

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 705 495**

51 Int. Cl.:

A61K 8/73	(2006.01)	A61Q 19/08	(2006.01)
A61K 8/02	(2006.01)		
A61K 8/34	(2006.01)		
A61K 8/362	(2006.01)		
A61K 8/365	(2006.01)		
A61K 9/70	(2006.01)		
A61K 47/36	(2006.01)		
A61Q 19/00	(2006.01)		
C08B 37/08	(2006.01)		
C08L 5/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.08.2013 PCT/JP2013/071003**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2014 WO14061332**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2013 E 13847345 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018 EP 2910238**

54 Título: **Lámina de gel de ácido hialurónico y procedimiento para producir la misma**

30 Prioridad:

17.10.2012 JP 2012242203

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

25.03.2019

73 Titular/es:

**COSMED PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
32 Kawanishi-cho Higashikujo Minami-ku
Kyoto-shi, Kyoto 601-8014, JP**

72 Inventor/es:

**YONETO, KUNIO;
HASEGAWA, JUNYA;
KONDOU, NAOKO;
QUAN, YING-SHU y
KAMIYAMA, FUMIO**

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 705 495 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

Lámina de gel de ácido hialurónico y procedimiento para producir la misma.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una lámina de gel de ácido hialurónico y a un procedimiento de fabricación de la misma.

10 Técnica anterior

El ácido hialurónico es un polisacárido polimérico lineal que se une de forma alternativa a β -D-N-acetilglucosamina y ácido β -D-glucurónico. El ácido hialurónico está distribuido en los tejidos conjuntivos de mamíferos, o se prepara de otro modo mediante aislamiento y extracción de la cresta y del cordón umbilical de pollo, etc., o mediante fermentación usando microorganismos tales como Streptococcus.

Además, puesto que el ácido hialurónico está contenido en el cuerpo humano, presenta una excelente biocompatibilidad, y muestra diversos efectos medicinales que incluyen principalmente una acción de retención de la humedad, está atrayendo la atención como material natural en los campos médico y cosmético. Además, el gel de ácido hialurónico es excelente en la manipulación, y es muy útil en los campos médico y cosmético.

Aunque el gel de ácido hialurónico se prepara habitualmente reticulando ácido hialurónico a través de modificación química (documentos 1 a 3 de patente), el ácido hialurónico reticulado químicamente modificado no es él mismo un ácido hialurónico natural. También, aunque se conocen procedimientos de fabricación para gel de ácido hialurónico usando ácidos (documentos 4 y 5 de patente), no son adecuados para fabricar gel de ácido hialurónico en una forma de una lámina de gel o similar que toma procesos complejos y se requiere para los campos médico y cosmético. Además, puesto que tal gel es muy poco soluble en agua, el ácido hialurónico no se disuelve, y de este modo es inadecuado como gel usado en el campo cosmético dirigido a acciones del ácido hialurónico sobre la piel para proporcionar humedad y tensión a la piel.

Recientemente, la eficacia científica de calentar la piel como una contramedida contra las arrugas es conocida y está atrayendo la atención. Como cosméticos para incrementar la temperatura de la piel, ya se conocen cosméticos que generan calor mezclando un alcohol polihidroxilado, tal como glicerina, con agua, para proporcionar efectos hipertérmicos (documentos 6 y 7 de patente). Sin embargo, estos cosméticos se han de calentar mezclando una preparación que contiene el alcohol polihidroxilado con una preparación que contiene agua, y después se han de aplicar a la piel en uso, y de este modo la manipulación es complicada.

También se conoce un cosmético que hace que la piel absorba CO_2 gaseoso para mejorar el torrente sanguíneo (documento 8 de patente). Sin embargo, el uso de este cosmético también es complicado debido a que el cosmético debe aplicarse a la cara mientras que el CO_2 gaseoso se genera mezclando una preparación que contiene carbonato con una preparación que contiene componentes ácidos durante el uso.

Documentos de la técnica anterior**45 Documentos de patente**

[Documento 1 de patente] JP-3094074A
 [Documento 2 de patente] JP-H08143604A
 [Documento 3 de patente] WO2006/051950
 [Documento 4 de patente] JP-H0558881A
 [Documento 5 de patente] WO2001/57093
 [Documento 6 de patente] JP-2002338423A
 [Documento 7 de patente] JP-2006306843A
 [Documento 8 de patente] JP-2002338423A

55 Sumario de la invención**Problema técnico**

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un cosmético que comprende gel de ácido hialurónico que resuelve los problemas convencionales mencionados anteriormente, se prepara mediante un procedimiento simple, tiene flexibilidad, elasticidad y resistencia a la tracción requeridas para cosméticos al explotar las excelentes propiedades originales del ácido hialurónico, se ajusta suficientemente a la superficie de la piel, y se adhiere fuertemente a la piel para proporcionar sobre la piel efectos ricos en humedad. Además, otro objetivo es proporcionar un cosmético caracterizado por que, cuando el cosmético de gel de ácido hialurónico se aplica a la piel y después la piel se masajea con agua, el gel se disuelve rápidamente, y el ácido hialurónico y los

ingredientes contenidos en el cosmético son absorbidos en la piel.

Además, otro objetivo de la presente invención es proporcionar un cosmético que se aplica a la piel y muestra efectos antiarrugas y efectos cosméticos elevados.

