

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 695 531**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/73** (2006.01)

**A61Q 19/08** (2006.01)

**C08B 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.11.2015 PCT/EP2015/078001**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.06.2016 WO16083614**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2015 E 15802076 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018 EP 3223792**

54 Título: **Polisacárido injertado fotoactivo y su utilización en cosmética**

30 Prioridad:

**28.11.2014 FR 1461656**

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

**08.01.2019**

73 Titular/es:

**L'ORÉAL (100.0%)  
14, rue Royale  
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**GREAVES, ANDREW**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 695 531 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

Polisacárido injertado fotoactivo y su utilización en cosmética

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para atenuar las arrugas de la piel utilizando una composición que comprende un polímero polisacárido injertado con un grupo fotoactivo particular, y la exposición a la luz de la piel tratada.

10 Durante el proceso de envejecimiento, aparecen diferentes marcas sobre la piel, muy características de este envejecimiento, traduciéndose en particular por una modificación de la estructura y de las funciones cutáneas. Las principales marcas clínicas del envejecimiento cutáneo son, en particular, la aparición de arrugas pequeñas y de arrugas profundas, que aumentan con la edad.

15 Se conoce tratar estas marcas del envejecimiento utilizando unas composiciones cosméticas o dermatológicas que contienen unos activos capaces de luchar contra el envejecimiento, tales como los  $\alpha$ -hidroxi-ácidos, los  $\beta$ -hidroxi-ácidos y los retinoides. Estos activos actúan sobre las arrugas eliminando las células muertas de la piel y acelerando el proceso de renovación celular. Sin embargo, estos activos presentan el inconveniente de ser eficaces para el tratamiento de las arrugas sólo después de un cierto tiempo de aplicación. Ahora bien, se busca cada vez más obtener un efecto inmediato de los activos utilizados, conduciendo rápidamente a un alisado de las arrugas y a la desaparición de las marcas de fatiga.

20 Los inventores han descubierto que la aplicación tópica sobre la piel de un polímero polisacárido injertado de grupos fotoactivos de tipo azida o diazirina, combinada con la exposición de la piel tratada con una radiación luminosa, forma una película que presenta en particular un efecto tensor sobre la piel mejorado y permite así atenuar las arrugas de la piel de manera rápida. La película obtenida presenta una buena resistencia a la piel y al sudor. El efecto tensor de la película sobre la piel presenta también una buena resistencia al agua y por lo tanto una buena remanencia al agua, así como al sudor y al sebo. El depósito del polímero obtenido después de la exposición a la luz es también resistente a las tensiones mecánicas de la piel (generadas por los movimientos de la piel).

25 De manera más precisa, la presente invención tiene por objeto un procedimiento, en particular cosmético, de cuidado de la piel, más particularmente de la piel de la cara, en particular de la piel arrugada, que comprende:

30 (i) una etapa que consiste en aplicar sobre la piel una composición, en particular cosmética, que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, un polímero polisacárido injertado con grupos fotoactivos de tipo azida o diazirina de fórmula (I) tal como se define a continuación;

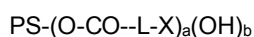
35 (ii) una etapa que consiste en exponer la piel tratada a una radiación luminosa, preferentemente durante al menos 5 segundos. Esta etapa puede repetirse varias veces durante el día.

40 El procedimiento según la invención está destinado, en particular, a alisar la piel humana de la cara y/o del cuerpo y/o disminuir o borrar las marcas del envejecimiento cutáneo, en particular reducir o borrar las arrugas y/o las arrugas pequeñas de la piel.

45 Se entiende por "agente tensor" unos compuestos susceptibles de tener un efecto tensor aparente, es decir alisar la piel y reducir, incluso hacer desaparecer, de manera rápida, incluso inmediata, las arrugas y las arrugas pequeñas.

El efecto tensor se puede caracterizar por un ensayo *in vitro* de retracción tal como se describe en el ejemplo 1.

50 El polímero polisacárido injertado con grupos fotoactivos de tipo azida o diazirina responde a la fórmula (I) siguiente:



en la que PS designa el esqueleto de base del polisacárido que lleva los grupos hidroxilo;

55 L es un grupo divalente hidrocarbonado que comprende de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 10 átomos de carbono, lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado y que puede interrumpirse por uno o varios heteroátomos no adyacentes seleccionados entre el azufre, el oxígeno o grupos -NH-, -COO-, -CO-NH-, -O-CO-NH-, -NH-CO-NH-, sustituyéndose dicho grupo divalente eventualmente por uno o varios grupos seleccionados entre los grupos hidroxilo, amina, tiol, ácido carboxílico, amida, ciano, acil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino;

60 X designa un grupo fotoactivo de tipo azida o diazirina

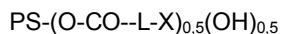
a designa la tasa de grupo OH sustituido por el grupo -CO-L-X

65 b designa la tasa de grupo OH libres no sustituido

estando a comprendido entre 0,02 y 0,5; estando b comprendido entre 0,5 y 0,98;

$$a + b = 1$$

- 5 Por ejemplo cuando  $a = b = 0,5$ , esto significa que la mitad de los grupos hidroxilo del polisacárido están injertados por el grupo  $-CO-L-X$  y la otra mitad de los grupos hidroxilo no están injertados, lo que corresponde al polímero injertado de fórmula



- 10 Preferentemente a está comprendido entre 0,02 y 0,4; b está comprendido entre 0,6 y 0,98. Preferiblemente, a está comprendido entre 0,02 y 0,3; b está comprendido entre 0,7 y 0,98. Más preferiblemente, a está comprendido entre 0,04 y 0,2; b está comprendido entre 0,8 y 0,96. Mejor, a está comprendido entre 0,04 y 0,15; b está comprendido entre 0,85 y 0,96.

- 15 El polisacárido puede comprender además de unos grupos hidroxilo unos grupos adicionales tales como el ácido carboxílico, amino ( $-NH_2$ ), aminoacetilo ( $-NHAc$ ). Estos grupos adicionales pertenecen al esqueleto de base del polisacárido que lleva los grupos hidroxilo.

- 20 El polisacárido puede comprender una o varias unidades de base seleccionadas entre el ácido urónico, el ácido glucurónico, el ácido manurónico y preferentemente el ácido urónico. El polisacárido utilizado según la invención se puede seleccionar entre el ácido hialurónico, la condroitina, el condroitín sulfato, el ácido algínico, la heparina, la heparina sulfato, la goma xantana, el dextrano y la celulosa.

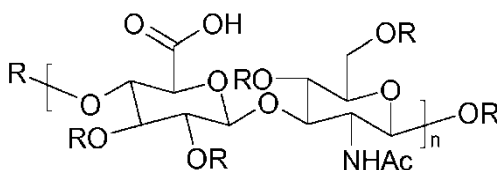
- 25 Preferentemente, el polisacárido es el ácido hialurónico o el ácido algínico. Preferiblemente el polisacárido es el ácido hialurónico.

El ácido hialurónico es un glicosaminoglicano lineal compuesto de unidades repetitivas de D-ácido glucurónico y de N-acetil-D-glucosamina unidas entre sí por unos enlaces glicosídicos alternos beta-1,4 y beta-1,3.

- 30 Ventajosamente, el polisacárido injertado tiene un peso molecular medio en peso que va de 5000 a 1 000 000 Daltons, preferentemente que va de 10 000 a 500 000 Daltons, y aún más preferiblemente que va de 15000 a 350 000 Daltons.

- 35 El peso molecular se puede determinar en particular por cromatografía en fase líquida, eluyendo cloruro de sodio 0,1 M y 330 mg/l de azida de sodio en agua, patrón dextrano, detectores Refractómetro OPTILAB T-Rex de WYATT y Difusión de luz DAWN-HELEOS II - WYATT.

