45 **[0049]** En algunas formas de preparación de la composición de la invención está en forma líquida, por ejemplo en forma de una loción de base acuosa que contiene uno o más vehículos y/o excipientes apropiados para aplicaciones cosméticas.
- 50 **[0050]** En forma líquida, la composición generalmente contiene alrededor de un 1 a un 99,9 % en peso de agua. En algunas formas de preparación, el agua está presente en una cantidad que varía entre un 5 y un 95 % en peso. En otras formas de preparación, el agua está presente en una cantidad entre un 10 y un 90 % en peso.
- 55 **[0051]** En algunas formas de preparación, el vehículo de la composición de la invención es una preparación de base para formulaciones cosméticas, normalmente para formulaciones de preparaciones fluidas apropiadas para aplicaciones dérmicas y tricológicas.
- 60 **[0052]** De acuerdo con algunas formas de preparación, la composición cosmética que contiene ésteres y/o poliésteres de poliglicerol-ácido azelaico puede ser una formulación para uso tricológico a aplicar al cabello, por ejemplo, una formulación que no requiere aclarado (permanente).
- 65 **[0053]** Las formulaciones permanentes que son apropiadas para aplicar al cabello y/o cuero cabelludo incluyen, pero no de forma limitativa, lociones acuosas tales como soluciones o dispersiones coloidales acuosas, lociones hidroalcohólicas o soluciones o dispersiones coloidales hidroalcohólicas, emulsiones fluidas, emulsiones de aceite en agua, geles hidrófilos, soluciones hidroalcohólicas o acuosas gelificadas que se forman por medio de adición de polímeros, por ejemplo, polímeros acrílicos tales como Carbopol o polietien glicoles de alto peso molecular etc, a disolventes, o sueros.
- [0054]** De acuerdo con otras formas de preparación, la composición cosmética que contiene ésteres y/o poliésteres de poliglicerol-ácido azelaico puede ser una formulación para uso tricológico a aplicar al cabello, por ejemplo, una formulación que requiere aclarado (aclarado).
- [0055]** Las formulaciones de aclarado que son apropiadas para aplicar al cabello y/o cuero cabelludo incluyen, pero no de forma limitativa, sistemas limpiadores que contienen tensioactivos, cremas que por ejemplo contienen sustancias catiónicas (Polyquaternium, cloruro de cetiltrimetilamonio, sulfato de metil trimetilamonio Docosil, etc.), alcoholes o ácidos grasos de elevado punto de ebullición a aplicar a un cabello húmedo (o seco) o tras lavar con champú y después aclarar, mascarillas, por ejemplo, que contienen sustancias cationicas.
- [0056]** La aplicación de la composición cosmética de la presente invención a la piel o estructuras de queratina tiene como resultado una formación beneficiosa de una película compleja, con características protectoras de formación de película.

**[0057]** A modo de ejemplo, las composiciones de la presente invención en forma líquida se pueden preparar disolviendo la mezcla de ésteres y poliésteres o poliésteres de poliglicerol-ácido azelaico del tipo anteriormente descrito en un fluido, normalmente agua. Opcionalmente, la mezcla resultante se puede someter a tamponado para alcanzar un nivel de pH compatible con la piel, convencionalmente seleccionado entre pH 4 y 8.

**[0058]** En algunas formas de preparación, la composición tricológica de la presente invención puede incluir excipientes comúnmente usados en la formulación de preparaciones cosméticas para uso local, tales como conservantes, agentes bactericidas, estabilizadores, emulsionantes, tensioactivos, tampones, humectantes, colorantes y otros excipientes comúnmente usados en los procesos de preparación cosmética/farmacéutica.

**[0059]** La composición de la invención se puede aplicar, en una cantidad eficaz, directamente al área a tratar, normalmente la piel o la cara o el cuerpo, cuero cabelludo o cabello.

**[0060]** De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método de tratamiento cosmético que consiste en aplicación local, a nivel de la estructura de queratina del cuerpo humano, de una cantidad eficaz de composición cosmética del tipo descrito con carácter previo.

**[0061]** Las mezclas y/o composiciones cosméticas de la presente invención ofrecen beneficios en comparación con el uso cosmético o dermatológico de ácido azelaico, o las composiciones cosméticas en las cuales es un principio activo.

**[0062]** Poliglicerol es seguro para su uso y pueden formar estructuras poliméricas que son muy diferentes unas de otras, lineales, ramificadas o hiper-ramificadas, con mejores características de solubilidad y citotoxicidad que los polímeros de polietilén glicol (usados en las composiciones conocidas). Además, seleccionando un peso molecular específico de cadena de poliglicerol, es posible modular las propiedades de la mezcla y las formulaciones que lo contienen, siendo éstas propiedades físicas y químicas, por ejemplo la solubilidad, o las cinéticas de absorción del ingrediente activo, para lograr la preparación de formas modificadas de liberación de ácido azelaico regulada por un mecanismo químico, debido al hecho de que el enlace de éste puede, en determinadas condiciones, ser susceptible a la escisión enzimática o hidrolítica *in situ*.

**[0063]** Cuando se aplican a la piel, los polímeros de la presente invención, debido a la presencia de numerosos grupos hidroxilo que son capaces de formar puentes de hidrógeno con muchas moléculas de agua, actúan como reserva polifuncional de ácido azelaico, que puede formar películas finas sobre la piel, normalizarla e hidratarla.

**[0064]** Los poliésteres de la presente invención, por tanto, son particularmente beneficiosos a la luz de la mayor aptitud de tolerancia en comparación con el ácido azelaico, con el fin de producir una acción normalizadora de la grasa sobre la piel. De hecho, se sabe que a nivel de glándulas sebáceas la concentración de andrógenos es el factor regulador más importante en la secreción de grasa. En particular, la enzima 5-alfa-reductasa convierte 4-androstendiona en dihidrotestosterona, un metabolito que puede aumentar significativamente las secreciones sebáceas.

**[0065]** Una ventaja adicional del uso cosmético de los poliésteres de poliglicerol-ácido azelaico de la presente invención se puede atribuir a la acción antimicrobiana de ácido azelaico, que produce una reducción total de la actividad de lipasa de origen bacteriano, asociada a una menor producción de ácidos grasos libres, lo cual determina la acción normalizadora de la grasa sobre la piel.

**[0066]** Posteriormente a estas acciones, la presente invención proporciona, de acuerdo con un aspecto adicional, el uso de

- una mezcla de ésteres y poliésteres obtenidos mediante el proceso descrito anteriormente o
- poliésteres de poliglicerol-ácido azelaico como se ha descrito previamente,

para el tratamiento de trastornos de inflamación o irritación cutánea.

**[0067]** De acuerdo con algunas formas de preparación, la invención se refiere al uso de

- una mezcla de ésteres y poliésteres obtenida mediante el proceso descrito anteriormente, o
- poliésteres de poliglicerol-ácido azelaico como se ha descrito previamente,

como regulador de grasa para la piel.

**[0068]** De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de poliésteres de poliglicerol-ácido azelaico del tipo descrito previamente para proteger la piel, los anejos cutáneos o el cabello frente al calor o los tratamientos térmicos.

**[0069]** De hecho, el solicitante ha descubierto sorprendentemente que los ésteres y/o poliésteres de poliglicerol-ácido azelaico de la presente invención forman una película polimérica cuando se exponen a fuentes térmicas o de tratamiento térmico.

5 **[0070]** La propiedad inesperada de los poliésteres de poliglicerol-ácido azelaico de la presente invención permite su aplicación en el campo de la cosmética para la protección cutánea, sus anejos o fibras de queratina y el cabello, en particular, frente a los tratamientos térmicos o exposición a fuentes térmicas tales como la luz solar.

10 **[0071]** De acuerdo con algunas formas de preparación, los poliésteres de poliglicerol-ácido azelaico se añaden a las formulaciones cosméticas para el tratamiento capilar durante el lavado o aclarado con agua, por ejemplo champús y acondicionadores, con el fin de formar una película protectora sobre las estructuras de queratina capilares durante el secado térmico, tal como con el secador para el cabello.

15 **[0072]** En algunas formas de preparación, los poliésteres de poliglicerol-ácido azelaico se añaden a las formulaciones cosméticas para el tratamiento capilar que no requieren el lavado tras el tratamiento con el fin de proteger el cabello frente a los efectos de los rayos solares.

20 **[0073]** A continuación, se describe la presente invención, haciendo referencia a los ejemplos siguientes que se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y no deberían entenderse como limitantes de la presente invención.