5

Solución al problema

La lámina de gel de ácido hialurónico según la presente invención, obtenida para resolver los problemas mencionados anteriormente, se caracteriza por contener ácido hialurónico, ácido policarboxílico o ácido oxcarbónico, y alcohol polihidroxilado, como se define en la reivindicación 1.

10

La lámina de gel de ácido hialurónico según la presente invención se disuelve rápidamente añadiendo una cantidad apropiada de agua o loción para la piel.

15

La razón de la rápida disolución es que el material se selecciona adecuadamente.

Las láminas de gel de ácido hialurónico que tienen las propiedades deseadas se pueden preparar fácilmente preparando una disolución acuosa que contiene ácido hialurónico, ácido policarboxílico o ácido oxcarbónico, y alcohol polihidroxilado, y secando su humedad.

20

Un contenido del ácido policarboxílico o ácido oxcarbónico es 10 a 100 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del ácido hialurónico. Un contenido del alcohol polihidroxilado es 100 a 8000 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del ácido hialurónico. Los componentes cosméticos valiosos pueden estar contenidos en los ingredientes.

25

El gel de ácido hialurónico se caracteriza por que, cuando el gel se pone en contacto con una gran cantidad de agua, la estructura del gel se rompe y el ácido hialurónico se disuelve. El gel de ácido hialurónico en la presente invención se hace reversiblemente gelatinoso y soluble. De este modo, aplicando el gel en estado gelatinoso a la piel, y masajeando después la piel con una cantidad apropiada de agua, el gel de ácido hialurónico se solubiliza, y el ácido hialurónico y los compuestos valiosos pueden ser absorbidos eficazmente en la piel.

30

De forma característica, cuando el gel de ácido hialurónico soluble en agua se aplica a la piel, una gran cantidad del alcohol polihidroxilado contenido en el gel se hidrata con agua para generar calor, y da una leve sensación tibia a la piel, y sana la piel.

35

El gel de ácido hialurónico se conforma en una forma de lámina adecuada como un cosmético, tal como una lámina de cara completa y una lámina para los ojos. Un grosor de la lámina es 30 μm a 1 mm. Cuando el grosor de la lámina es menor que 30 μm , su manipulación puede ser difícil debido a la baja resistencia de la lámina, y la sensación caliente en la aplicación a la piel se puede reducir. Cuando el grosor es 1 mm o más, la manipulación también puede ser difícil debido a su pesadez.

40

El gel de ácido hialurónico como cosmético se caracteriza por que, cuando el gel se pone en contacto con una gran cantidad de agua, la estructura del gel se rompe y el ácido hialurónico se disuelve. El gel de ácido hialurónico se puede hacer reversiblemente gelatinoso y soluble. De este modo, aplicando el gel en un estado gelatinoso a la piel, y masajeando entonces la piel con una cantidad apropiada de agua, el ácido hialurónico se solubiliza, y el ácido hialurónico y los componentes valiosos pueden ser absorbidos eficazmente en la piel.

45

En este momento, si la piel se masajea usando agua o loción para la piel que contiene componentes valiosos, la estructura del gel se rompe y se disuelve como un ácido hialurónico soluble en agua, a la vez que proporciona una sensación caliente. Cuando se usa agua o una loción para la piel que contiene una cantidad apropiada de carbonato, el carbonato se oxida a CO_2 gaseoso y se espuma sobre la piel, debido a que el gel de ácido hialurónico es ácido debido al ácido hialurónico y al alcohol polihidroxilado. Como carbonato, se puede usar carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, etc. De forma característica, el CO_2 gaseoso generado sobre la superficie de la piel se incorpora en la piel para potenciar el metabolismo de las células de la piel y la activación de la piel, de manera que se pueden incrementar adicionalmente los efectos cosméticos.

50

En la presente invención, el ácido hialurónico como materia prima puede ser aquel extraído de tejidos animales, o el producido por fermentación. Además, el ácido hialurónico puede ser una sal metálica tal como sal de sodio, sal de potasio, o similar.

60

En la presente invención, un peso molecular del ácido hialurónico como materia prima es de alrededor de 5×10^4 a alrededor de 5×10^6 daltons. Debe apreciarse que el peso molecular en la presente invención está representado por el peso molecular medio viscoso. En este intervalo, se pueden mezclar para uso dos tipos o más de ácidos hialurónicos que tienen diferentes pesos moleculares. Además, se pueden mezclar para uso un ácido hialurónico con un peso molecular dentro de este intervalo y un ácido hialurónico con un peso molecular

65

más pequeño que este intervalo. La velocidad de disolución del gel se puede acelerar añadiendo sustancias solubles en agua de bajo peso molecular, tal como un ácido hialurónico de bajo peso molecular (peso molecular: 2×10^4 o más pequeño), colágeno y acetilglucosamina.

5 Una cantidad del ácido hialurónico usada en la presente invención en el gel es preferentemente de 0,1% en peso a 50% en peso. Si la cantidad del ácido hialurónico en el gel es menor que 0,1% en peso, el gel se reblandece, y apenas se puede producir un gel que tenga una excelente elasticidad. Por otro lado, si la cantidad está más allá de 50% en peso, el gel se endurece, y el gel, que tiene una excelente elasticidad, apenas se puede producir, y la adhesividad a la piel puede ser mala.