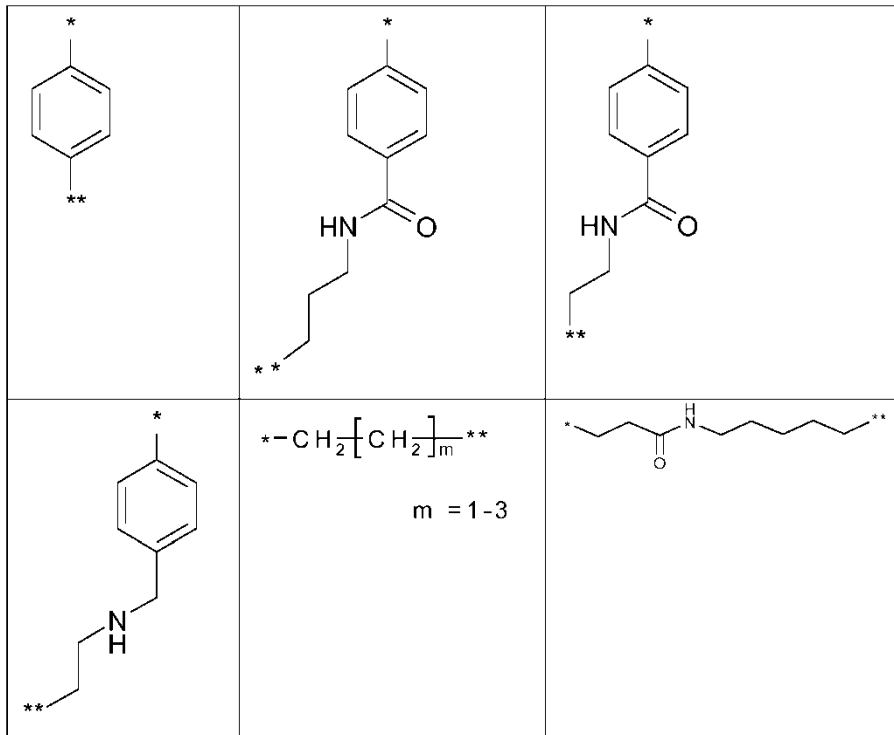
- 40 Preferentemente, el polisacárido injertado es un ácido hialurónico injertado que comprende unas unidades injertadas de fórmula siguiente:



- 45 en la que R representa independientemente H o un grupo  $-CO-L-X$ , teniendo L y X los significados descritos anteriormente, entendiéndose que el polisacárido injertado tiene un porcentaje de injerto que va del 2 al 50%.

siendo n en particular tal que el polímero injertado tiene un peso molecular tal como se ha definido anteriormente.

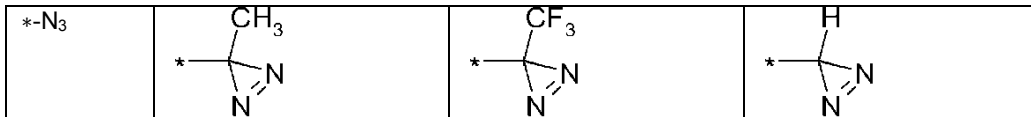
- 50 Preferentemente, el grupo L se selecciona entre los grupos siguientes:



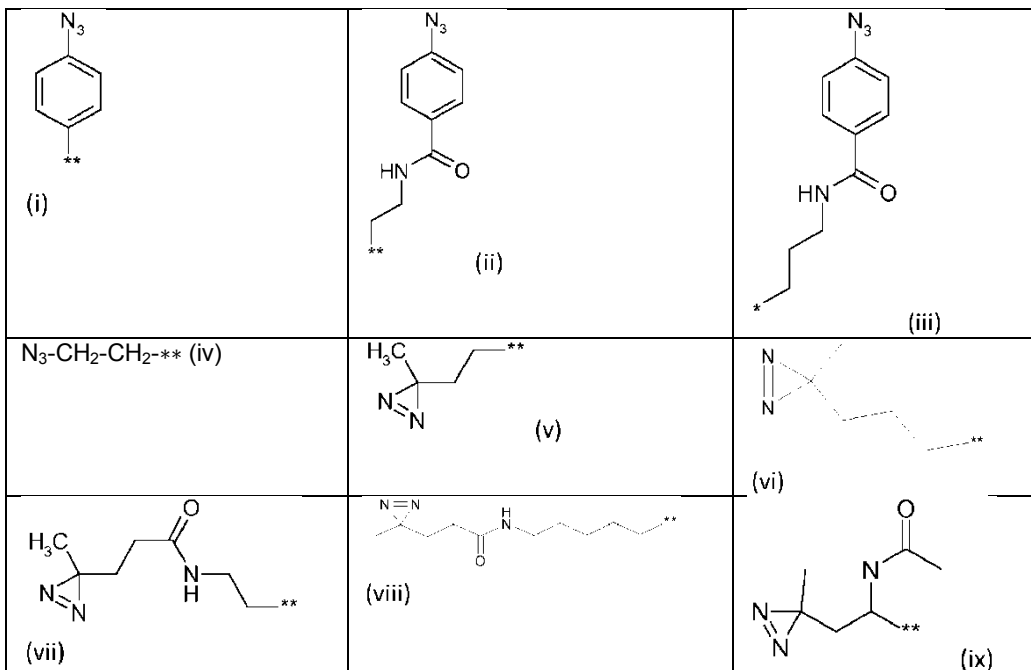
\* que representa el enlace con el grupo fotoactivo X

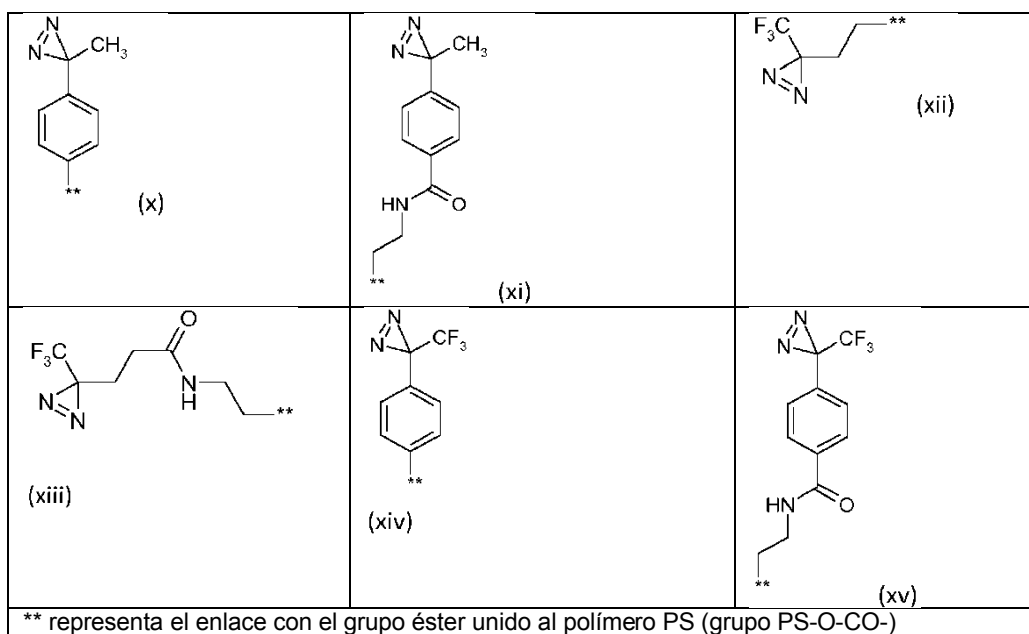
\*\* representa el enlace con el grupo éster unido al polímero PS (grupo PS-O-CO-)

5 El grupo fotoactivo X se puede seleccionar entre los grupos siguientes:



Como ejemplo de grupo X-L-, se pueden citar los grupos siguientes:

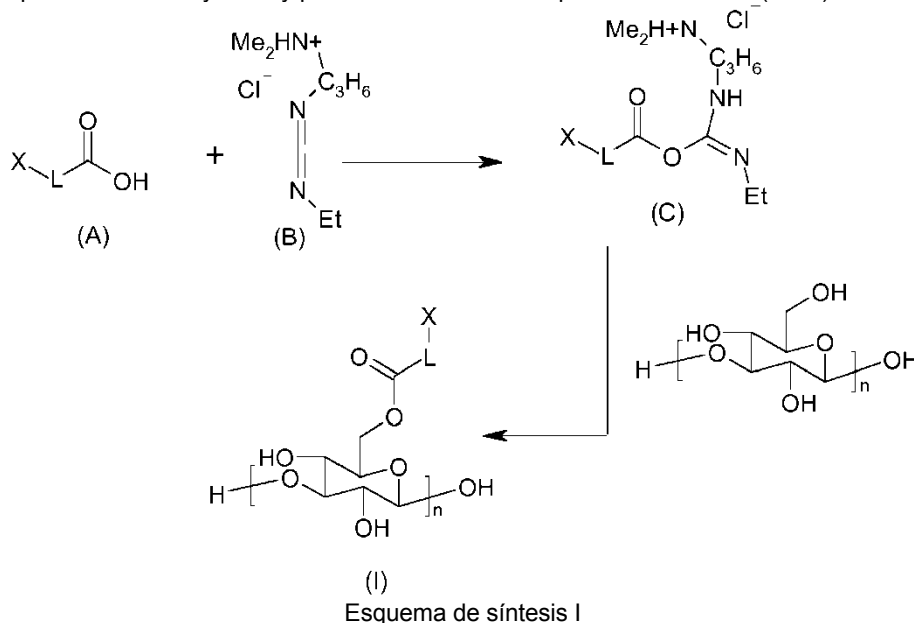




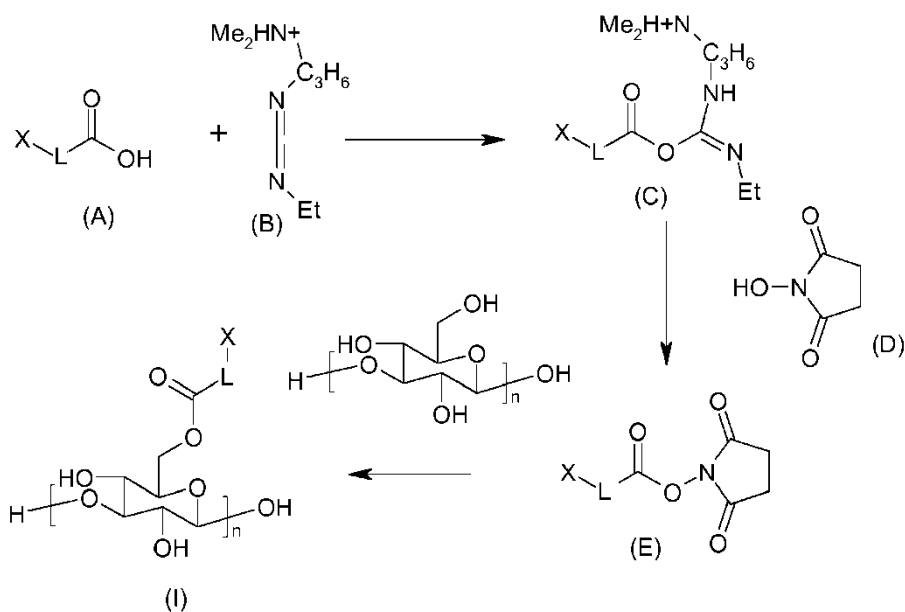
Se prefieren los grupos (i) y (v).

5 Los polisacáridos injertados utilizados según la invención se pueden preparar en particular por activación de un ácido carboxílico X-L-COOH (A) con una carbodiimida (B) (por ejemplo el hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) – para formar el ácido activado (C) – seguido del injerto sobre los grupos hidroxilo del polisacárido (esquema de síntesis I). La reacción puede también efectuarse en presencia de un segundo activador de ácido carboxílico tal como N-hidroxibenzotriazoles y N-hidroxisuccinimidas, en particular la N-hidroxisuccinimida (D) (esquema de síntesis II) para formar un compuesto intermedio (E) antes del injerto sobre los grupos hidroxilo del polisacárido. El segundo activador permite estabilizar el ácido carboxílico activado, limitar la hidrólisis del ácido carboxílico activado y también aumentar la tasa de injerto sobre el polisacárido.

15 La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente aprótico o prótico. Preferentemente, la reacción se efectúa en agua, a un pH comprendido entre 4 y 9 y preferiblemente entre 5 y 7. La reacción se efectúa preferentemente a una temperatura comprendida entre 5 y 80°C y preferiblemente a la temperatura ambiente (25°C).



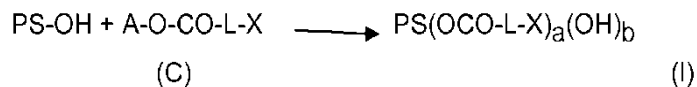
20 La utilización de N-hidroxisuccinimida en el procedimiento de síntesis conduce al esquema de reacción descrito a continuación:



Esquema de síntesis II

De manera simplificada, el esquema de reacción es el siguiente:

5

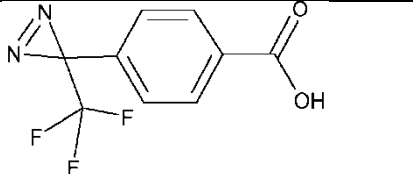
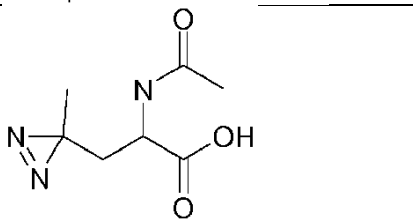
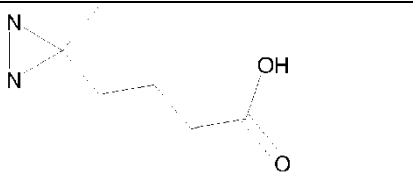
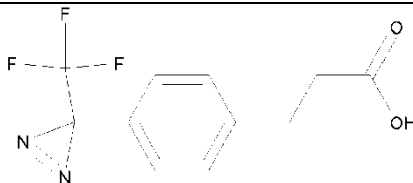


representando A un grupo activador de ácido carboxílico como, por ejemplo, las carbodiimidas.

10 Algunos compuestos X-L-COO-A están disponibles, tales como los compuestos descritos a continuación:

Éster del ácido 4-[3-(trifluorometil)diazirin-3-il]benzoico de N-hidroxisuccinimida de la compañía Toronto Research Chemicals	
Succinimidil-diazirina (SDA de la compañía ThermoScientific)	
Sulfo-Succinimidil-diazirina (Sulfo-SDA de la compañía ThermoScientific)	
6-[4,4-azipentanamido]hexanoato de succinimidilo (LC-SDA de la compañía ThermoScientific)	
6-[4,4-azipentanamido]hexanoato de sulfosuccinimidilo (Sulfo-LC-SDA de la compañía ThermoScientific)	

Algunos de los ácidos carboxílicos iniciales (X-L-COOH) y no activados están disponibles en el mercado tales como los citados en la tabla siguiente:

<p>Ácido 4-[3-(trifluorometil)-3h-diazirin-3-il]benzoico de la compañía TCI</p>	
<p>Ácido alfa-(acetilamino)-3-metil-3h-diazirina-3-propanoico de la compañía ChemStep</p>	
<p>Ácido 4-(3-metil-3h-diazirin-3-il)butanoico de la compañía FineChemie &amp; Pharma</p>	
<p>Ácido 4-[3-(trifluorometil)-3h-diazirin-3-il]-benzenopropanoico de la compañía Dalton Pharma</p>	

5 Ventajosamente, el polímero polisacárido injertado tiene un porcentaje de injerto con grupos fotoactivos que va del 2 al 50%, preferentemente que va del 2 al 40%, preferentemente que va del 2 al 30%, preferiblemente que va del 4 al 20%, y mejor que va del 4 al 15%. La tasa de injerto corresponde al porcentaje de grupos OH del polisacárido que están injertados por un grupo fotoactivo -CO-L-X.

10 A título de ejemplo, un porcentaje de injerto del 50% corresponde a la mitad de los grupos OH del polisacárido injertado por un grupo fotoactivo -CO-L-X.

Unos polímeros de ácido hialurónico con grupo éster procedentes del ácido 4-azidobutírico utilizados para formar unos hidrogeles inyectables se describen en el artículo "In situ cross-linkable hydrogel of hialuronan produced via copper-free click chemistry" Akira Takahashi *et al.*, *Biomacromolecules*, 2013, 14, páginas 3581-3588.

15 Unos polímeros de dextrano con grupo éster procedentes del ácido 4-azidohexanoico utilizados como tensioactivos se describen en el artículo "Polisacárido-covered nanoparticles with improved shell stability using click-chemistry strategies" Laville M *et al.*, *Carbohydrate polymers* 93 (2013) 537-546.

20 Los polisacáridos injertados de fórmula (I) definidos anteriormente son unos compuestos nuevos a excepción de los compuestos (I) para los cuales:

PS es el dextrano y -L-X = -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-N<sub>3</sub>

25 PS es el ácido hialurónico y -L-X = -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N<sub>3</sub>

La invención tiene por lo tanto por objeto estos compuestos nuevos de fórmula (I).

30 La invención tiene también por objeto una composición que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, un polisacárido injertado (I) tal como se ha definido anteriormente.

35 La composición según la invención es adecuada generalmente para una aplicación tópica sobre la piel y comprende por lo tanto generalmente un medio fisiológicamente aceptable, es decir un medio compatible con la piel y/o sus faneras. Se trata preferentemente de un medio cosméticamente aceptable, es decir que presenta un color, un olor y un tacto agradables y que no genera molestias inaceptables (picores, tirantezas, rojeces), susceptibles de disuadir al consumidor de utilizar esta composición.

El polisacárido injertado (I) puede estar presente en la composición según la invención en una cantidad que va del 0,1 al 10% en peso, con respecto al peso total de la composición, preferentemente que va del 0,5% al 10% en peso,

y preferiblemente que va del 1 al 8% en peso, y más preferiblemente que va del 1% al 6% en peso.

La composición según la invención puede presentarse en cualquiera de las formas galénicas clásicamente utilizadas para una aplicación tópica y en particular en forma de dispersiones de tipo loción o gel acuoso, de emulsiones de consistencia líquida o semilíquida de tipo leche, obtenidas por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (H/E) o a la inversa (E/H), o de suspensiones o emulsiones de consistencia blanda, semisólida o sólida de tipo crema o gel, o también de emulsiones múltiples (E/H/E o H/E/H), de microemulsiones, de dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico, o de dispersiones cera/fase acuosa. Estas composiciones se preparan según los métodos habituales.