**[0074]** Se usaron los siguientes materiales de fuente durante el trabajo de laboratorio referido a los ejemplos:

- ácido azelaico, CAS 123-99-9: A.C.E.F., Fiorenzuola d'Arda (Piacenza), Italia;
- diglicerina, CAS 59113-36-9; Solvay Solexis;
- 25 - poliglicerol-3, poliglicerol-4 y poliglicerol-6, CAS 25618-55-7: respectivamente Pure Vegetable PG-3, Pure Vegetable PG-4 y Pure Vegetable PG-6, Spiga Nord, Carasco (Genova), Italia;
- poliglicerol-10, CAS 25618-55-7: Natrulon H10, Lonza;

30 **[0075]** Se caracterizó Poliglicerilo Pure Vegetable PG-3, preferido para los fines de la presente invención, con ensayo de SEC antes de su uso, con los siguientes valores: Mn = 4818; Mw = 4931; Mp = 4693; D = 1.023. El índice de polidispersidad igual a 1,02 indica un producto muy puro, que esencialmente consiste únicamente en unidades de poliglicerol-3.

**Ejemplo 1**

35 **[0076]** Este ejemplo se refiere a la producción de poliésteres de poliglicerol-ácido azelaico. Preparación de un lote (PGAO-02-01) de poliésteres de poliglicerol-ácido azelaico. Se colocaron los siguientes en un reactor:

- 560 g de poliglicerol-3
- 40 - 440 g de ácido azelaico
- 0,25 gramos de ácido hipofosforoso
- 4 g de ácido para-toluensulfónico

45 **[0077]** La temperatura máxima de la reacción fue de 175-180 °C. Se controló el transcurso de la reacción midiendo el índice de acidez (sobre muestras recogidas cada 30 minutos usando un dispositivo de toma de muestras). El tiempo de reacción fue de aproximadamente 2 horas. Operando bajo las condiciones de proceso descritas anteriormente, se produjeron diversos poliésteres de poliglicerol-ácido azelaico, listados a continuación como "Tratamientos" en la siguiente tabla:

**Tabla 1**

Tratamientos	Oligómero de glicerol usado	Lote (relación molar ácido azelaico-poliglicerol)	Temperatura de reacción (°C)	Tiempo de reacción (minutos)
1	Diglicerina	PGAO-01-01 (1:1)	175	120
2	Pure Vegetable PEG-3	PGAO-02-01 (1:1) PGAO-02-02 (1:1,1) PGAO-02-03 (1:1) PGAO-02-04 (1:1) PGAO-02-05 (1:1) PGAO-02-06/120 (2:1) PGAO-02-07/150 (1:2)	175-180 175-180 180-185 140-150 150 150	120 120 40 90 6040 360
3	Pure Vegetable PEG-4	PGAO-03-0 (1:1)	175	120
4	Pure Vegetable PEG-6	PGAO-04-01 (1:1)	175	120
5	Natrulon H10	PGAO-05-01 (1:1)	175	120

[0078] De estos poliésteres, se caracterizaron los poliésteres de poliglicerol-ácido azelaico PGO-02-01 con ensayo de SEC. Véase el cromatograma de la Figura 1. El ensayo produjo los siguientes resultados: Mn = 7722 Dalton; Mw = 10.470 Dalton; D = 1,356. Los pesos moleculares (M.W.) se expresan como equivalentes de poliestireno. Usando el mismo sistema SEC y la misma calibración para el análisis de los monómeros (ácido azelaico y poliglicerol-3) se obtuvieron los siguientes valores.

Ácido azelaico:

Mn =	3064
Mw =	3090
D =	1,008

Poliglicerol-3:

Mn =	4818
Mw =	4931
D =	1,023

[0079] El peso medio está muy próximo a la suma del peso de la molécula de ácido azelaico y una molécula de poliglicerol, pero la distribución de pesos moleculares indica la presencia de especies diferentes, lo cual tiene como resultado a partir de la condensación de más de una molécula de ácido y una molécula de poliglicerol, lo cual evidentemente conduce a la formación de oligómeros.

[0080] Comparando el cromatograma SEC para esta mezcla con el de los compuestos fuente, se observa que el producto todavía contiene el poliglicerol que no ha reaccionado (solapamiento entre el pico de poliglicerol y uno de los picos de la curva de producto).

[0081] El patrón SEC muestra que existe una presencia significativa de fracciones de polímeros con pesos moleculares elevados.

[0082] Se repitió el ensayo SEC sobre poliésteres obtenidos con poliglicerol-3 usando diversas condiciones de temperatura y relaciones moleculares entre los reactivos con el fin de reducir la presencia de monoésteres y aumentar las fracciones con pesos moleculares elevados. Estos ensayos mostraron que el peso molecular medio del producto aumenta a medida que aumenta el tiempo de reacción.

## Ejemplo 2

[0083] Este ejemplo es para verificar la influencia de las mezclas de la presente invención sobre las propiedades funcionales de las formulaciones que las contienen.

[0084] En particular, se verificó la influencia de las mezclas de la presente invención sobre la formación y durabilidad de la espuma en las formulaciones limpiadoras.

[0085] Se prepararon las formulaciones para someter a ensayo la constitución de un modelo simplificado de champú, formado únicamente por agua y el tensioactivo en cuestión, se añadió en un porcentaje igual a la sustancia de lavado activa (12 % de acuerdo con el presente ejemplo), como se afirma en "Estimated daily exposure levels for different cosmetic product types according Colipa data", SCCNFP/0321/02; Hall et al. 2007, 2011). Se escogió un tensioactivo aniónico, ya que se sabe que estas formulaciones son más susceptibles frente al agua dura y muy dura.

[0086] Los ensayos se llevaron a cabo en una formulación que contenía una mezcla de la presente invención producida en el Ejemplo 1 y, por motivos de comparación, sobre un "blanco".

[0087] La formulación de acuerdo con la invención se preparó por medio de pesada de 4,650 g de Sulfetal LA (materia activa aniónica 27 %, para un total de 1.255 g de lauril sulfato de amonio), 0,120 g de Tratamiento 2 – PGO – 02-01, y agua desmineralizada suficiente para 10.460 g, homogeneizando todos los componentes con un agitador magnético durante 5 minutos.

[0088] Se preparó la formulación de comparación por medio de pesada de 4.650 g de Sulfetal LA y agua desmineralizada suficiente para 10.460 g y homogeneizando estos componentes con un agitador magnético durante 5 minutos.

[0089] Se añadieron 250 g de agua a una composición controlada y clasificada como dura a ambas muestras. Los datos analíticos de este agua son: bicarbonato 574 mg/l; nitrato 6,9 g/l; sodio 74,4 mg/l; calcio 171 mg/l; magnesio 27,8 mg/l; residuo fijo a 180 °C = 752 mg/l; conductividad eléctrica a 20 °C = 1123 µS; pH 5,8; se prepararon tanto la muestra 1, la invención como la muestra 2 y la muestra "blanco" de esta forma.

[0090] Las dos muestras experimentaron ensayo para la formación y durabilidad de la espuma, llevado a cabo usando un Instrumento de Dispositivo de Ensayo de Espuma SITA (SITA Messtechnik GmbH, Dresden). Este

instrumento se describe con detalle en la patente EP 1092970 y permite la toma de muestras de forma automática, el calentamiento y el control de la temperatura de la muestra por medio de una camisa doble en el recipiente que alberga la muestra de ensayo. Un sensor permite el ajuste preciso de la temperatura de la muestra. Para esta finalidad, se usó el instrumento junto con un termostato MLW 4 (VEB MLW Prüfgeräte – Werk, Medingen, Alemania)

5 **[0091]** La formación de espuma se logra con un rotor que permite regular la cantidad de aire dentro de la muestra. La medición del volumen de espuma y su deterioro con el tiempo se llevan a cabo usando sensores con forma de aguja que pueden medir el perfil en muchos puntos de la superficie de la muestra.

10 **[0092]** Para el ensayo, se introducen las muestras en el depósito del instrumento que lleva a cabo la toma de muestra automática de 250 ml del producto y comienza el ensayo, de acuerdo con un ciclo de agitación a 1250 rpm durante 120 segundos. Se mantiene la temperatura de la muestra en 44 °C +/- 1 °C (representativo de una ducha caliente). La espuma se mide cada 60 segundos durante un período de 15 minutos.

15 **[0093]** Los resultados se presentan en la Tabla 2

**Tabla 2**

Tiempo (minutos)	Volumen de espuma (ml)	
	Muestra 1 (invención)	Muestra 2 (blanco)
1	950	950
2	947	946
3	940	941
4	935	936
5	931	930
6	929	925
7	928	924
8	925	917
9	925	913
10	921	911
11	920	908
12	915	903
13	911	901
14	908	898
15	904	893
16	899	888

20 **[0094]** Como se puede observar a partir de los datos de la Tabla 2, la presencia de la mezcla de la presente invención altera las propiedades de durabilidad de la espuma a partir de la composición de tensioactivo basada en agua.