10 El ácido policarboxílico usado en la presente invención no está particularmente limitado en tanto que incluya cualquier ácido policarboxílico que tenga en su molécula dos o más grupos ácido carboxílico. El ácido oxicarbónico no está particularmente limitado en tanto que incluya cualquier ácido oxicarbónico que tenga un grupo ácido carboxílico y un grupo hidroxilo en la molécula. Por ejemplo, se puede usar ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido oxálico, etc. De forma particular, son preferibles el ácido cítrico y el ácido láctico. Además, se pueden mezclar para uso dos tipos o más de ácidos policarboxílico o ácidos oxicarbónicos.

15 Una cantidad del ácido policarboxílico o ácido oxicarbónico es 10 partes en peso o más, más preferentemente 20 a 100 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso del ácido hialurónico. Cuando es menor que 10 partes en peso, el gel, que tiene excelente elasticidad, apenas se puede producir. Por otro lado, cuando es mayor que 100 partes en peso, la acidez del gel se incrementa innecesariamente, y el gel apenas se puede producir.

20 El alcohol polihidroxilado usado en la presente invención no está limitado, y puede incluir glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, 1,3-butilenglicol, dipropilenglicol, sorbitol, etc. Entre ellos, son particularmente preferibles la glicerina y el propilenglicol.

25 La cantidad del alcohol polihidroxilado es 100 partes en peso a 8000 partes en peso, con respecto a 100 partes en peso del ácido hialurónico. Si la cantidad del alcohol polihidroxilado es menor que 100 partes en peso, el gel, que tiene excelente elasticidad, apenas se puede producir. Por otro lado, si la cantidad está más allá de 8000 partes en peso, el gel se reblandece, y el gel, que tiene excelente elasticidad, apenas se puede producir.

30 En la presente invención, además, se puede incluir al menos uno o más compuestos seleccionados de un grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa, ácido poliacrílico y polietilenglicol. En este caso, la inclusión de los polímeros solubles en agua anteriores conduce a una mejora de la resistencia mecánica del gel de ácido hialurónico, y a un incremento de la viscosidad de la disolución acuosa, y de este modo es preferible para la estabilidad de la fabricación.

35 En la presente invención, una cantidad apropiada de agua puede estar contenida en el gel de ácido hialurónico, para ajustar la dureza, según se requiera.

40 En la lámina de gel de ácido hialurónico de la presente invención, los principios activos usados para productos cosméticos y medicinales se pueden mezclar hasta el grado en que no afecte los fines y los efectos de la presente invención. Particularmente, son ventajosos para la aplicación en cosméticos y cuasi fármacos. Los principios activos que se pueden componer pueden incluir, por ejemplo, componentes blanqueantes, componentes antiarrugas, componentes antiinflamatorios, componentes que promueven la circulación sanguínea, componentes antimicrobianos, componentes contra el prurito, diversas vitaminas y sus derivados, componentes antioxidantes, pigmentos, fragancias, etc.

45 Los componentes blanqueantes incluyen, pero no se limitan a, derivados de la vitamina C, tales como sal magnésica del éster de fosfato del ácido ascórbico, glucósido del ácido ascórbico y sal y derivado acílico del mismo, ácido etilascórbico y palmitato de ascorbilo, α -arbutina, β -arbutina, ácido kójico, extracto de placenta, cisteína, glutatión, ácido elágico, rucinol, ácido tranexámico, baicaleína, adenosina y su fosfato de sodio, astaxantina, ganoderma lucidum con forma de cuerno de ciervo, regaliz, lavanda, lempuyang, pimpinela menor, resveratrol, ganoderma lucidum, extractos de ellos, componentes contenidos en tintura o en ellos, etc., por ejemplo.

50 Los componentes hidratantes incluyen ácido láctico, urea, sorbitol, aminoácidos, acetilglucosamina, etc.

55 Los componentes antiarrugas incluyen, pero no se limitan a, retinoide tal como retinol, ácido retinoico, acetato de retinol y palmitato de retinol, α -hidroxiácido tal como ácido cítrico, ácido de frutas, ácido glicólico y ácido láctico, α -hidroxiácido colesterol, derivado de rutina, N-metilserina, elastina, colágeno, sericina, extracto de centella asiática, extracto de scutellaria baicalensis, etc.

60 Los componentes antiinflamatorios incluyen, pero no se limitan a, ácido glicirretínico, ácido glicirretínico 2K, alantoína, ácido épsilon-aminocaproico, azuleno, shikonina, ácido tranexámico, y Coptis japonica, regaliz, Terminalia, milenrama, raíz de diente, consuelda, aloe, rusco, castaño de indias, hoja de melocotón, hoja de

níspero, extractos de ellos, componentes contenidos en tintura o en ellos, etc., por ejemplo.

5 Los componentes que promueven la circulación sanguínea incluyen, pero no se limitan a, vitamina E, ácido nicotínico, amida del ácido nicotínico, nicotinato de bencilo, nicomol, cafeína, capsaicina, vainillilamida del ácido nonanoico, shogaol, gingerol, etc., por ejemplo.

10 Los componentes antimicrobianos incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos catiónicos tales como isopropil metilfenol, triclosán, triclocarbán, tricloro-hidroxifenol, halocarbono, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio, fotosensibilizador, óxido de cinc, óxido de titanio, quitina, quitosano, hinokiol, anís, etc., por ejemplo.

Los componentes contra el prurito incluyen, pero no se limitan a, hidroccloruro de difenhidramina, maleato de clorfeniramina, crotamitón, ácido glicirricínico, mentol, alcanfor, aceite de romero, capsaicina, vainillilamida del ácido nonanoico, dibucaína, etc., por ejemplo.