Según un modo preferido de realización de la invención, la composición se presenta en forma de una emulsión H/E o de un gel acuoso.

Ventajosamente, la composición utilizada según la invención comprende agua, en particular en una cantidad que puede ir del 10 al 99% en peso, con respecto al peso total de la composición, y preferentemente que va del 50 al 99% en peso.

La composición utilizada según la invención puede contener además uno o varios adyuvantes habitualmente utilizados en el campo cosmético, tales como emulsionantes, conservantes, secuestrantes, perfumes, espesantes, aceites, ceras o polímeros filmógenos.

Por supuesto, el experto en la materia se encargará de seleccionar este o estos eventuales compuestos adicionales y/o su cantidad de manera tal que las propiedades antiarrugas de la composición según la invención no sean, o no lo sean sustancialmente, alteradas por la adición considerada.

Ventajosamente, para el procedimiento según la invención, es posible aplicar de 0,001 a 0,5 g de composición cosmética que comprende el polímero polisacárido con unidad ácido urónico injertada, en particular de 0,005 a 0,1 g de composición, por  $\text{cm}^2$  de piel.

El procedimiento según la invención comprende también una etapa que consiste en exponer la piel a una radiación luminosa que presenta preferentemente una longitud de ondas comprendida entre 360 y 600 nm.

Es posible efectuar esta etapa que consiste en aplicar una radiación luminosa antes, después o al mismo tiempo (simultáneamente) que la etapa que consiste en aplicar la composición que comprende el polímero polisacárido injertado. Preferentemente, las dos etapas tienen lugar simultáneamente.

Preferiblemente, en una primera fase, se aplica sobre la piel la composición que comprende el polímero polisacárido con unidad ácido urónico injertada, después en una segunda fase, se aplica una radiación luminosa sobre la piel.

Es posible proceder a una etapa de aclarado, por ejemplo con agua, de la piel entre cada etapa del procedimiento.

Preferentemente, la radiación luminosa utilizada en el procedimiento según la invención presenta una longitud de ondas comprendida entre 400 y 480 nm.

La radiación luminosa presenta preferentemente una fluencia (cantidad de energía por unidad de superficie) que va de 0,1 a  $100 \text{ J/cm}^2$ , preferentemente que va de 1 a  $10 \text{ J/cm}^2$ .

La radiación luminosa puede ser una luz continua o no continua.

La radiación luminosa puede ser la luz natural (luz de día).

La radiación luminosa puede generarse por un dispositivo, tal como las lámparas de arco tales como las lámparas de xenón y las lámparas de mercurio; las lámparas de fluorescencia; las lámparas de incandescencia tales como los halógenos; los LED y los láseres.

Se pueden citar en particular los goLITE BLU de la compañía Philips, la lámpara Energylight HF 3319/01 de la compañía Philips, las lámparas Dayvia White y Messa de la compañía Solvital, la lámpara Lumino Plus de la compañía Lanaform, la lámpara medibeam de la compañía Medibeam, la lámpara M-LED 01 de la compañía Meimed, la lámpara Lifemax light pod de la compañía Lifemax, la lámpara Lite-Pad de la compañía Reicorp, y la lámpara Camag Box 3 (4x8W) de la compañía Camag.

La duración de exposición a la radiación luminosa de la piel tratada y aportada por un dispositivo es preferentemente de al menos 5 segundos. Preferentemente esta duración de exposición puede ir de 10 segundos a 15 minutos, en particular entre 15 segundos y 10 minutos, aún mejor entre 20 segundos y 5 minutos, sea cual sea el orden de las etapas (una antes de la otra o simultáneas).



A título de ejemplo, en caso de aplicación simultánea de la radiación luminosa aportada por un dispositivo y de la composición que comprende el polímero polisacárido injertado, la duración de exposición a la luz puede ventajosamente ir de 5 segundos a 15 minutos. Es posible proceder a un aclarado de la composición.

5 A título de ejemplo, en caso de aplicación de la composición según la invención, y después de exposición a la radiación luminosa aportada por un dispositivo, la duración de la exposición a la luz puede ventajosamente estar comprendida entre 5 segundos y 15 minutos. Es posible dejar reposar la composición utilizada según la invención durante un tiempo de 1 segundo a 3 horas, antes de proceder a la etapa de aplicación de la radiación luminosa. Es posible proceder a un aclarado de la composición después de la etapa de exposición a la radiación luminosa.

10 La duración de exposición de la piel tratada a la luz del día como radiación luminosa es preferentemente de al menos 3 minutos. Preferentemente, esta duración de exposición puede ir de 3 minutos a 12 horas, en particular entre 5 minutos y 90 minutos, aún mejor entre 10 minutos y 30 minutos, sea cual sea el orden de las etapas (una antes la otra o simultáneas).

15 A título de ejemplo, en caso de aplicación simultánea de la luz del día y de la composición que comprende el polisacárido injertado, la duración de la exposición a la luz puede ventajosamente ir de 3 minutos a 12 horas. Es posible proceder a un aclarado de la composición.

20 A título de ejemplo, en caso de aplicación de la composición que comprende el polisacárido injertado, después de la exposición a la luz del día, la duración de la exposición a la luz puede ventajosamente estar comprendida entre 3 minutos a 12 horas. Es posible dejar reposar la composición según la invención durante un tiempo de 1 segundo a 3 horas, antes de proceder a la etapa de exposición a la radiación luminosa.

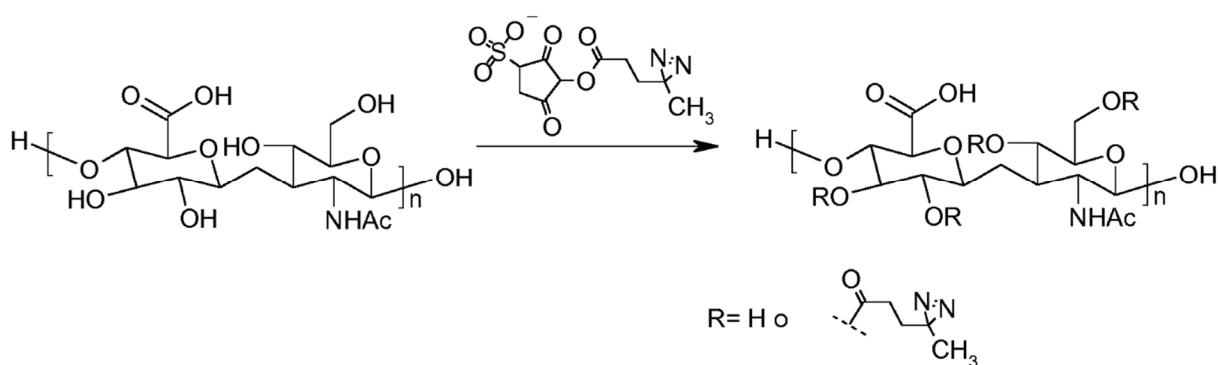
25 Es posible proceder a un aclarado de la composición, después de la etapa de exposición a la radiación luminosa, pero esto no es obligatorio.

La etapa de exposición a la radiación luminosa puede repetirse varias veces durante el día.

30 La aplicación de la composición cosmética utilizada según la invención se hace según las técnicas habituales, por ejemplo por aplicación (en particular de cremas, geles, sueros o lociones) sobre la piel destinada a tratarse, en particular la piel de la cara y/o del cuello, en particular la piel del contorno del ojo. En el ámbito de este procedimiento, la composición puede ser, por ejemplo, una composición de cuidado.

35 La invención se describirá ahora en referencia a los ejemplos siguientes, dados a título ilustrativo y no limitativo. Los contenidos se expresan en porcentaje ponderal.

Ejemplo de síntesis 1 (polímero 1): ácido hialurónico funcionalizado al 6% por unos grupos diazirina.



40 Se han disuelto 210 mg de ácido hialurónico (Hyacare® 50 de Evonick) en 4,2 ml de agua destilada en un matraz recubierto de una hoja de aluminio para impedir la exposición a la luz. Se añadieron 50 mg de 4,4'-azipentanoato de succinimidilo (sulfo-SDA de la compañía ThermoScientific), bajo agitación a temperatura (5°C). La mezcla de  
 45 reacción se ha agitado durante 24h dejando la temperatura subir a 22°C y manteniendo el pH entre 6 y 7 por adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 M y de solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 M.

50 Se han disuelto 210 mg de ácido hialurónico (Hyacare® 50 de Evonick) en 4,2 ml de agua destilada en un matraz recubierto de una hoja de aluminio para impedir la exposición a la luz. Se añadieron 50 mg de 4,4'-azipentanoato de succinimidilo (sulfo-SDA de la compañía ThermoScientific), bajo agitación a temperatura (5°C). La mezcla de reacción se agitó durante 24h, dejando a la temperatura aumentar a 22°C y conservando el pH entre 6 y 7 por adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 M y de solución acuosa de ácido clorhídrico 0,5 M.