25 **[0095]** Se llevó a cabo el mismo ensayo con otros tensioactivos aniónicos y anfóteros, tales como lauret sulfosuccinato de disodio, lauret sulfato de disodio, anfodiacetato de disodio, sobre formulaciones que contenían mezclas de la presente invención dentro del intervalo de un 0,1 y un 3 % en peso, sin detectar diferencias significativas relacionadas con la formación y estabilidad de la espuma.

### **Ejemplo 3**

30 **[0096]** Formulaciones para uso cosmético que contienen poliésteres de poliglicerol-ácido azelaico, obtenidas por medio de condensación del trímero de glicerol lineal y ácido azelaico de acuerdo con el ejemplo 1.

<b>Formulación 1 – LOCIÓN DE REESTRUCTURACIÓN</b>	
Componente (nombre químico/INCI)	Concentración peso/peso (%)
Alcohol tipo C desnaturalizado	13,00 – 18,00
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,10 – 0,50
Copolímero VPNA	0,01 – 0,05
Perfume	0,05 – 0,20
Poliésteres de poliglicerol-ácido azelaico	0,05 – 1,80
Agua	Suficiente hasta 100

<b>Formulación 2 – CHAMPU NORMALIZADOR DE GRASA</b>	
Componente (nombre químico/INCI)	Concentración peso/peso (%)
Lauret sulfosuccinato de disodio	1,00-7,00
Adipato de Di-PPG-2-Miret-10	0,50-3,00

<b>Formulación 2 – CHAMPÚ NORMALIZADOR DE GRASA</b>	
Componente (nombre químico/INCI)	Concentración peso/peso (%)
Cocoanfoacetato de disodio	0,50-3,00
Lauril sulfato de amonio	0,50-3,00
Poliquaternium-10	0,10-0,50
EDTA de tetrasodio	0,05-0,20
Perfume	0,10-1,50
Almidón de Maíz Hidrolizado de Hidroxipropiltrimonio	0,05-1,00
BHA	0,005-0,015
Cloruro potásico	0,50-1,50
Isoestearato de Dimeticona PEG-7	0,5-1,50
Dioleato de PEG-120 Metil Glucosa	0,10-0,90
Lauret-3	0,01-0,80
Isoestearato de PEG-90 Glicerilo	0,10-0,80
Glicéridos caprílicos/cápricos PEG-8	0,50-1,00
Poliésteres de poliglicerol-ácido azelaico	0,05-1,80
Hidroximetilglicinato de sodio	0,20-0,45
Ácido cítrico	Suficiente para pH 5,5-6,0
Agua	Suficiente para 100

<b>Formulación 3 – SUERO TRICOLÓGICO</b>	
Componente (nombre químico/INCI)	Concentración peso/peso (%)
Alcohol tipo C desnaturalizado	15 - 20
Aceite de ricino hidrogenado	0,50- 0,9
Perfume	0,01 – 0,05
Hidroxipropil guar	0,1 – 0,8
Poliésteres de poliglicerol-ácido azelaico	0,05 – 1,80
Agua	Suficiente hasta 100

<b>Formulación 4 – CREMA ACONDICIONADORA</b>	
Componente (nombre químico/INCI)	Concentración peso/peso (%)
Metosulfato de behentrimonio	0,5 – 3,0
Pantenol	0,5 – 3,0
Alcohol Cetearílico	0,5 – 4,0
Ácido Palmítico	0,5 – 4,0
Ácido Mirístico	0,5 – 4,0
Proteína de Trigo Hidrolizada	0,05 – 1,0
Cloruro de Cetrimonio	1,0 – 3,0
Pentilen glicol	5,0
Fenoxietenol	0,5 – 1,0
Perfume	0,1 – 0,3
Poliésteres de poliglicerol-ácido azelaico	0,05 – 1,80
Agua	Suficiente hasta 100

<b>Formulación 5 – LECHE CORPORAL</b>	
Componente (nombre químico/INCI)	Concentración peso/peso (%)
Glicerina	1,00-6,00
Metilpropanodiol	1,00-6,00
Cetil hidroxietilcelulosa	0,10-0,40
Goma de xantano	0,10-0,40
Almidón de tapioca	1,00-2,00
EDTA de disodio	0,025-0,20
Estearato de sorbitán	2,00-5,00
Cocoato de sacarosa	0,10-1,00
Palmitato de etilhexilo	1,00-5,00
Polideceno hidrogenado	100-5,00
Triglicéridos caprílicos/cápricos	1,00-5,00
Butirospermum parkii	1,00-5,00
Aceite de semilla de hierba de la pradera (Limnanthes alba)	1,00-3,00
Dimeticona	1,00-3,00
Hidroximetilglicinato de sodio	0,10-0,20

<b>Formulación 5 – LECHE CORPORAL</b>	
Componente (nombre químico/INCI)	Concentración peso/peso (%)
Poliésteres de poliglicerol-ácido azelaico	0,05-1,80
Fenoxietanol	0,70-0,90
Ácido láctico	Suficiente para pH 5,5-6,0
Perfume	0,30
Delta tocoferol	0,02-0,25
Sorbitil furfural	0,10-0,90
Agua	Suficiente hasta 100

<b>Formulación 6 – LIMPIADOR PERMANENTE</b>	
Componente (nombre químico/INCI)	Concentración peso/peso (%)
Glicerina	2,00-5,00
Etilhexilglicerina	0,25-0,50
Ácido octatrienoico	0,05-0,50
Trehalosa	0,50-1,00
Hidróxido de potasio	Suficiente hasta pH 5,5-6,0
PPG-26 Butet-26	2,00-15,00
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	2,00-15,00
Metilpropanodiol	1,00-6,00
Poliésteres de poliglicerol-ácido azelaico	0,05-1,80
Agua	Suficiente hasta 100

#### **Ejemplo 4**

5 **[0097]** Se investigaron los efectos anti-inflamatorios de oligómeros de azelaato de poliglicerilo-3 (POLY-AZ) obtenido con el método del Ejemplo 1 en un modelo *in vitro* de inflamación de queratinocitos humanos NCTC2544, y usando lipopolisacárido (LPS) de *E. coli* para mediar la inflamación o irritación. El efecto del derivado en los modelos usados se comparó con el de ácido azelaico (AZ-ACID), un conocido agente antiinflamatorio.

10 **[0098]** También se determinó el potencial irritante del derivado (POLY-AZ) *in vitro* en comparación con un control positivo (células tratadas con 5 µg/ml de lipopolisacárido). Los resultados se compararon con los obtenidos usando ácido azelaico (AZ-ACID) en el mismo modelo experimental.

#### **MATERIALES**

##### **Modelo Biológico**

15 **[0099]** Se obtuvo la estirpe celular de queratinocito humano NCTC 2544 (Perry V.P. et al.,1957) a partir del Instituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro [Instituto Nacional de Investigación Contra el Cáncer], Génova, Italia.

##### **Cultivo y propagación de la estirpe celular**

20 **[0100]** Usando la estirpe celular de queratinocito humano inmortalizado NCTC 2544 (Perry V.P. et al., 1957) cultivada en matraces estériles (25 cm<sup>3</sup>) incubados a 37 °C en atmósfera húmeda a un 5 % de CO<sub>2</sub> en medio de cultivo MEM (Medio Esencial Mínimo) complementado con un 10 % de suero bovino fetal (FBS), glutamina 2 mM, 1 % de amino ácidos no esenciales, en presencia de un 1 % de penicilina y estreptomina.

25 **[0101]** Se llevó a cabo una separación 1:3 cada 2 días cuando se forma la monocapa por medio de lavado con PBS 1X (tampón de fosfato sin Ca<sup>2+</sup> y Mg<sup>2+</sup>) y separación celular con una solución de tripsina-EDTA a 37 °C durante 30 2 minutos.