15 Las vitaminas, tal como vitamina soluble en aceite, incluyen, pero no se limitan a, aceite de vitamina A, aceite de hígado de bacalao, acetato de retinol, palmitato de retinol, retinol, deshidrorretinol, vitamina A₃, ácido retinoico, vitamina D, vitamina D₂ (ergocalciferol), vitamina D₃ (colecalfiferol), derivado de vitaminas, vitamina E (tocoferol), acetato de d1- α -tocoferol, d1- α -tocoferol, butirato de tocoferol, nicotinato de tocoferilo, éster bencilico del ácido nicotínico, vitamina E natural, vitamina K, vitamina U, etc., por ejemplo. Además, las vitaminas, tales como
20 vitaminas solubles en agua, incluyen vitamina B₁ (tiamina), vitamina B₂ (tetrabutirato de riboflavina), vitamina B₆ (éster de ácido graso, tal como dicaprilato de piridoxina y dipalmitato de piridoxina), vitamina B₁₂ (cobalamina), vitamina B₁₃, vitamina B₁₄, vitamina B₁₅ (ácido pangámico), ácido fólico, carnitina, ácido tióctico, alcohol pantotenílico, pantotenil etil éter, ácido pantoténico, ácido nicotínico, amida del ácido nicotínico, colina, inositol, vitamina C (ácido ascórbico), estearato de ascorbilo, pantotenato de ascorbilo, dipalmitato de ascorbilo, vitamina
25 H (biotina), vitamina P (hesperidina), Apprecier (APPS), etc.

30 Los componentes antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, polifenoles tales como antocianina, catequina, polifenol de té verde y polifenol de manzana, carotenoides tales como ácido ascórbico, ascorbato de sodio, sulfato-ascorbato de sodio, β -caroteno y astaxantina, β -dicetonas tales como tocoferoles, acetato de tocoferol, vitamina E natural, tocomonoenol, tocotrienol y curcumina, ligninas tales como sesamina y sesamolina, fenoles tales como eugenol, etc., por ejemplo.

35 Los componentes antialérgicos incluyen, pero no se limitan a, derivado del ácido glicirretínico, tal como ácido glicirretínico y ácido glicirretínico 2K, regaliz, chlorella, consuelda, corteza de mudán (peonía), Tilia cordata, Isodon japonicus, salvia, shiso, artemisa, extractos de ellos, componentes contenidos en tintura o en ellos, etc., por ejemplo.

40 En la loción para la piel usada en la presente invención, los ingredientes usados para cosméticos y especialidades farmacéuticas se pueden mezclar hasta el grado en que no afecte a los fines y efectos de la presente invención. En particular, son ventajosos para la aplicación como cosméticos y cuasi fármacos. Los ingredientes formulables pueden incluir, por ejemplo, componentes blanqueantes, componentes antiarrugas, componentes antiinflamatorios, componentes que promueven la circulación sanguínea, componentes antimicrobianos, componentes contra el prurito, diversas vitaminas y sus derivados, componentes antioxidantes, pigmentos, fragancias, etc.
45

50 Para general CO₂ gaseoso añadiendo agua o loción para la piel a la lámina de gel de ácido hialurónico de la presente invención, es preferible que el agua o la loción para la piel se ajuste previamente a alrededor de pH 6,5 a 7,5 añadiendo un carbonato, tal como carbonato de sodio y bicarbonato de sodio. Cuando el agua o la loción para la piel se aplica sobre la lámina de gel de ácido hialurónico, y la piel se masajea, el carbonato reacciona con el ácido en la lámina de gel de ácido hialurónico para generar CO₂ gaseoso. Una concentración del carbonato usado en agua o en la loción para la piel es preferentemente 2 a 20%, más preferentemente 3 a 7%. Cuando es menor que 2%, apenas se genera CO₂ gaseoso, y cuando es 20% o mayor, el carbonato no reacciona completamente y permanece sobre la piel, y la textura de la piel empeora.

55 En la presente invención, el gel de ácido hialurónico está en forma de lámina.

60 En el procedimiento para fabricar la lámina de gel de ácido hialurónico como se define en la reivindicación 7, un ácido hialurónico, o ácido policarboxílico o ácido oxicarbónico y un alcohol polihidroxilado se disuelven uniformemente en agua, al menos una parte de la humedad se seca para que esté en la forma pretendida, y de ese modo se puede fabricar el gel de ácido hialurónico.

65 Además, el procedimiento de fabricación para el ácido hialurónico según la presente invención incluye una etapa de preparar una disolución acuosa en la que el ácido hialurónico, el ácido policarboxílico o ácido oxicarbónico y el alcohol polihidroxilado se disuelven uniformemente en agua, y una etapa para producir el gel de ácido hialurónico similar a una lámina aplicando la disolución acuosa sobre una película de manera que su grosor sea uniforme, y secándola.

Por ejemplo, las disoluciones acuosas respectivas, cada una de las cuales contiene el ácido hialurónico, el ácido policarboxílico o ácido oxicarbónico y el alcohol polihidroxilado, se agitan y homogeneizan mediante un agitador giratorio de tipo impulsora, para la preparación. La disolución acuosa preparada se aplica sobre una película de politereftalato de etileno, de manera que su grosor sea uniforme, y se seca mediante aire caliente para producir el gel de ácido hialurónico similar a una lámina transparente con un grosor uniforme. En uso real, es deseable que la lámina se corte y se use como un cosmético en forma de lámina circular, oval, con forma de coma, y con forma de cara.