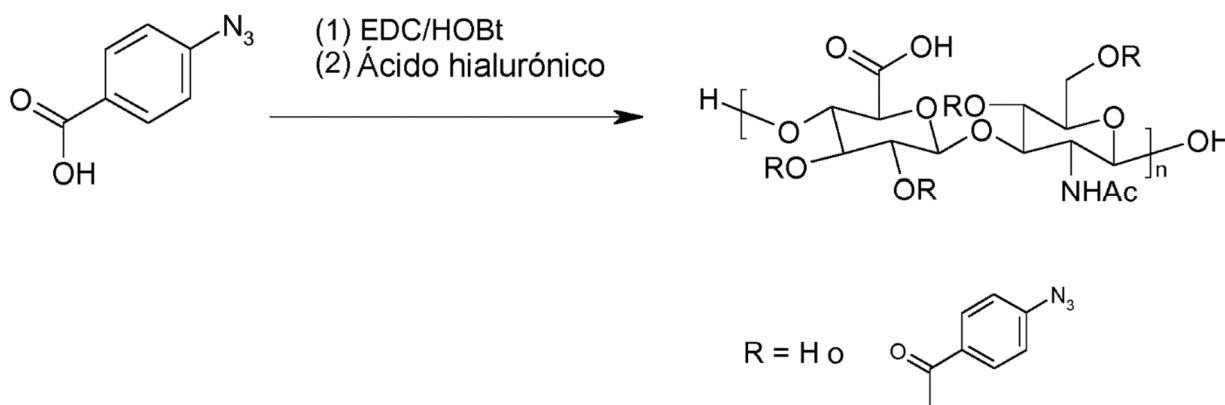
Se ha introducido después la mezcla de reacción en un tubo de diálisis (Spectra/Por Dialysis MEmbrane MWCO 3500) y dializado en 5 litros de agua osmotizada durante 48 horas, sustituyendo el agua 8 veces durante esta operación de diálisis.

5 El residuo depositado en el tubo de diálisis se ha extraído con agua destilada y liofilizado para obtener un producto sólido fibroso de color amarillo (250 mg).

El producto se ha conservado en un frasco de color ámbar a -20°C.

10 El análisis RMN <sup>1</sup>H en el agua deuterizada: un 6% de injerto

Ejemplo de síntesis 2 (polímero 2): ácido hialurónico funcionalizado al 11% por unos grupos azida



15 Se han mezclado 1,63 g (0,01 moles) de ácido 4-azidobenzoico con 100 ml de agua destilada en un matraz de cristal marrón. La solución se ha agitado rigurosamente, y después se ha añadido 1,9 g (0,01 moles) de hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) seguido de 68 mg (0,5 mmoles) de N-hidroxibenzotriazol (HOBt). El pH se ha ajustado a pH 5,2 por adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 0,1 M. La solución se ha agitado rigurosamente durante 50 minutos y después se ha añadido una solución de ácido hialurónico (Hyacare<sup>®</sup> 50 de Evonik) (2 g en 70 ml de agua destilada). La solución se ha agitado a temperatura ambiente (25°C) durante 3 días.

20 Se ha introducido después la mezcla de reacción en un tubo de diálisis (Spectra/Por Dialysis Membrane MWCO 3500) y se ha dializado en 5 litros de agua durante 48 horas, sustituyendo el agua 4 veces durante esta operación de diálisis.

30 El residuo depositado en el tubo de diálisis se ha extraído con agua destilada y liofilizado para obtener un producto sólido fibroso de color amarillo.

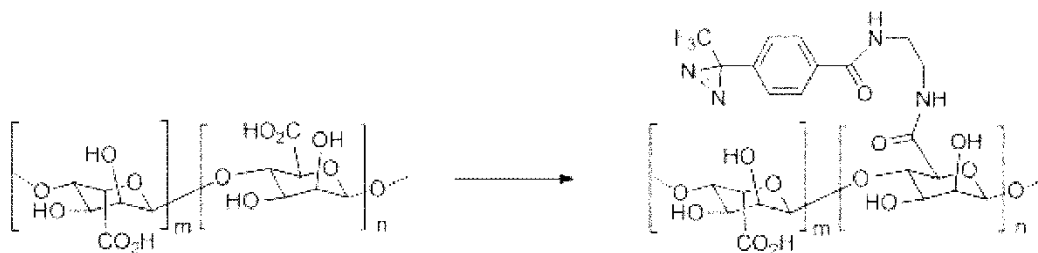
Este sólido recuperado se ha lavado a temperatura ambiente en un frasco marrón con la ayuda de acetona durante 2 horas (100 ml por extracción efectuando 3 extracciones).

35 El residuo sólido se ha filtrado después durante 5 minutos y después secado a vacío a temperatura ambiente durante 12 horas. Se han obtenido así 1,8 g de un producto sólido (polvo) de color beige.

Se ha conservado en producto en un vial de color ámbar a -20°C.

40 El análisis RMN <sup>1</sup>H en agua deuterizada: un 11% de injerto.

Ejemplo de síntesis 3 (polímero 3): ácido algínico funcionalizado al 10% por unos grupos diazirina



Se ha mezclado 0,65 g (3,68 mmoles) de ácido alginico (KELCOSOL de ISP) con 33 ml de agua destilada en un matraz de cristal marrón. Se ha ajustado el pH a pH 3,4-3,6 por adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 0,2 M. Se ha agitado rigurosamente la solución y después se han añadido 0,71 g (3,68 mmoles) de hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) en agua (3 ml) seguido de 800 mg (3,68 mmoles) de N-hidroxisulfosuccinimida. Después de 5 minutos de agitación, se ha añadido N-(2-aminoetil)-4-(3-(trifluorometil)-3H-diazirin-3-il)benzamida (1,0 g). Se ha ajustado el pH a pH 4,7 por adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 0,2 M. Se ha agitado la solución a temperatura ambiente (25°C) durante 40 horas y después se ha vertido en acetona (300 ml). Se ha recuperado el precipitado blanco por filtración. El polvo se ha puesto en 40 ml de agua y después se ha introducido en un tubo de diálisis (Spectra/Por Dialysis Membrane MWCO 3500) y se ha dializado en 5 litros de agua durante 3 días, sustituyendo el agua 3 veces durante esta operación de diálisis. Se ha recuperado el producto por liofilización para dar un polvo blanco (600 mg).

El producto se ha conservado en un vial de color ámbar a -20°C.

El análisis RMN 1H en agua deuterizada: un 10% de injerto

### **Ejemplo 1: Puesta en evidencia del efecto tensor de los polímeros 1 y 2**

Se han preparado las composiciones siguientes:

Composición 1: solución acuosa al 5% en peso MA de ácido hialurónico (Hyacare® 50 de Evonik)

Composición 2: solución acuosa al 5% en peso MA del polímero 1

Composición 3: solución acuosa al 5% en peso MA del polímero 2

Composición REF: composición acuosa de Hybridur® 875 polymer dispersion de Air Products (dispersión acuosa al 40% en peso de partículas de una red interpenetrada de polímeros poliuretano y acrílico) al 7% MA.

Se ha comparado *in vitro* el poder tensor de los polímeros 1 y 2 con respecto a un polímero tensor de referencia: Hybridur® 875 polymer dispersion de Air Products (dispersión acuosa al 40% en peso de partículas de una red interpenetrada de polímeros poliuretano y acrílico) y también con respecto a un ácido hialurónico (Hyacare® 50 de Evonik).

El efecto tensor se mide mediante un ensayo *in vitro* de retracción. Este ensayo consiste en cuantificar *in vitro* el poder tensor de un material depositado sobre un sustrato de elastómero (Kimtech nitrile referencia 90627 de Kimberly Clark) que tiene un módulo del orden de 20 MPa y un grosor de 100 µm.

Se han depositado 26 µl de cada composición de polímero sobre una probeta rectangular (9x40mm) de elastómero. Algunas de las probetas tratadas se irradiaron durante un minuto con un aparato simulador de Sol ORIEL de la compañía ORIEL-LOT.

Después de 3 horas de secado a 22±3°C y 40±10% de humedad relativa, el efecto tensor ejercido por el polímero depositado sobre la probeta está directamente relacionado con la disminución del ancho en el centro de la probeta. El efecto tensor (ET1) puede entonces cuantificarse de la manera siguiente:

$$\text{Efecto tensor (ET1) en \%} = (L_0 - L_1 / L_0) \times 100$$

$L_0$  = ancho inicial 9 mm

y  $L_1$  = ancho después de 3 horas de secado

Se ha evaluado después la remanencia al sudor sintético del efecto tensor observado. Los depósitos se aclararon proyectando sobre la cinta a una distancia de 5 cm 10 µl de una solución acuosa 0,9M de NaCl (sudor sintético).