#### **Reactivos y equipo usado**

<b>REACTIVOS</b>	<b>COMPANÍA</b>
EMEM (EBSS) sin L-glutamina	Lonza (BE12-125F)
Solución de Amino Ácidos (100X)	Lonza (BE13-114E)
FBS ES	Lonza (DE14-850F)
PEN STREP MIX (Penicilina 10.000 UI/ml, Estreptomina 10.000 UI/ml)	Lonza (DE17-602F)
L-glutamina 200 mM	Lonza (BE17-605E)
DMSO	SIGMA (D1435)
PBS 1X sin Ca <sup>2+</sup> y Mg <sup>2+</sup>	Lonza (BE17-516F)
Mezcla de tripsina-verseno (EDTA) (1X)	Lonza (BE17-161 E)
Azul de tripano	Sigma (T8154-20ML)

REACTIVOS	COMPAÑÍA
MEM Eagle EBSS (2x), w/o L-Gln, rojo de fenol	Lonza (BE12-668-E)
MTT	Sigma (M2128 1G)
Cloroformo	Sigma (366919)
Agarosa	Sigma (A9539)
Solución de bromuro de etidio	Sigma (E1510)
Tampón de Carga de Gel	Sigma (G2526)
Tri-Reactivo	Sigma (T9424)
2-Propanol	Sigma (59304)
Tampón Acetato de Tris-EDTA	Sigma (T9650)
Agua	Sigma (95284)
Estuche de Transcripción Inversa ADNc de alta capacidad	Applied Biosystems (4368814)
TaqMan® Universal PCR Master Mix, No AmpErase® UNG	Applied Biosystems (4324018)
Lipopolisacáridos de E. coli	Sigma (L4391)
EQUIPO	COMPAÑÍA
Microscopio de contraste de fase invertida	Leica
Campana de flujo laminar	Sterile Manufacturing Division
Incubador de CO2 HeraCell (Mod: 150 ADV)	Thermo Scientific
Baño de agua digital	Stuart
Congelador Chest – 80 °C	Elcold
Cámara Burkert	Carlo Erba
Escala (Mod. AM100)	Mettler
Espectrofotómetro de microplacas (Mod: ELX808) + soporte lógico Gen5	BioTek
Espectrofotómetro UV-visible (MOD: 6715, BS-6715BO)	JenWay
Mezclador vorticial análogo (Mod. Sa8, BS-SAB)	Stuart
Sistema PCR en tiempo real (Mod: Mx3000P)	Stratagene
PC Dell + soporte lógico MX3000P versiones 1.2 y 2.00	Stratagene
Trans-UV (ACDM-ECXF 15 M)	Vilber Lourmat
Cámara de electroforesis horizontal (MOD:250-5159)	Ward
Suministro energético para cámara de electroforesis (MOD:250-5159)	Ward
Cámara digital + dispositivo de protección UV (S630)	Samsung
Centrífuga de sobremesa (Galaxy 7d)	VWR
Dispositivo de mezcla (TR13)	Girmy

**Compuesto activos sometidos a ensayo**

NOMBRE	POLY-AZ	AZ-ACID
<b>NOMBRE/IDENTIFICADOR ÚNICO</b>	Oligómeros de poliglicerilo-3-azelaato (Ejemplo 1)	Ácido azelaico (A.C.E.F.)
<b>ALMACENAMIENTO</b>	Temperatura ambiente	Temperatura ambiente
<b>CONCENTRACIÓN</b>	20 µM*	20 µM*

\*Todas las concentraciones se refieren al compuesto activo en la matriz de uso

**Control**

- 5 [0102] **Control Negativo:** queratinocitos humanos NCT2544 sometidos a cultivo en EMEM (EBSS) a 2,5 % de FBS, complementados con L-glutamina 2 mM, solución de amino ácido al 1 % y mezcla de penicilina al 1 % (10.000 U/ml)/estreptomicina (10.000 Ug/ml) a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub>. **Control positivo:** queratinocitos humanos NCT2544 tratados con LPS (5 µg/ml) en EMEM (EBSS) a 2,5 % de FBS, complementado con L-glutamina 2mM, solución de amino ácido al 1 % y mezcla de 1 % de penicilina (10.000 U/ml)/estreptomicina (10.000 Ug/ml) a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub>.
- 10

**MÉTODOS**

[0103] La expresión gen TNF- $\alpha$  en NCTC 2544 se evaluó usando RT-PCR.

5 [0104] Existen cuatro fases para el análisis de expresión genética:

1. Tratamiento de las células con compuestos activos durante 16, 24 y 48 horas;
2. Extracción con ARN;
3. Transcripción inversa ADNc;
- 10 4. PCR cuantitativa en tiempo real.

**Manipulación de las células NCTC2544**

15 [0105] En condiciones experimentales, en conexión con los resultados obtenidos en el ensayo MTT previo (datos no mostrados), se sometieron a ensayo poliglicerilo-3-azelaico y ácido azelaico a una concentración de 20  $\mu$ M (concentración final en el medio). Se sometieron a ensayo ambos controles positivo y negativo.

Ensayo anti-inflamatorio en NCTC2544**Día 1: Siembra celular**

[0106] Cuando las células (queratinocitos humanos NCTC2544) alcanzaron aproximadamente un 80 % de confluencia, se separaron con tripsina/EDTA y se sembraron a una densidad de  $1 \times 10^6$  células/ml en una placa de 12 pocillos y después se incubaron a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub> (24 horas).

25

**Día 2: Exposición a sustancias de 24 horas**

[0107] Se disolvieron poliglicerilo-3-azelaico y ácido azelaico en DMSO (100 %) a una concentración de 25 mM (solución de reserva) y después se diluyó en EMEM, complementado con FCS de 2,5 %, L-glutamina 2 mM, solución de NEAA al 1 % y penicilina al 1 % (10.000 U/ml)/estreptomina (10.000 pg/ml).

30

[0108] Se incluyeron los controles que contenían únicamente medio de cultivo (control negativo) y medio de cultivo más LPS (5  $\mu$ g/ml) (control positivo) en cada placa. Se expusieron las células a 20  $\mu$ M de los compuestos. Se añadió LPS en una concentración de 5  $\mu$ g/ml a cada pocillo (con la excepción del control negativo). Se replicó el ensayo para cada compuesto.

35

**Ensayo de potencial de irritación en NCTC2544****Día 1: Siembra**

40

[0109] Cuando las células (queratinocitos humanos NCTC2544) alcanzaron aproximadamente un 80 % de confluencia, se separaron con tripsina/EDTA y se sembraron con una densidad de  $1 \times 10^6$  células/ml en una placa de 12 pocillos y después se incubó a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub> (24 horas).

**Día 2: Exposición a sustancias de 24 horas**

45

[0110] Se disolvieron poliglicerilo-3-azelaico y ácido azelaico en DMSO (100 %) a una concentración de 25 mM (disolución de reserva) y después se diluyó en EMEM, complementado con FCS al 2,5 %, L-glutamina 2 mM, solución de NEAA al 1 % y penicilina al 1 % (10.000 U/ml)/estreptomina (10.000 pg/ml).

50

[0111] Se incluyeron los controles, que contenían medio de cultivo (control negativo) y el medio de cultivo más LPS (5  $\mu$ g/ml) (control positivo) en cada placa.

[0112] Se expusieron las células a 20  $\mu$ M de los compuestos activos.

55

[0113] Después se incubaron las células a 37 °C, CO<sub>2</sub> durante 24 horas.

**Extracción de ARN**

60 [0114] Se extrajo ARN total de las células usando Reactivo Tri (Sigma Aldrich), que es una solución homogénea individual para el aislamiento de ARN de acuerdo con las indicaciones del fabricante.

[0115] Se evaluó la pureza del ARN total sometido a extracción midiendo la absorbancia a 260 nm, la A en la que el ácido nucleico tiene la absorbancia máxima. También se midió la absorbancia a 280 nm, para evaluar la contaminación con proteínas o fenol. Se considera ARN de buena calidad si la relación A260/A280 = R es > 1,4.

65

[0116] Tras determinar la concentración total de ARN y la pureza de cada muestra de ARN, se diluyó en agua tratada con DEPC hasta una concentración final de 2 µg/ml. Esta es la concentración necesaria por medio del estuche de transcripción inversa. También se llevó a cabo la electroforesis de gel para verificar la integridad del ARN total sometido a extracción.

5

**Transcripción inversa PCR**

[0117] Se amplificó al ARN total extraído y se cuantificó usando el "Estuche de Transcripción Inversa de ADNc de Alta Capacidad" (Applied Biosystems).

10

[0118] Se usaron primeros aleatorios para garantizar una síntesis eficaz de ARNm de primera hebra.

[0119] Se usó el sistema RT-PCR Mx3000P (Stratagene) para la amplificación, y se amplificó cada ARN total por duplicado.

15

Condiciones de amplificación	Etapa 1:	Etapa 2:	Etapa 3:	Etapa 4:
Temperatura	25 °C	37 °C	85 °C	25 °C
Tiempo	10 minutos	120 minutos	60 segundos	Mantenido

[0120] Tras la amplificación, se diluyeron las muestras con 30 µl de agua tratada con DEPC y se almacenó a -20 °C hasta el uso.

20

**PCR en tiempo real**

[0121] Se ajustó el PCR-RT usando sondas TaqMan lineales (Applied Biosystems). Estas sondas son las más comunes y el sistema de detección más publicitado para aplicaciones de qPCR.

25

[0122] Se escogieron las sondas y primeros inventariados en base a la consistencia de los estudios bibliográficos específicos anteriores.