10 **Efectos ventajosos de la invención**

Para la lámina de gel de ácido hialurónico de la presente invención, se aprovechan las propiedades excelentes originales del ácido hialurónico. El gel de ácido hialurónico que no está químicamente reticulado es soluble en agua, y es útil como un material usado particularmente para el campo cosmético. Cuando la lámina del gel se aplica sobre la piel, y la piel se masajea con una pequeña cantidad de agua o loción para la piel, el ácido hialurónico y los ingredientes penetran en la piel; e incluso cuando el gel se aclara subsiguientemente con una gran cantidad de agua, los efectos del ácido hialurónico y los ingredientes se mantienen para proporcionar una sensación de humedad y suavidad a la piel. Además, se proporciona una sensación de calor a la piel, de manera que la textura de la piel se hace agradable.

20 Cuando la piel se masajea con agua o con loción para la piel que contiene un carbonato, el ion carbonato se convierte en CO₂ gaseoso por los componentes ácidos en el gel de ácido hialurónico, y penetra en la piel. Incluso cuando el gel se aclara subsiguientemente con una gran cantidad de agua, los efectos del ácido hialurónico, los ingredientes y el CO₂ gaseoso se mantienen para proporcionar una sensación de humedad, suavidad y sensación esponjosa a la piel.

25 **Descripción de formas de realización**

30 En la presente memoria en adelante, la presente invención se explica haciendo referencia a los ejemplos, pero la presente invención no está originalmente limitada a los ejemplos.

(Fabricación de la lámina de gel de ácido hialurónico)

35 Las láminas de gel de ácido hialurónico en los ejemplos 1 a 29 y ejemplos 1 a 9 comparativos se produjeron según las relaciones de composición (relaciones en peso) descritas en la tabla 1 y tabla 2 a continuación. En la tabla 1 y tabla 2, los pesos moleculares del ácido hialurónico usado se describen debajo de las columnas del ácido hialurónico. Todos estos pesos moleculares son valores indicados en los productos adquiridos. H200 es un ácido hialurónico con un peso molecular de alrededor de 2,000,000 (HA-LQH, Kewpie Corporation), H80 es un ácido hialurónico con un peso molecular de alrededor de 800,000 (FCH-80, Kikkoman Biochemifa Company), H10 es un ácido hialurónico con un peso molecular de alrededor de 5 a 100,000 (FCH-SU, Kildcoman Biochemifa Company), H1 es un ácido hialurónico con un peso molecular de alrededor de 10,000 (Hyalo-Oligo, Kewpie Corporation), y H0.2 es un ácido hialurónico con un peso molecular de alrededor de 2,000 (Micro Hyaluronic Acid, Kikkoman Biochemifa Company).

45 Además, se usaron glicerol (glicerina concentrada, MIYOSHI OIL & FAT CO., LTD.), ácido cítrico (NACALAI TESQUE, INC.), derivado de vitamina C (Apprecier, SHOWA DENKO K.K.), tocoferol (NACALAI TESQUE, INC.), adenosina (NACALAI TESQUE, INC.), polietilenglicol (Polyethylene Glycol 400, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Para todos los otros componentes valiosos, se usaron los grados descritos en Japanese Standards of Cosmetic Ingredients.

50

Tabla 1

	Ácido hialurónico				Glicerina	Ácido					Componente valioso		Agua	
	2 millones	800,000	100,000	10,000		2000	Ácido cítrico	Ácido láctico	Ácido tartárico	Ácido clorhídrico	Ácido acético	Tocoferol		VC
1	1					1	0,2							197,8
2	1					5	0,2							193,8
3	1					20	0,2							178,8
4	1					40	0,2							158,8
5	1					60	0,2							138,8
6	1					80	0,2							118,8
7		2				20	0,4							177,6
8		2				60	0,4							137,6
9			10			20	4							166
10			10			60	4							126
11	0,5	0,5				40	0,2							158,8
12	0,5		0,5			40	0,2							158,8
13	1			0,1		40	0,2							158,7
14	0,5			0,5		40	0,2							158,8
15	1				0,1	40	0,2				0,1			158,6
16	0,5				0,5	40	0,2						0,1	158,7
17	0,5				0,5	40	0,2					0,1		158,7
18	1					40	0,1							158,9
19	1					40	0,2							158,8
20	1					40	0,5							158,5
21	1					40	1							158
22	1					40		0,5						158,5
23	1					40		0,1						158,9
1	1					0,5	0,2							198,3
2	1					150	0,2							48,8
3				20		20	8							152
4					20	20	8							152
5	1					40	0,05							158,9
6	1					40			0,1					158,9
7	1					40			1					158
8	1					40				0,1				158,9
9	1					40				1				158,9

Nota: VC: derivado de vitamina C

Tabla 2

	Ácido hialurónico		Alcohol polihidroxiado			Ácido cítrico	Agua				
	2 millones	800,000	100,000	10,000	2000			Glicerina	Propileno	Poliuretano	Butileno
24	1						20			0,2	178,8
25	1						40			0,2	158,8
26	1							10		0,2	188,8
27	1							20		0,2	178,8
28	1								10	0,2	188,8
29									20	0,2	178,8