Los depósitos se secaron durante 3 horas a 22±3°C y 40±10% de humedad relativa, y después se ha medido de nuevo el efecto tensor después del lavado (ET2) midiendo el ancho L2 de la probeta.

Efecto tensor (ET2) en % =  $(L_0 - L_2 / L_0) \times 100$

con L2 = ancho de la probeta después del aclarado y 3 horas de secado.

Se han obtenido los resultados siguientes:

Ejemplo	Composición	Polímero	Irradiada (sí/no)	Efecto tensor (ET1) (antes del lavado)	Efecto tensor (ET2) (después del lavado)
A	1	ácido hialurónico	No	33%	11%
B	2	Polímero 1	No	66%	33%
C	2	Polímero 1	Sí	66%	66%
D	3	Polímero2	No	55%	22%
E	3	Polímero 2	Sí	55%	55%
F	REF	Hybridur® 875 polymer dispersion	No	55%	22%

Los resultados obtenidos muestran que el polímero del ejemplo 1 así como el del ejemplo 2 según la invención, después de la irradiación del depósito (ejemplos C y E) permiten obtener un buen efecto tensor antes y después del lavado. El efecto tensor obtenido presenta por lo tanto una buena remanencia al sudor.

**Ejemplo 4:**

Se prepara un gel anti-arrugas que tiene la composición siguiente:

- polímero del ejemplo de síntesis 1 2 g
- hidroxietilcelulosa (NATROSOL® 250 HHR CS de Ashland) 0,3 g
- Conservantes cs
- Agua csp 100 g

La composición obtenida se aplica sobre la cara y después se irradia la superficie de la piel tratada con una luz blanca (Lámpara Lite-Pad de la compañía Reicorp) durante 5 minutos. El tratamiento aplicado permite alisar eficazmente las arrugas.

**Ejemplo 5:**

Se prepara un gel antiarrugas que tiene la composición siguiente:

- polímero del ejemplo 2 1 g
- hidroxietilcelulosa (NATROSOL® 250 HHR CS de Ashland) 0,3 g
- Conservantes cs
- Agua csp 100 g

La composición obtenida se aplica sobre la cara después se irradia la superficie de la piel tratada con una luz blanca (lámpara Lite-Pad de la compañía Reicorp) durante 15 minutos. El tratamiento aplicado permite alisar eficazmente las arrugas.

**Ejemplo 6: Puesta en evidencia del efecto tensor del polímero 3**

Se ha evaluado el poder tensor del polímero 3 según el protocolo descrito en el ejemplo 1

Composición 4: solución acuosa al 2% en peso MA del polímero 3

Se han obtenido los resultados siguientes:

Ejemplo	Composición	Polímero	Irradiado (sí/no)	Efecto tensor (ET1) (antes del lavado)	Efecto tensor (ET2) (después del lavado)
G	4	Polímero 3	No	55%	22%
H	4	Polímero 3	Sí	55%	55%
F	REF	Hybridur® 875 polymer dispersion	No	55%	22%

Los resultados obtenidos muestran que el polímero del ejemplo 3 después de la irradiación del depósito (ejemplo H) permite obtener un buen efecto tensor antes y después del lavado. El efecto tensor obtenido presenta por lo tanto una buena remanencia al sudor.

5

**Ejemplo 7:**

Se prepara un gel antiarrugas que tiene la composición siguiente:

- polímero del ejemplo 3		1 g
- hidroxietilcelulosa (NATROSOL® 250 HHR CS de Ashland)		0,3 g
- Conservantes	cs	
- Agua	csp	100 g

10

La composición obtenida se aplica sobre la cara y después se irradia la superficie de la piel tratada con una luz blanca (lámpara Lite-Pad de la compañía Reicorp) durante 15 minutos. El tratamiento aplicado permite alisar eficazmente las arrugas.

## REIVINDICACIONES

1. Polímero polisacárido injertado con grupos fotoactivos de tipo azida o diazirina de fórmula (I):



en la que PS designa el esqueleto de base del polisacárido que lleva los grupos hidroxilo;

10 L es un grupo divalente hidrocarbonado que comprende de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 10 átomos de carbono, lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado y que puede interrumpirse por uno o varios heteroátomos no adyacentes seleccionados entre el azufre, el oxígeno o grupos -NH-, -COO-, -CONH-, -O-CO-NH-, -NH-CO-NH-, sustituyéndose dicho grupo divalente eventualmente por uno o varios grupos seleccionados entre los grupos hidroxilo, amina, tiol, ácido carboxílico, amida, ciano, acil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino;

15 X designa un grupo fotoactivo de tipo azida o diazirina

a designa la tasa de grupo OH sustituido por el grupo fotoactivo

b designa la tasa de grupo OH libres no sustituido

20 estando a comprendido entre 0,02 y 0,5; estando b comprendido entre 0,5 y 0,98;

a + b = 1;

25 con la excepción de los compuestos (I) para los cuales:

PS es el dextrano y -L-X = -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-N<sub>3</sub>

30 PS es el ácido hialurónico y -L-X = -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N<sub>3</sub>

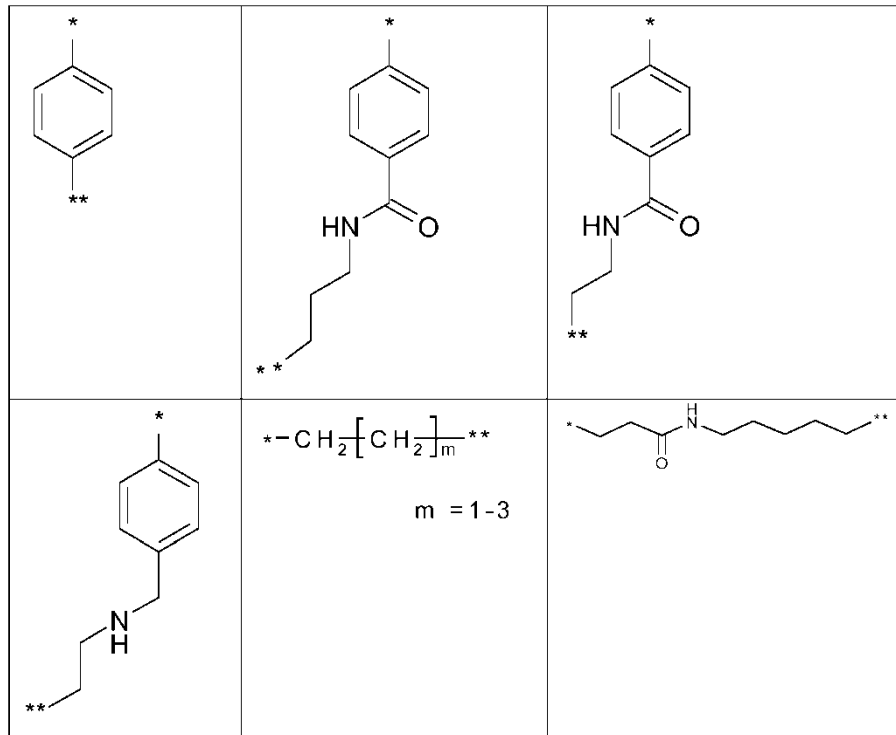
2. Polímero según la reivindicación anterior, caracterizado por que el polisacárido comprende una o varias unidades de base seleccionadas entre el ácido urónico, el ácido glucurónico, el ácido manurónico y preferentemente el ácido urónico.

35 3. Polímero según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el polisacárido se selecciona entre el ácido hialurónico, la condroitina, el condroitín sulfato, el ácido alginico, la heparina, la heparina sulfato, la goma xantana, el dextrano y la celulosa.

40 4. Polímero según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el polisacárido es el ácido hialurónico o el ácido alginico, y preferentemente el ácido hialurónico.

45 5. Polímero según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que a está comprendido entre 0,02 y 0,4 y b está comprendido entre 0,6 y 0,98, preferentemente, a está comprendido entre 0,02 y 0,3 y b está comprendido entre 0,7 y 0,98, preferiblemente a está comprendido entre 0,04 y 0,2 y b está comprendido entre 0,8 y 0,96, más preferiblemente a está comprendido entre 0,04 y 0,15; y b está comprendido entre 0,85 y 0,96.