[0123] Se usó el método de cuantificación relativa que compara la concentración relativa del gen de interés (objetivo) en muestras desconocidas con un calibrador o muestra de control (células no tratadas). En este caso, el calibrador es la línea base para la expresión de un gen objetivo.

30

**Se usaron los siguientes genes:**

NOMBRE DEL GEL	ENSAYO ID TAQMAN	Esquema de amplificación	Longitud del amplímero
GAPDH (doméstico)	Hs99999905_m1	95 °C 15s 60 °C 60 s Durante 40 ciclos	122
TNF-α (objetivo)	Hs00174128_m1	95 °C 15s 60 °C 60 s Durante 40 ciclos	105

35

**Procedimiento de Ensayo**

[0124] Se llevó a cabo RT-PCR usando ADNc de células tratadas con diferentes tiempos de tratamiento y células de control. Se añadieron 10 µl de Mezcla 2X Gene Expression master TaqMan y 1 µl de 20X Gene Expression TaqMan al ADNc. Se trató cada muestra biológica por duplicado y se amplificó como se indica en la tabla.

40

ETAPA	Etapa 1: Incubación UDG	Etapa 2: Activación de AmpliTaq Gold ADN Polimerasa	Etapa 3: PCR	
	Mantenido	Mantenido	Ciclo (50 ciclos)	
			Desnaturalizada	Atemperado/Alcance
Temperatura	50 °C	95 °C	95 °C	60 °C
Tiempo	2 minutos	10 minutos	15 segundos	Mantenido

**Recogida de datos**

[0125] Los datos proporcionados por la herramienta Stratagene Mx3000P se registraron por medio del soporte lógico MXpro v.4.01. Cuando se completó la amplificación, el soporte lógico aplicó de forma automática el método de  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ . Los valores Ct del objetivo y el normalizador deberían estar de forma ideal aproximadamente 10 ciclos uno

45

con respecto a otro. La cuantificación comparativa produce un diagrama comparativo relativo. Un valor igual a uno indica que no se produce cambio en la expresión genética del gen objetivo entre la muestra de estudio y el calibrador, mientras que un valor más elevado de uno indica una sobre-regulación y menor de uno indica una infra-regulación. Un valor se considera significativo si es en cualquier momento mayor o menor (sobre-regulado o infra-regulado) en comparación con el calibrador.

## **Resultados**

[0126] Normalmente TNF- $\alpha$  está sobreexpresado en la epidermis de pacientes con soriasis (Kristensen et al., 1993; Ettehadí et al., 1994) y tiene un papel principal en la patogénesis de la propia enfermedad. El principal papel de TNF- $\alpha$  está también corroborado por la evidencia de que, en soriasis, otros genes regulados por TNF- $\alpha$  aparecen sobre-expresados y que se usan los antagonistas de TNF- $\alpha$  como agentes terapéuticos altamente eficaces en la mayoría de los pacientes (Richardson y Gelfand, 2008). Recientemente, se ha sugerido que TNF- $\alpha$  inhibe la expresión de proteína de barrera (por ejemplo, FLG y LOR), que los antagonistas de TNF- $\alpha$  pueden contribuir a la mejora clínica de pacientes de soriasis aumentando la expresión de proteínas de barrera (Kim et al., 2011).

[0127] McRitchie et al. (1997) han demostrado recientemente que 10  $\mu$ g/ml de LPS procedente de *E. coli* estimulan al máximo la producción de TNF- $\alpha$  por medio de las células epiteliales alveolares en 4 horas. En el estudio llevado a cabo, se descubrió que el tratamiento con LPS procedente de *E. coli* (5  $\mu$ g/ml) tenía un efecto estimulador de la producción de TNF- $\alpha$  y, por tanto, el proceso inflamatorio de las células NCTC 2544 a partir de 16 horas de tratamiento.

[0128] Inicialmente se configuró un experimento para verificar los efectos de LPS sobre la estirpe celular NCTC 2544. Se llevaron a cabo los tratamientos con LPS (5  $\mu$ g/ml) en EMEM con un contenido bajo de FBS (2,5 %) durante 16, 24 y 48 horas y se evaluó la estimulación de TNF- $\alpha$ . A partir de las 16 horas, la incubación con LPS genera una producción de TNF- $\alpha$  significativa (expresión genética) en comparación con el control negativo.

[0129] Tras 24 horas de tratamiento con LPS (5  $\mu$ g/ml) la expresión genética de TNF- $\alpha$  aumentó de forma significativa ( $P < 0,05$ ) en alrededor de tres veces, y este efecto se mantuvo incluso tras 48 horas de incubación, aunque en menor medida.

[0130] Sobre la base de los resultados obtenidos, se llevaron a cabo ensayos posteriores tras 24 horas de incubación que correspondieron a una estimulación mayor de TNF- $\alpha$  por medio de LPS.

## **ENSAYO DE INFLAMACIÓN**

[0131] Tras el experimento de validación del modelo preliminar descrito anteriormente, se evaluó la expresión genética de TNF- $\alpha$  usando RT-PCR sobre células NCTC 2544, tras tratamientos con 20  $\mu$ M de poliglicerilo-3-azelaato y 20  $\mu$ M de ácido azelaico junto con LPS a 5  $\mu$ g/ml en el medio de cultivo para evaluar el efecto anti-inflamatorio de los dos compuestos.

[0132] Tras 24 horas de tratamiento (Figura 2), el ácido azelaico no produce un efecto inhibitor sobre la expresión genética de TNF- $\alpha$ , al tiempo que poliglicerilo-3-azelaato tiene un efecto inhibitor significativo ( $P < 0,05$ ).

## **ENSAYO DE IRRITACIÓN**

[0133] También se evaluó la expresión genética de TNF- $\alpha$  en células NCTC 2544 tras los tratamientos con 20 mM de poliglicerilo-3-azelaato y 20  $\mu$ M de ácido azelaico en comparación con las células tratadas con LPS (5  $\mu$ g/ml) en el medio de cultivo, con el fin de comparar los efectos de estos compuestos frente a un agente irritante conocido (LPS). Durante el ensayo de inflamación, transcurridas 24 horas de incubación (figura 2), el tratamiento con poliglicerilo-3-azelaato produjo un infra-regulación significativa ( $P < 0,05$ ) de TNF- $\alpha$  en comparación con el control positivo. En particular, es este ensayo que evalúa el potencial de irritación de las dos sustancias, ninguna son irritantes, sino que poliglicerilo-3-azelaato es más eficaz que ácido azelaico (reducción en aproximadamente la mitad) en su infra-regulación.

[0134] Los experimentos llevados a cabo muestran que 20  $\mu$ M de poliglicerilo-3-azelaato se toleró bien por el sistema usado.

[0135] En términos de efecto anti-inflamatorio (se observó un aumento pronunciado de la expresión genética de TNF- $\alpha$  tras el tratamiento con LPS 5  $\mu$ g/ml, en comparación con las células no tratadas), poliglicerilo-3-azelaato demostró un efecto anti-inflamatorio (reducción de TNF- $\alpha$ ) y este efecto fue mayor con ácido azelaico.

[0136] También cuando se somete a ensayo in vitro el potencial de irritación sobre queratinocitos humanos NCTC 2544, tras 24 horas de incubación, poliglicerilo-3-azelaato fue más eficaz en la infra-regulación de la expresión genética de TNF- $\alpha$  en comparación con la misma concentración de ácido azelaico.

**[0137]** Descripción de las Figuras 2 y 3 con respecto a la parte experimental:

La Figura 2 ilustra la expresión genética de factor alfa (TNF- $\alpha$ ) de necrosis tumoral en queratinocitos humanos NCTC 2544 como se determina por medio de RT-PCR. Se trataron las células NCTC 2544 durante 16, 24 y 48 horas, a 37 °C y 5 % de CO<sub>2</sub>, con: LPS (5  $\mu$ g/ml), LPS (5  $\mu$ g/ml) + poliglicerilo-3-azelaiato 20  $\mu$ M y LPS (5  $\mu$ g/ml) + ácido azelaico 20  $\mu$ M. Los valores son la media de 2 experimentos llevados a cabo por duplicado.

La Figura 3 ilustra la expresión genética de factor alfa (TNF- $\alpha$ ) de necrosis tumoral en queratinocitos humanos NCTC 2544 como se determina por medio de RT-PCR. Se trataron las células NCTC 2544: medio de cultivo base, que contiene un 2,5 % de suero bovino fetal al cual se añade LPS (5  $\mu$ g/ml) (control positivo); con medio de cultivo base, que contiene 2,5 % de suero bovino fetal y poliglicerilo-3-azelaiato 20  $\mu$ M; con medio de cultivo base, que contiene un 2,5 % de suero fetal bovino y ácido azelaico 20  $\mu$ M. Los valores son la medida de 2 experimentos llevados a cabo por duplicado.