Nota: Propileno: propilenglicol, Poliuretano: poliuretenglicol 400, Butileno: butilenglicol

Las disoluciones acuosas respectivas, cada una de las cuales contiene el ácido hialurónico, el alcohol polihidroxilado, y el ácido policarboxílico o ácido oxicarbónico, se agitaron y se homogeneizaron mediante un agitador giratorio de tipo impulsor, para la preparación. En los ejemplos 15 y 16, el tocóferol y la adenosina se disolvieron en una pequeña cantidad de etanol, y después se añadieron. La disolución acuosa preparada se aplicó sobre una película de politereftalato de etileno con un grosor de 26 µm (DIAFOIL #130-26: Mitsubishi Plastics, Inc.), de manera que el grosor fue uniforme, y se secó a 80°C mediante un horno de tipo Geer durante 30 minutos para obtener una lámina de gel de ácido hialurónico con un grosor de alrededor de 200 µm, o un material viscoso no gelatinizado.

(Comparación de propiedades entre las láminas de gel de ácido hialurónico producidas)

Las láminas de gel de ácido hialurónico producidas, obtenidas en los ejemplos 1 a 29 y en los ejemplos comparativos 1 a 9, se evaluaron desde los siguientes tres puntos de vista.

Los resultados de las evaluaciones se resumen en la tabla 3 a continuación.

1. Resultados de la observación para las propiedades

Se muestran los resultados de la observación para la flexibilidad, elasticidad y resistencia a la tracción, a simple vista, y sensación de tacto.

2. Resultados del ensayo para la adherencia a la piel

Se muestran los resultados del ensayo para la adherencia a la piel, en el que se aplicaron láminas de gel de ácido hialurónico (2 cm x 2 cm) en las partes interiores de los antebrazos de voluntarios humanos.

3. Ensayo de solubilidad

Se aplicaron láminas de gel de ácido hialurónico (2 cm x 2 cm) en los antebrazos de voluntarios humanos, sobre los cuales se gotearon 10 ml de agua, y la piel se masajeó sobre la lámina durante 3 minutos, y se observó la solubilidad del gel de ácido hialurónico.

Tabla 3

	Propiedad	Adherencia a la piel	Solubilidad	
Ejemplos	1	A	A	
	2	A	A	
	3	A	A	
	4	A	A	
	5	A	A	
	6	A	A	
	7	A	A	
	8	A	A	
	9	A	A	
	10	A	A	
	11	A	A	
	12	A	A	
	13	A	A	
	14	A	A	
	15	A	A	A*
	16	A	A	A*
	17	A	A	A*
	18	A	A	A
	19	A	A	A
	20	A	A	A
	21	A	A	A
	22	A	A	A
	23	A	A	A
	24	A	A	A
	25	A	A	A
	26	A	A	A
	27	A	A	A
	28	A	A	A

	29	A	A	A
Ejemplos comparativos	1	B	C	B
	2	D	Formación insuficiente de lámina	Imposible de ensayar
	3	D	Imposible formar lámina	Imposible de ensayar
	4	D	Imposible formar lámina	Imposible de ensayar
	5	D	Imposible formar lámina	Imposible de ensayar
	6	D	Imposible formar lámina	Imposible de ensayar
	7	D	Imposible formar lámina	Imposible de ensayar
	8	D	Imposible formar lámina	Imposible de ensayar
	9	D	Imposible formar lámina	Imposible de ensayar

Los símbolos respectivos en la tabla 3 significan los siguientes resultados.

- 5 En los resultados de la observación para las propiedades, A representa que la flexibilidad, elasticidad y resistencia a la tracción son suficientes, B representa que la flexibilidad y la elasticidad son insuficientes pero la resistencia a la tracción es suficiente, C representa que la flexibilidad y la elasticidad son suficientes pero la resistencia a la tracción es insuficiente, y D representa que es un líquido, y la flexibilidad, la elasticidad y la resistencia a la tracción son insuficientes.
- 10 En el ensayo de adherencia a la piel, A representa buena adherencia, B representa adherencia con desprendimiento parcial, y C representa ninguna adherencia, y además desprendimiento. Básicamente, los productos que muestran C y D en los resultados de la observación para las propiedades no fueron los objetos para este ensayo.
- 15 En el ensayo de solubilidad, A representa disolución completa, y B representa disolución parcial. A* representa disolución rápida en 30 segundos. Básicamente, los productos que muestran C y D en los resultados de la observación para las propiedades no fueron los objetos para este ensayo.

20 (Evaluación de los efectos hidratantes mediante un ensayo de aplicación para la lámina de gel de ácido hialurónico)

25 Se administraron las siguientes cuatro muestras de ensayo a los mismos sitios de los antebrazos de 5 voluntarios humanos dos veces en la mañana y en la noche durante un total de 7 días, y un día después de la terminación de la administración (8 días después del comienzo de la administración), se midieron sus contenidos de humedad de la piel usando Cutometer (MPA 580). Los resultados de la medida se indicaron como capacidades electrostáticas (unidad: u.a.). También, se midieron los contenidos de humedad de la piel antes de la administración, como controles. En la tabla 4 se resume el incremento de la capacidad electrostática (= incremento del contenido de humedad) en comparación con aquella antes de la administración. Los resultados se representan mediante una media y una desviación estándar (SD) de los resultados de los 5 sujetos.