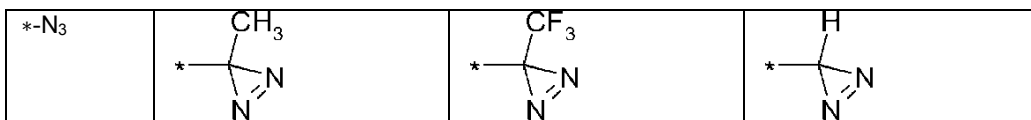
6. Polímero según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que L se selecciona entre los grupos siguientes:



\* representa el enlace con el grupo fotoactivo X

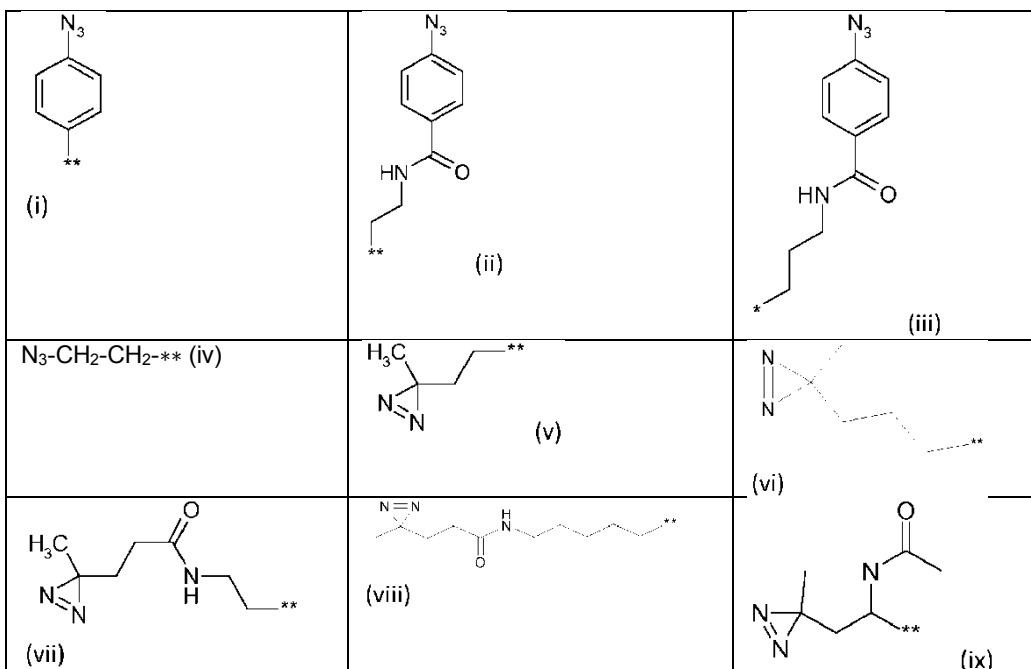
\*\* representa el enlace con el grupo éster unido al polímero S (grupo PS-O-CO-)

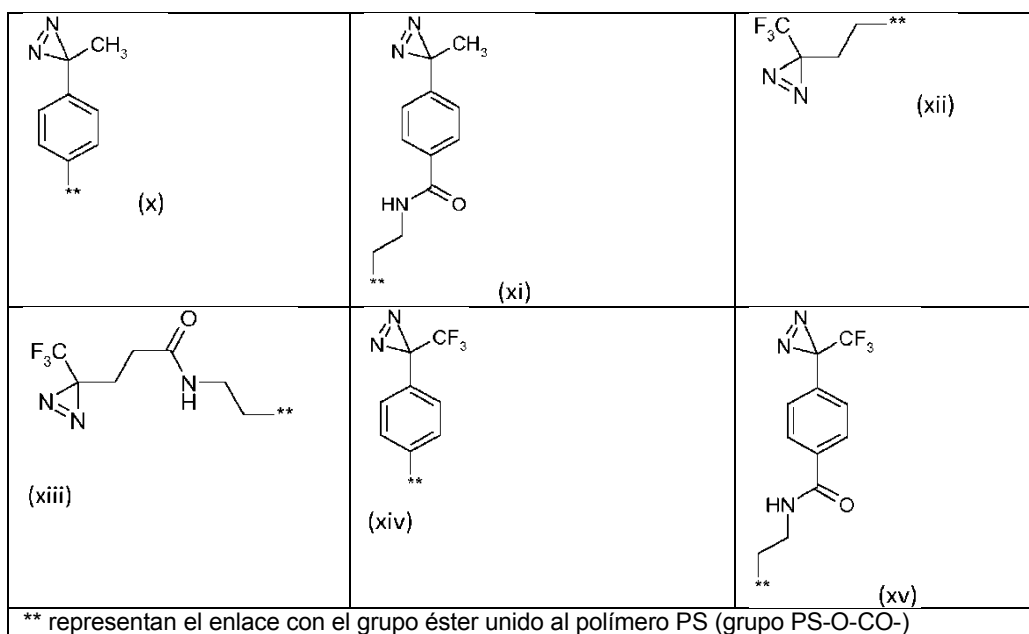
- 5 7. Polímero según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el grupo fotoactivo X se puede seleccionar entre los grupos siguientes:



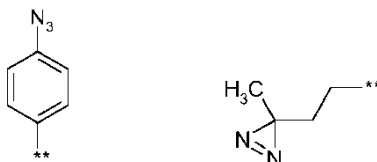
8. Polímero según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el grupo X-L- se selecciona entre:

10

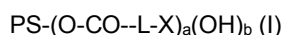




y preferentemente seleccionado entre:



- 5 9. Polímero según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que tiene un peso molecular medio en peso que va de 5000 a 1 000 000 Daltons, preferentemente que va de 10000 a 500 000 Daltons, preferiblemente que va de 15000 a 350 000 Daltons.
- 10 10. Composición que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, un polisacárido injertado (I) según una de las reivindicaciones anteriores.
- 15 11. Composición según la reivindicación anterior, caracterizado por que el polisacárido injertado (I) está presente en una cantidad que va del 0,1 al 10% en peso, con respecto al peso total de la composición, preferentemente que va del 0,5% al 10% en peso, y preferiblemente que va del 1 al 8% en peso, y más preferiblemente que va del 1% al 6% en peso.
- 20 12. Composición según la reivindicación 10 u 11, caracterizada por que comprende un adyuvante cosmético seleccionado entre el agua, los emulsionantes, los conservantes, los secuestrantes, los perfumes, los espesantes, los aceites, las ceras y los polímeros filmógenos.
- 25 13. Composición según una de las reivindicaciones 10 a 12, caracterizada por que se presenta en forma de una emulsión H/E o de un gel acuoso.
- 30 14. Procedimiento cosmético de cuidado de la piel, más particularmente de la piel de la cara, en particular de la piel arrugada, que comprende:
- (i) una etapa que consiste en aplicar sobre la piel una composición que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, un polisacárido injertado (I),
- (ii) una etapa que consiste en exponer la piel tratada a una radiación luminosa, preferentemente durante al menos 5 segundos,
- siendo el polímero injertado (I) un polímero polisacárido injertado con grupos fotoactivos de tipo azida o diazirina de fórmula:



en la que PS designa el esqueleto de base del polisacárido que lleva los grupos hidroxilo;



5 L es un grupo divalente hidrocarbonado que comprende de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 10 átomos de carbono, lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado y que puede interrumpirse por uno o varios heteroátomos no adyacentes seleccionados entre el azufre, el oxígeno o grupos -NH-, -COO-, -CONH-, -O-CO-NH-, -NH-CO-NH-, sustituyéndose dicho grupo divalente eventualmente por uno o varios grupos seleccionados entre los grupos hidroxilo, amina, tiol, ácido carboxílico, amida, ciano, acil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino;

X designa un grupo fotoactivo de tipo azida o diazirina

10 a designa la tasa de grupo OH sustituido por el grupo fotoactivo

b designa la tasa de grupo OH libre no sustituido

15 estando a comprendido entre 0,02 y 0,5; estando b comprendido entre 0,5 y 0,98;

a + b = 1.

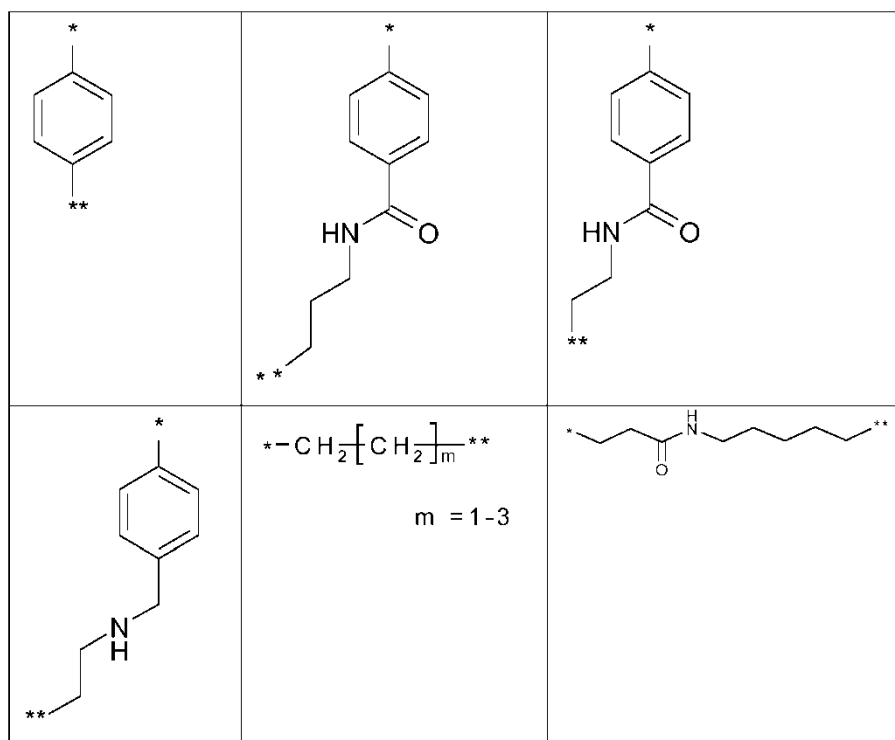
20 15. Procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado por que el polisacárido comprende una o varias unidades de base seleccionadas entre el ácido urónico, el ácido glucurónico, el ácido manurónico y preferentemente el ácido urónico.