## **EJEMPLO 5**

### Prefacio

**[0138]** Durante los ensayos llevados a cabo para identificar las condiciones de síntesis apropiadas para obtener poliésteres de poliglicerol-ácido azelaico, se observó que la aplicación de temperaturas crecientes favorece la reticulación del polímero/poliéster.

**[0139]** En algunos casos, el producto basado en poliéster de poliglicerol-ácido azelaico, tal y como existe al final del proceso, apareció como un sólido elástico con un aspecto opaco de tipo gel.

**[0140]** Por consiguiente, se sometieron a ensayo las aplicaciones tópicas de poliésteres de poliglicerol-ácido azelaico en las que se exponen la piel o anejos cutáneos a calor, por ejemplo exposición a radiación solar durante los períodos más cálidos del año y a sistemas de calentamiento directos o indirectos (placas calientes, secadores de pelo, secadores de pelo de tipo casco, etc.).

**[0141]** Se sabe que dichos tratamientos pueden provocar estrés en el cabello, especialmente cuando se usan con frecuencia.

**[0142]** Por tanto, se llevó a cabo un ensayo ad hoc para verificar esta observación.

### INTRODUCCIÓN

**[0143]** El alisado capilar temporal mediante la aplicación de calor con una placa caliente es una técnica cada vez más común en el campo del modelado capilar.

**[0144]** Se llevaron a cabo ensayos sobre los efectos de tratamiento térmico prolongado, usando agentes de alisado capilar comercial (GA.MA, Italia, Línea Profesional, mod. Art. 100) sobre la estructura cuticular de la fibra capilar.

**[0145]** El proceso de alisado capilar usando agentes de alisado capilar comerciales somete el cabello a estrés térmico, en particular si el tratamiento se lleva a cabo de forma continua y en estrecha proximidad.

### ALCANCE DEL TRABAJO DE LABORATORIO

**[0146]** Se desarrolló el objetivo del procedimiento de ensayo a continuación para desarrollar un método para verificar la eficacia de protección de dos formulaciones diferentes (champú y producto permanente) que contiene poliglicerilo-3-azelaiato tras aplicación a mechones de pelo donados que no se habían tratado nunca tras encontrar estrés térmico prolongado procedentes del uso de un alisador de cabello comercial (GA.MA Italia, Línea Profesional, Mod ART., 100). Se usó una formulación (champú) sin ingrediente activo como control negativo durante los ensayos. Se usaron los mechones de cabello procedentes del mismo donante, que no habían sido sometidos a estrés térmico alguno, como control positivo.

### MATERIALES

Formulaciones sometidas a ensayo

**[0147]** Se prepararon las formulaciones siguientes:

Formulación – champú ACTIVE	
INCI	<b>% en peso/peso</b>
AGUA	SUFICIENTE PARA 100 g

Formulación – champú ACTIVE	
INCI	% en peso/peso
AGUA, LAURIL SULFATO DE AMONIO (SOLUCIÓN ACUOSA AL 27 % DE TENSIOACTIVO)	6500
AGUA LAURET-3 SULFONATO DE DISODIO (SOLUCIÓN ACUOSA AL 38 % DE TENSIOACTIVO)	14.500
CLORURO POTÁSICO	1000
AGUA, COCOANFODIACETATO DE DISODIO (SOLUCIÓN ACUOSA AL 28 % DE TENSIOACTIVO)	7000
OLIGÓMEROS DE AZELAIATO DE POLIGLICERILO 3	1000
ÁCIDO CÍTRICO	SUFICIENTE PARA pH 5,5

Formulación permanente ACTIVE	
INCI	% en peso/peso
AGUA	SUFICIENTE PARA 100 g
OLIGÓMEROS DE AZELAIATO DE POLIGLICERILO 3	2000
HIDRÓXIDO DE SODIO	SUFICIENTE PARA pH 4,5

Control positivo

- 5 **[0148]** Mechones de cabello del mismo donante, que no se habían sometido a tratamiento térmico alguno (los mechones de cabello se tomaron antes de comenzar el tratamiento térmico).

Control negativo

- 10 **[0149]** Con el fin de determinar el potencial protector del ingrediente activo sometido a ensayo, se preparó simultáneamente una formulación de champú sin poliglicerilo-3-azelaiato, de acuerdo con la siguiente formulación:

Formulación – champú PLACEBO	
INCI	% en peso/peso
AGUA	SUFICIENTE PARA 100 g
AGUA, LAURIL SULFATO DE AMONIO (SOLUCIÓN ACUOSA AL 27 % DE TENSIOACTIVO)	6500
AGUA LAURET-3 SULFONATO DE DISODIO (SOLUCIÓN ACUOSA AL 38 % DE TENSIOACTIVO)	14.500
CLORURO POTÁSICO	1000
AGUA, COCOANFODIACETATO DE DISODIO (SOLUCIÓN ACUOSA AL 28 % DE TENSIOACTIVO)	7000
ÁCIDO CÍTRICO	SUFICIENTE PARA pH 5,5

Modelo de estudio

- 15 **[0150]** 3 mechones de cabello procedentes del mismo donante, que nunca se habían tratado, de color castaño y 25 cm de longitud, dispuestos en ocho mechones de igual peso (aproximadamente 10 g).

PROCEDIMIENTO DE ENSAYO

- 20 **[0151]**
1. Preparación de 3 mechones de pelo donado no tratado, aproximadamente 10 g cada uno;
  2. Recogida de 2 cabellos (control positivo) para posteriores análisis microscópicos;
  - 25 3. Fijación de un mechón de cabello a un bastidor apropiado que lo mantiene estirado durante las fases posteriores;
  4. El mechón experimentó cepillado repetido (alternando 10 cepillados sobre la parte frontal con 10 sobre la parte trasera), durante 4 minutos;
  - 30 5. Se comenzó el primer ciclo de estrés térmico:  
  
Aplicación de alisadores capilares comerciales (GA.MA Italia, Línea Profesional, Mod. ART. 100) de forma continua durante 15 segundos, a lo largo de toda la longitud del mechón;  
Se repitió este estrés térmico de 15 segundos unas 5 veces adicionales;
  - 35 6. Se aclaró el mechón con agua corriente (aproximadamente 44 °C flujo constante) durante un minuto;
  7. Se aplicó 1 ml de champú de PLACEBO o ACTIVE de manera uniforme a todo el mechón durante 1 minuto

(dispersado sobre el mechón, después se masajéó suavemente con las yemas de los dedos);

8. Se dejó la formulación durante un minuto adicional y posteriormente se aclaró con agua corriente (aproximadamente 44 °C de flujo constante) durante un minuto;

9. Se escurrió el mechón de forma suave y se secó con una toallita de papel absorbente y después se volvió a fijar al bastidor.

APLICACIÓN PERMANENTE: en este caso solo, tras lavar con el champú con la formulación de PLACEBO, se aplicó 1 ml de formulación permanente de manera uniforme al mechón;

10. Se secó el mechón de cabello, sin cepillado o peinado, usando un secador de pelo (Turbo Action Professional, Mod. ST. 30005) que aplicó aire en el nivel de calor más elevado, a media potencia, desde una distancia de aproximadamente 4 cm del mechón durante 4 minutos.

11. Al final del primer ciclo de calentamiento, se recogieron con precaución los cabellos y fragmentos de cabello recogidos sobre la lámina en la base del bastidor, se contaron y se almacenaron para el análisis microscópico posterior;

12. El mechón de cabello experimentó el mismo ciclo térmico dos veces más de acuerdo con las especificaciones listadas anteriormente;

13. Al final del tercer ciclo térmico, se peinó el mechón (por delante y por detrás) con un peine de púas finas durante aproximadamente 1 minuto;

14. Los fragmentos de cabello de aproximadamente 2-3 cm de longitud de cada ciclo térmico se sometieron a análisis microscópico posterior para evaluar el daño procedente del estrés térmico.

## PROCESADO DE DATOS

**[0152]** Para cada una de las tres formulaciones, se llevó a cabo la observación microscópica sobre los fragmentos de cabello recogidos en la base del bastidor y procedentes respectivamente de los tratamientos térmicos primero y tercero. Se estudiaron las imágenes con un microscopio de contraste de fase (Leica DM 2000) a una ampliación de inmersión en aceite de 100X. Para cada fragmento, se adquirieron imágenes digitales de 5 puntos diferentes del fragmento. Cada observación se llevó a cabo al menos por duplicado. La Figura 4A muestra la imagen de microscopio de un fragmento de cabello no tratado (no sometido a estrés), sin estrés y procedente de un mechón de donante de 25 cm de longitud y de color marrón/3. Es cabello mostrado no se trató.