Tabla 4

Ejemplos de ensayo	Muestras diana	Media y SD del incremento de la capacidad electrostática de la piel (unidad: u.a.)
1	Lámina de gel del ejemplo 4	42 ± 6
2	Lámina de gel del ejemplo 17	47 ± 5
3	Disolución del ejemplo 17	49 ± 8
4	Ejemplo 6 del documento WO01/57093	30 ± 6

35 Las muestras de ensayo y el procedimiento de administración fueron como sigue.

40 Ejemplo 1 de ensayo: La lámina de gel de ácido hialurónico (2 cm x 2 cm) en el ejemplo 4 se aplicó en el antebrazo durante 30 minutos, después la piel se masajeó mientras el gel se disolvió añadiendo alrededor de 10 ml de agua purificada sobre el gel poco a poco durante alrededor de 3 minutos, después se aclaró con agua purificada, y se secó de forma natural.

45 Ejemplo 2 de ensayo: La lámina de gel de ácido hialurónico (2 cm x 2 cm) en el ejemplo 17 se aplicó en el antebrazo durante 30 minutos, después la piel se masajeó mientras el gel se disolvió añadiendo alrededor de 10 ml de agua purificada sobre el gel poco a poco durante alrededor de 3 minutos, después se aclaró con agua purificada, y se secó de forma natural.

Ejemplo 3 de ensayo: Se aplicó sobre el antebrazo (2 cm x 2 cm) alrededor de 1 ml de la disolución acuosa antes de la preparación del gel en el ejemplo 17, y 30 minutos más tarde, la piel se masajeó durante alrededor de 3 minutos, después se aclaró con agua purificada, y se secó de forma natural.

Ejemplo 4 de ensayo: Según el procedimiento descrito en el ejemplo 6 del documento WO01/57093, la lámina de gel de ácido hialurónico (2 cm x 2 cm) preparada usando una disolución acuosa que contiene 0,5% de ácido hialurónico (HA-LQH: Kewpie Corporation) y 0,5% de ácido hialurónico (Hyaloligo: Kewpie Corporation) se aplicó sobre el antebrazo durante 30 minutos, después la piel se masajeó mientras se añaden alrededor de 10 ml de agua purificada sobre el gel poco a poco durante alrededor de 10 minutos, después se aclaró con agua purificada, y se secó de forma natural.

La lámina de gel de ácido hialurónico mostró un incremento significativo del contenido de humedad de la piel en comparación con el ejemplo 6 en el documento WO01/57093. Además, las láminas de gel de ácido hialurónico en los ejemplos 4 y 17 mostraron un incremento del contenido de humedad de la piel igual a aquel en la disolución acuosa antes de la preparación del gel en el ejemplo 17. Además, en la evaluación sensorial en los 5 voluntarios humanos, las láminas de gel de ácido hialurónico en los ejemplos 4 y 17 mostraron manipulabilidad y sensación de uso en su administración a la piel superior a aquellas de la disolución acuosa de ácido hialurónico en el ejemplo 17.

(Evaluación para la provisión de una sensación cálida y efectos generadores de CO₂ gaseoso mediante ensayo de aplicación de la lámina de gel de ácido hialurónico)

Las láminas de gel de ácido hialurónico en los ejemplos 30 a 36 se produjeron según las relaciones de composición (relación en peso) descritas en la tabla 5 a continuación. Las disoluciones acuosas de cada constituyente se agitaron y se homogeneizaron mediante un agitador giratorio de tipo impulsor, para la preparación. La disolución acuosa preparada se aplicó sobre una película de politereftalato de etileno con un grosor de 26 µm (DIAFOIL #130-26: Mitsubishi Plastics, Inc.) de manera que el grosor fue uniforme, y se secó a 80°C mediante un horno de tipo Geer durante 30 minutos para obtener una lámina de gel de ácido hialurónico con un grosor de aproximadamente 200 µm. Esta lámina de gel de ácido hialurónico se cortó para obtener una lámina circular de gel de ácido hialurónico con un diámetro de 20 cm, y se produjo una máscara facial que tiene orificios que corresponden a los ojos y a la boca.

También, las láminas de gel de ácido hialurónico en los ejemplos 10 y 11 comparativos se produjeron de forma similar según las relaciones de composición (relación en peso) descritas en la tabla 5. También, se produjeron de forma similar sus máscaras faciales. Los grosores de las películas para las láminas de gel de ácido hialurónico fueron 15 µm y 25 µm, respectivamente.

Tabla 5

	Ácido hialurónico		Alcohol polihidroxiado		Ácido		Componente valioso						Hidroxi	Agua	
	2 millones	2000	Glicerina	Poliétileno	Ácido láctico	Ácido cítrico	Colágeno	Acetilglucosamina	Trehalosa	Niacinamida	Glicirricina 2K	Adenosina			Scutellaria
Ejemplos	30	0,1	30	5	0,2	0,6	1	0	0	0,02	0,01	0,05	0,02	0	150
	31	0,1	40	0	0,2	0,8	2	0	0	0,02	0,01	0,05	0,02	0	150
	32	1	0,1	60	0	0	1	0	0	0,02	0,01	0,1	0,02	0,1	150
	33	1	0	50	0	0	0	1	0	0,02	0,01	0,05	0,02	0,1	150
	34	1	0,1	40	0	0,2	0,6	1	0	0,02	0,01	0,05	0,02	0	150
	35	1	0	40	2	0,2	0,8	2	0	0,02	0,01	0,05	0,02	0	150
Ejemplos comparativos	36	1	0,1	50	0	0,2	0,8	0	1	0,02	0,01	0,1	0,02	0	150
	10	1	0	50	0	0,2	0,6	0	1	0,02	0,01	0,05	0,02	0	150
	11	1	0,05	50	2	0,2	0,6	0	0	0,02	0,01	0,1	0,02	0	150