25 16. Procedimiento según una de las reivindicaciones 14 o 15, caracterizado por que el polisacárido se selecciona entre el ácido hialurónico, la condroitina, el condroitín sulfato, el ácido algínico, la heparina, la heparina sulfato, la goma xantana, el dextrano, la celulosa.

30 17. Procedimiento según una de las reivindicaciones 14 a 16, caracterizado por que el polisacárido es el ácido hialurónico o el ácido algínico, y preferentemente el ácido hialurónico.

35 18. Procedimiento según una de las reivindicaciones 14 a 17, caracterizado por que a está comprendido entre 0,02 y 0,4 y b está comprendido entre 0,6 y 0,98, preferentemente, a está comprendido entre 0,02 y 0,3 y b está comprendido entre 0,7 y 0,98, preferiblemente a está comprendido entre 0,04 y 0,2 y b está comprendido entre 0,8 y 0,96, más preferiblemente a está comprendido entre 0,04 y 0,15; y b está comprendido entre 0,85 y 0,96.

19. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que L se selecciona entre los grupos siguientes:

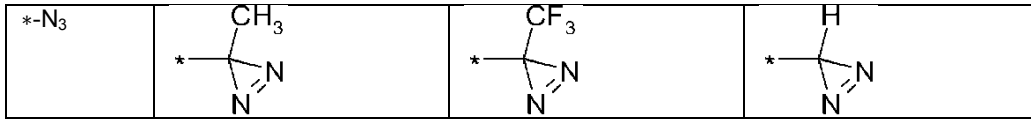


\* representa el enlace con el grupo fotoactivo X

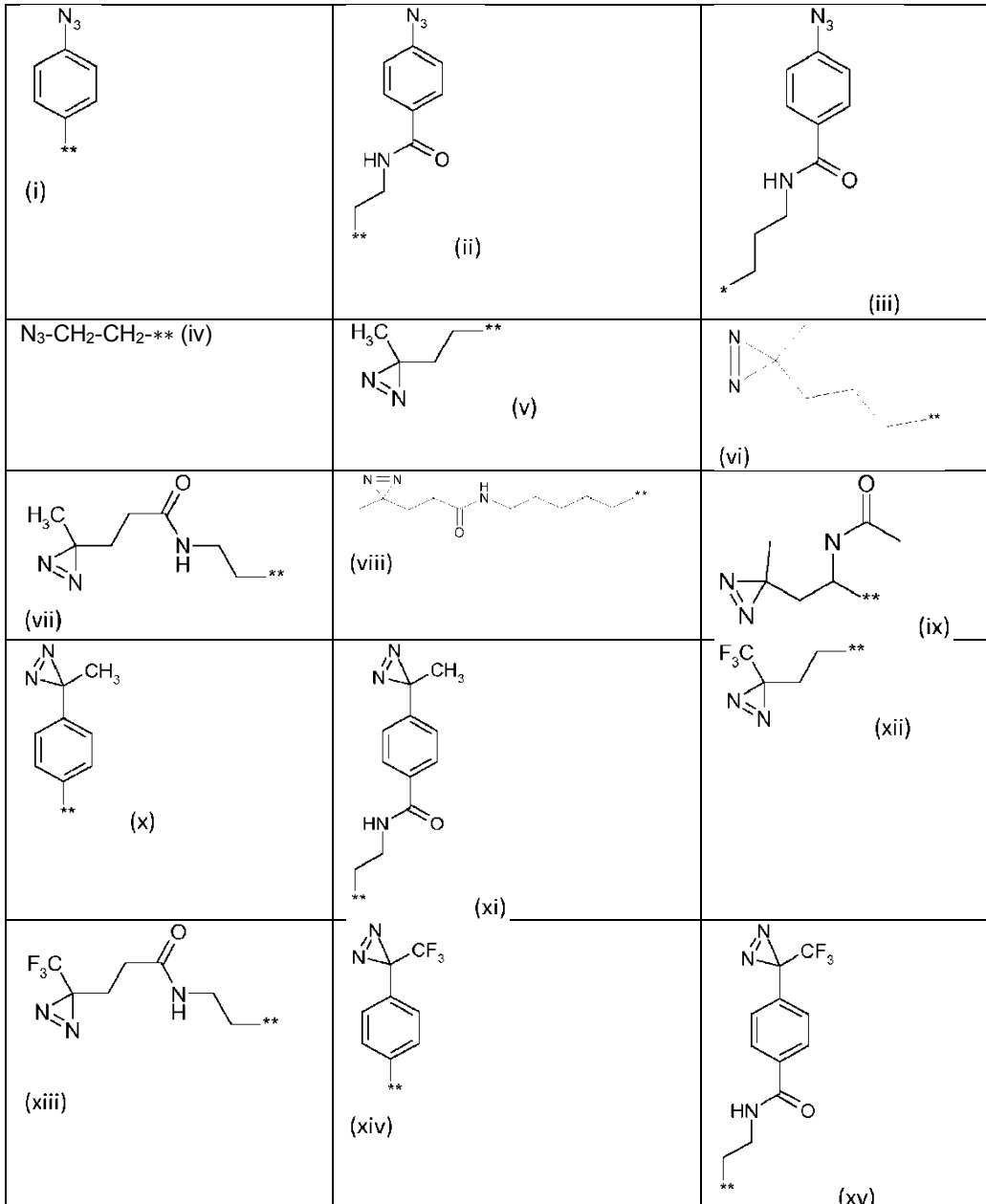
\*\* representa el enlace con el grupo éster unido al polímero S (grupo PS-O-CO-)

40

20. Procedimiento según una de las reivindicaciones 14 a 19, caracterizado por que el grupo fotoactivo X se puede seleccionar entre los grupos siguientes:

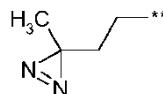
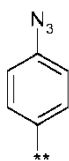


5 21. Procedimiento según una de las reivindicaciones 14 a 20, caracterizado por que le grupo X-L- se selecciona entre:



\*\* representa el enlace con el grupo éster unido al polímero PS (grupo PS-O-CO-)

y preferentemente se selecciona entre:



- 5 22. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 21, caracterizado por que tiene un peso molecular medio en peso que va de 5000 a 1 000 000 Daltons, preferentemente que va de 10000 a 500 000 Daltons, preferiblemente que va de 15000 a 350 000 Daltons.
- 10 23. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 21, caracterizado por que el polisacárido injertado (I) está presente en una cantidad que va del 0,1 al 10% en peso, con respecto al peso total de la composición, preferentemente que va del 0,5% al 10% en peso, y preferiblemente que va del 1 al 8% en peso, y más preferiblemente que va del 1% al 6% en peso.
- 15 24. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 23, en el que la etapa que consiste en aplicar una radiación luminosa se efectúa después o al mismo tiempo (simultáneamente) que la etapa que consiste en aplicar la composición cosmética que comprende el polisacárido injertado (I).
- 20 25. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 23, en el que la etapa (ii) que consiste en aplicar una radiación luminosa se efectúa después de la etapa (i) que consiste en aplicar la composición cosmética que comprende el polisacárido injertado (I).
- 25 26. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 25, caracterizado por que la irradiación luminosa es la luz natural o la luz artificial de longitud de onda comprendido entre 360 y 600 nm.
27. Procedimiento según una de las reivindicaciones 14 a 25, en el que la irradiación luminosa tiene una fuente seleccionada entre las lámparas de arco tales como las lámparas de xenón y las lámparas de mercurio; las lámparas de fluorescencia; las lámparas de incandescencia tales como los halógenos, los LEDs y los láseres.
- 30 28. Procedimiento según una de las reivindicaciones 14 a 27, en el que la duración de exposición a la irradiación luminosa es de al menos 5 segundos, preferentemente esta duración puede ir de 10 segundos a 15 minutos, en particular entre 15 segundos y 10 minutos, aún mejor entre 20 segundos y 5 minutos.
29. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 28, caracterizado por que se destina a atenuar las arrugas.