**[0153]** La Figura 4B muestra la imagen de microscopio de un fragmento tratado de cabello (sometido a estrés), procedente de un mechón de donante que nunca se había tratado, de 25 cm de largo y de color marrón/3. El mechón de cabello experimentó tres ciclos consecutivos de estrés térmico, como se afirma en el procedimiento de ensayo. Al final de cada ciclo térmico, se recogieron los cabellos y se estudiaron al microscopio con una ampliación de inmersión en aceite de 100X. El cabello mostrado también se trató con una formulación de placebo.

**[0154]** La Figura 5A muestra la imagen de microscopio del fragmento tratado de cabello (sometido a estrés), procedente de un mechón de donante que nunca se había tratado, y de color marrón/3. El mechón de cabello experimentó tres ciclos consecutivos de estrés térmico, como se afirma en el procedimiento de ensayo. Al final de cada ciclo térmico, se recogieron los cabellos y se estudiaron al microscopio con una ampliación de inmersión en aceite de 100X. El cabello se trató con una formulación de aclarado (champú), formulada usando políesteres de poliglicerol-ácido azelaico.

**[0155]** La Figura 5B muestra una imagen al microscopio de un fragmento tratado de cabello (no sometido a estrés), procedente de un mechón de donante que nunca se había tratado, de 25 cm de longitud, que pesaba 10 g y de color marrón/3. El mechón de cabello experimentó tres ciclos consecutivos de estrés térmico, como se afirma en el procedimiento de ensayo. Al final de cada ciclo térmico, se recogieron los cabellos y se estudiaron al microscopio bajo una ampliación por medio de inmersión en aceite de 100X. Se trató el cabello con una formulación permanente, formulada usando políesteres de poliglicerol-ácido azelaico.

## RESULTADOS

**[0156]** El hecho de someter las hebras de pelo a ciclos térmicos prolongados, usando un alisador capilar comercial (GA.MA. Italia, Línea Profesional, Mod. ART. 100) tuvo como resultado una degradación significativa y la desorganización de las cutículas capilares sometidas a estrés térmico. Este estrés quedó demostrado en la Figura 4B que muestra un fragmento de cabello que experimentó lavado con una formulación de placebo.

**[0157]** La Figura 5A muestra como los mechones de cabello procedentes de un donante individual con una formulación de champú que contiene poliglicerilo-3-azelaato (1 % en peso/volumen) con exposición posterior de los mechones a 3 ciclos térmicos consecutivos puede disminuir el estrés térmico del pelo. El cabello sometido a estrés térmico que había experimentado el lavado con la formulación que contenía el compuesto activo antes de cada ciclo térmico requiere una película protectora. Bajo observación microscópica, el cabello tratado de esta forma muestra menos cutículas, ya que presumiblemente se cubre y protege con la película protectora que se crea.

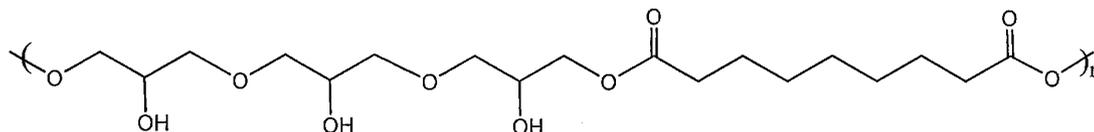
5 **[0158]** La Figura 5B demuestra que el tratamiento de los mechones de cabello que han sido tratados con la formulación permanente que contiene poliglicerilo-3-azelaato (2 % en peso/volumen), aplicada a mechones húmedos tras el lavado con una formulación de champú de placebo y seguido de estrés térmico. En particular, en análisis de las imágenes muestra que la formulación permanente es capaz de crear una capa protectora sobre el cabello que puede proteger las cutículas capilares frente al estrés térmico aplicado. Esta capa protectora es transparente y homogénea al final del estrés.

10 **[0159]** En general, los resultados obtenidos han demostrado el efecto protector ejercido por las dos formulaciones, en forma de champú y loción permanente que contienen poliglicerilo-3-azelaato, sobre el cabello tras someterlo a repetidos ciclos térmicos que en condiciones normales (aplicación de una formulación de champú de placebo y estrés térmico repetido) provoca un daño significativo sobre el cabello, que se manifiesta como deterioro y desorganización de las cutículas capilares.

## REIVINDICACIONES

1. Un poliéster de poliglicerol-ácido azelaico que consiste esencialmente en al menos una unidad de ácido azelaico y al menos una unidad de poliglicerol que tiene un grado de polimerización de 1,5 a 10.

2. El poliéster de poliglicerol-ácido azelaico de la reivindicación 1, en el que el poliglicerol tiene 3 unidades de glicerol y el poliéster es de fórmula



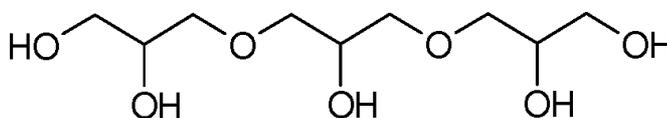
en la que n es de 1 a 7.

3. Los poliésteres de poliglicerol-ácido azelaico de acuerdo con la reivindicación 1, que tienen un valor de Mn dentro del intervalo de 500 a 30.000 Dalton, preferentemente dentro del intervalo de 1500 a 20.000 Dalton, expresado en poliestirenos equivalentes en cromatografía de exclusión por tamaño.

4. Un método para producir poliésteres de poliglicerol-ácido azelaico que consiste esencialmente en al menos una unidad de ácido azelaico y al menos una unidad de poliglicerol que comprende condensar ácido azelaico con un poliol seleccionado entre oligómeros de glicerol que contienen de 2 a 10 unidades de glicerol.

5. Un método de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicho poliol es poliglicerol-3.

6. Un método de acuerdo con la reivindicación 4, en el que dicho poliglicerol-3 comprende el trímero

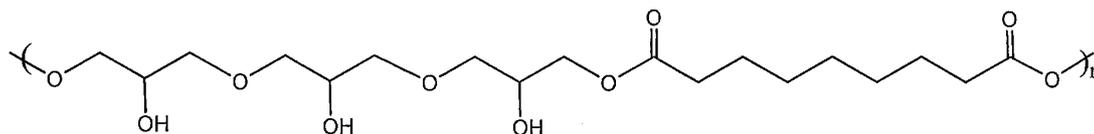


7. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en el que la condensación se lleva a cabo en presencia de un ácido o una base, preferentemente en atmósfera inerte y a una temperatura preferentemente de 130 °C a 220 °C.

8. Un método de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dicho ácido es ácido para-toluensulfónico.

9. Una composición cosmética que comprende un poliéster de poliglicerol-ácido azelaico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y un vehículo cosméticamente aceptable.

10. Una composición cosmética de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el poliéster de poliglicerol-ácido azelaico se obtiene haciendo reaccionar ácido azelaico y poliglicerol-3 en el que se conectan tres unidades de glicerol con enlaces  $\alpha$ - $\alpha$ , representado a continuación

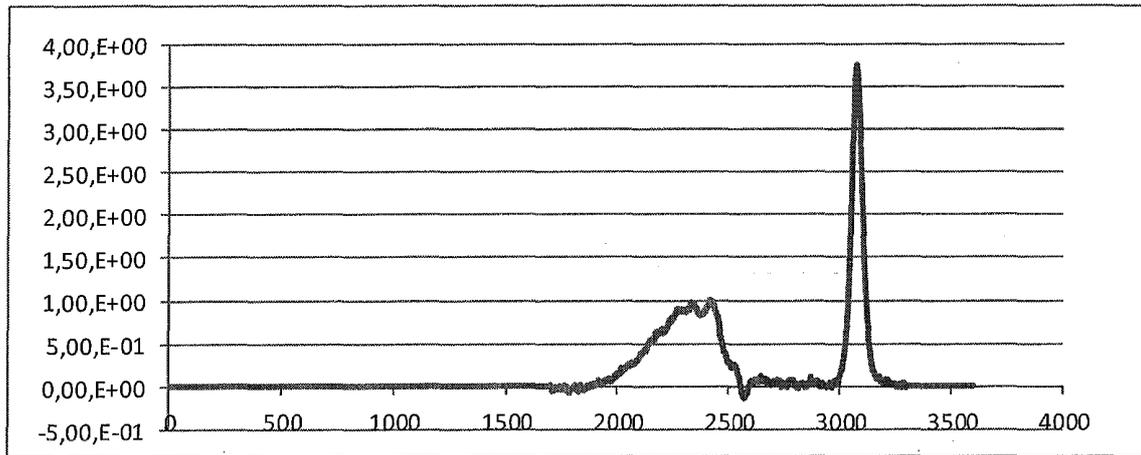


donde el índice n varía de 1 a 7.