Nota: Polietileno: polietilenglicol 400, Scutellaria: extracto de Scutellaria baicalensis, Hidroxi: hidroxipropil-celulosa

ES 2 705 495 T3

La loción para la piel para el ensayo se produjo según las relaciones de composición (relación en peso) para los componentes descritos en la tabla 6 a continuación. Las disoluciones acuosas de cada constituyente se mezclaron mediante un agitador giratorio de tipo impulsor, para la preparación.

Tabla 6

Loción para la piel	Ácido hialurónico 2000	Acetilglucosamina	Extracto de Scutellaria baicalensis	Butilenglicol	Glicerina	Alcohol oleílico	POE (25)	Metilparabeno	Bicarbonato de sodio	Agua
A	0,01	1	0,01	6	4	0,1	0,5	0,05	1	85
B	0,01	1	0,01	6	4	0,1	0,5	0,05	0	85

Cada una de las máscaras faciales obtenidas se aplicó sobre la cara del voluntario colocada mirando hacia arriba, y se evaluó la presencia de una sensación cálida en el sitio de aplicación sobre la piel. Las temperaturas de la piel en el sitio de aplicación y en el sitio de no aplicación se midieron para calcular la diferencia de temperaturas entre ellas. Para la medida de la temperatura de la piel, se usó un termómetro digital (GT-07).

5

A continuación, se pulverizaron alrededor de 0,5 ml de loción para la piel para el ensayo a la superficie completa de la máscara facial mediante un pulverizador, y la piel se masajeó para evaluar la espumación del CO₂ gaseoso. En este ensayo, se usó loción A para la piel en los ejemplos 30 a 35 y ejemplos 10 y 11 comparativos, y la loción B para la piel se usó en el ejemplo 36.

10

Los resultados de la evaluación se resumen en la tabla 7 a continuación. La máscara facial se disolvió mediante masaje durante alrededor de 3 minutos, después se aclaró con agua purificada, y se secó de forma natural.

Tabla 7

15

		Facilidad de manipulación	Resultado del ensayo para sensación cálida de la piel	Resultado del ensayo para espumación del CO ₂ gaseoso
Ejemplos	30	Buena	La temperatura de la piel aumentó en 0,5°C durante más de 1 min	Espumación intensa
	31	Ídem	Ídem	Ídem
	32	Ídem	Ídem	Ídem
	33	Ídem	Ídem	Ídem
	34	Ídem	Ídem	Ídem
	35	Ídem	Ídem	Ídem
	36	Ídem	Ídem	Sin espumación
Ejemplos comparativos	10	Resistencia insuficiente de la lámina, difícil de manipular	La temperatura de la piel aumentó en 0,3°C o menos	Se generó una pequeña cantidad de espuma
	11	Ídem	Ídem	Ídem

REIVINDICACIONES

- 5 1. Lámina de gel de ácido hialurónico que contiene 100 partes en peso de un ácido hialurónico que presenta un peso molecular de desde 5×10^4 a 5×10^6 daltons, 10 a 100 partes en peso de ácido policarboxílico o ácido oxcarbónico, y 100 a 8000 partes en peso de alcohol polihidroxiado, y el grosor de la lámina se encuentra en un intervalo de $30 \mu\text{m}$ a 1 mm.
- 10 2. Lámina de gel de ácido hialurónico según la reivindicación 1, en la que 10 por ciento en peso o más de un ácido hialurónico cuyo peso molecular es 2×10^4 daltons o inferior está contenido además adicionalmente a 100 por ciento en peso de dicho ácido hialurónico que presenta un peso molecular de desde 5×10^4 a 5×10^6 daltons.
- 15 3. Lámina de gel de ácido hialurónico según la reivindicación 1 o 2, en la que el ácido policarboxílico o ácido oxcarbónico es por lo menos uno o más ácidos carboxílicos seleccionados de entre un grupo que consiste en ácido cítrico, ácido tartárico y ácido láctico.
- 20 4. Lámina de gel de ácido hialurónico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el alcohol polihidroxiado es la glicerina.
- 25 5. Lámina de gel de ácido hialurónico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que contiene además por lo menos uno o más compuestos seleccionados de entre un grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa, ácido poliacrílico y polietilenglicol.
- 30 6. Lámina de gel de ácido hialurónico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que contiene además unos principios activos utilizados para cosméticos y especialidades farmacéuticas.
7. Procedimiento para fabricar una lámina de gel de ácido hialurónico, que incluye una etapa de preparar una disolución acuosa disolviendo uniformemente 100 partes en peso de un ácido hialurónico que presenta un peso molecular de desde 5×10^4 a 5×10^6 daltons, 10 a 100 partes en peso de un ácido policarboxílico o ácido oxcarbónico, y 100 a 8000 partes en peso de un alcohol polihidroxiado en agua, y una etapa de producir el gel de ácido hialurónico similar a una lámina aplicando la disolución acuosa sobre una película de manera que su grosor sea uniforme, y secándola.