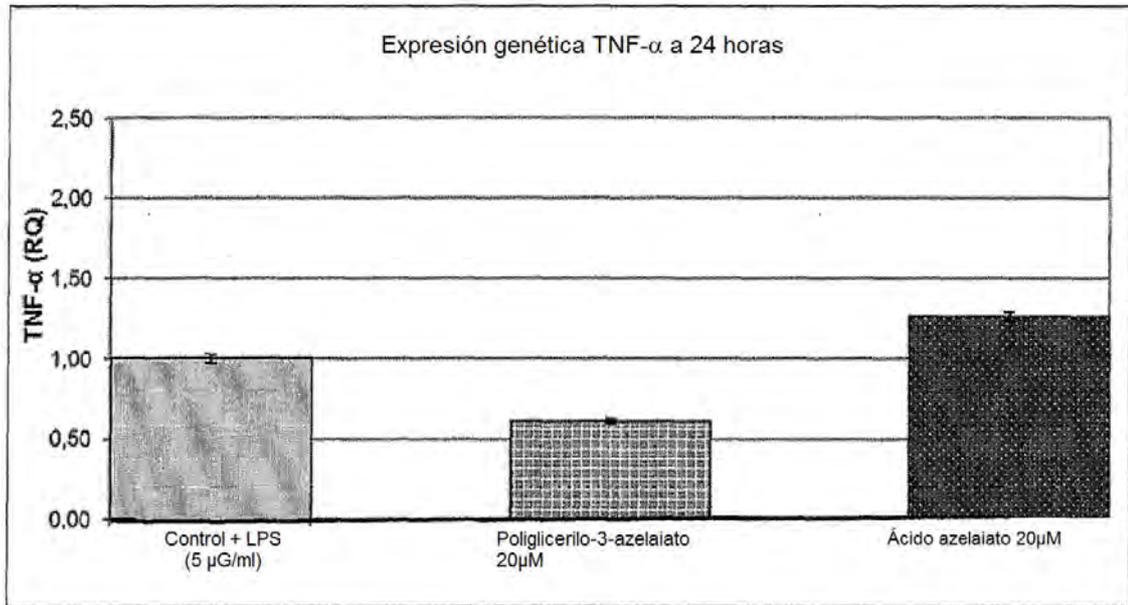
11. El uso de un poliéster de poliglicerol-ácido azelaico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o una composición cosmética de acuerdo con la reivindicación 9 o 10 para el tratamiento cosmético de la piel, en particular la piel afectada por acné.

12. Un poliéster de poliglicerol-ácido azelaico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, para su uso en el tratamiento de trastornos de inflamación cutánea, en particular acné.

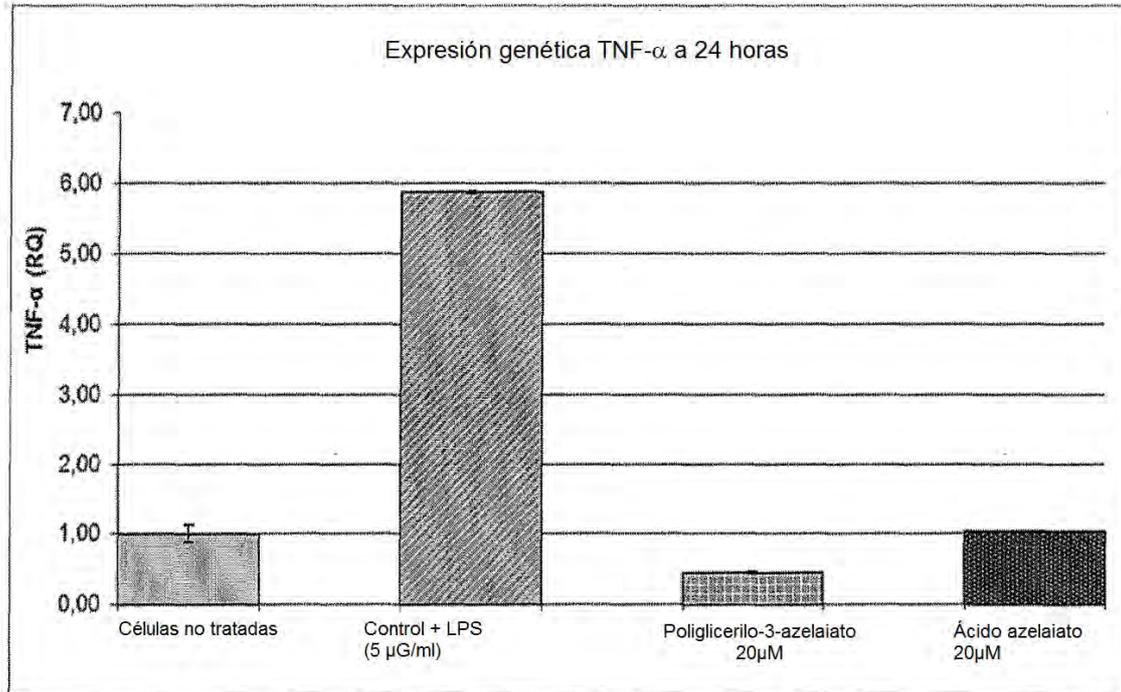
**13.** El uso de poliésteres de poliglicerol-ácido azelaico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una composición cosmética de acuerdo con la reivindicación 9 o 10 para proteger la piel, los anejos cutáneos del cabello frente al calor o frente a los tratamientos térmicos.



**Fig. 1**



**Fig. 2**



**Fig. 3**

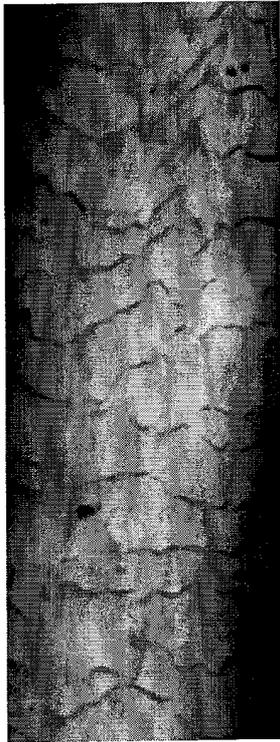


FIG. 4 A

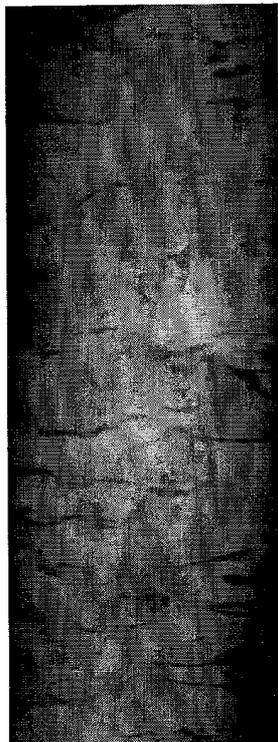


FIG. 4 B

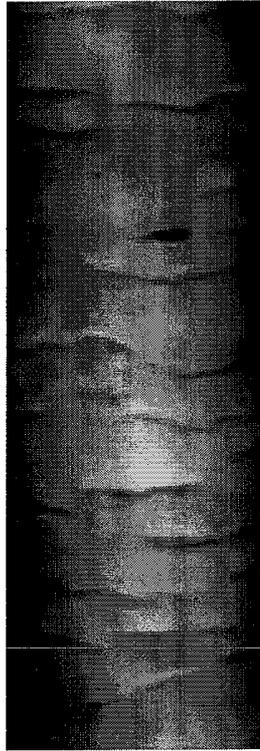


FIG. 5A

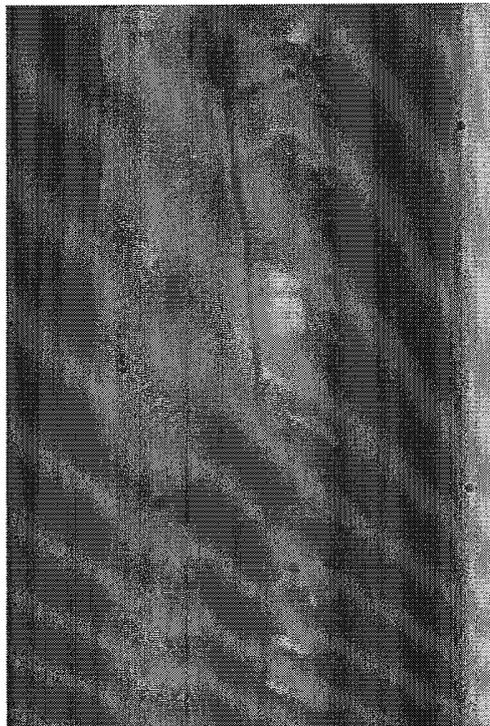


FIG. 5B