

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 720 272**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/73** (2006.01)

**A61Q 19/08** (2006.01)

**A61K 8/91** (2006.01)

**C08B 37/08** (2006.01)

**C08B 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.12.2015 PCT/EP2015/079224**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.06.2016 WO16096594**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2015 E 15807921 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2019 EP 3233041**

54 Título: **Proceso cosmético para atenuar arrugas**

30 Prioridad:

**16.12.2014 FR 1462485**

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

**19.07.2019**

73 Titular/es:

**L'OREAL (100.0%)**

**14 rue Royale**

**Paris, FR**

72 Inventor/es:

**GREAVES, ANDREW**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 720 272 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

Proceso cosmético para atenuar arrugas

5 La presente invención se refiere a un proceso para atenuar arrugas en la piel, usando una composición que comprende un polímero polisacárido que porta un grupo de ácido carboxílico injertado con un grupo fotoactivo particular y exposición de la piel tratada a la luz. La invención se refiere a polímeros polisacáridos novedosos que portan un grupo de ácido carboxílico injertado con un grupo fotoactivo particular.

10 Durante el proceso de envejecimiento, aparecen varios signos en la piel, que son muy característicos de este envejecimiento, resultando en particular en una modificación de la estructura y funciones de la piel. Los signos clínicos principales del envejecimiento de la piel son en particular la aparición de líneas finas y arrugas profundas, que aumentan con la edad.

15 Es práctica conocida tratar estos signos de envejecimiento usando composiciones cosméticas o dermatológicas que contienen agentes activos capaces de combatir el envejecimiento, tales como ácidos  $\alpha$ -hidroxi, ácidos  $\beta$ -hidroxi y retinoides. Estos agentes activos actúan sobre las arrugas eliminando las células de piel muerta y acelerando el proceso de renovación celular. Sin embargo, estos agentes activos tienen la desventaja de solo ser efectivos para el tratamiento de arrugas después de cierto tiempo de aplicación. Ahora, se busca cada vez más obtener un efecto inmediato de los agentes activos usados, resultando rápidamente en la suavización de las arrugas y líneas finas y en la desaparición de los signos de fatiga.

Los polímeros de ácido hialurónico injertados con grupos fotoactivos se describen en los documentos US 5 563 056, US 5 217 492 y US 5 002 582 para el tratamiento superficial.

20 El artículo por H.D. Woo et al., *Injectable Photoreactive Azidophenyl Hyaluronic Acid Hydrogels for Tissue Augmentation*, *Macromolecular Research*, Vol. 22, No. 5, páginas 494-499 (2014), describe hidrogeles de ácido hialurónico injertado con un grupo azidofenilo, que son útiles para rellenar arrugas mediante inyección en la piel.

25 Los inventores han descubierto que la aplicación tópica a la piel de un polímero polisacárido que porta un grupo ácido injertado con grupos foto-reactivos de tipo azida o diazirina, combinado con exposición de la piel tratada a radiación de luz, forma una película que especialmente tiene un efecto de tensión mejorado en la piel y por lo tanto hace posible atenuar rápidamente las arrugas en la piel. La película obtenida muestra buena resistencia al agua y al sudor. El efecto de tensión de la película en la piel también muestra buena resistencia al agua y por lo tanto buena persistencia con respecto al agua y también al sudor y sebo. El depósito de polímero obtenido después de la exposición a la luz también es resistente a estrés mecánico de la piel (generado por los movimientos de la piel).

30 Más específicamente, un objeto de la presente invención es un proceso, en particular un proceso cosmético, para cuidar de la piel, más particularmente piel facial, en particular piel con arrugas, que comprende:

(i) un paso que consiste en aplicar a la piel una composición, especialmente una composición cosmética, que comprende en un medio fisiológicamente aceptable, un polímero polisacárido que porta un grupo de ácido carboxílico injertado con grupos fotoactivos de tipo azida o diazirina de la fórmula (I) como se define a continuación;

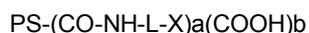
35 (ii) un paso que consiste en exponer la piel a radiación de luz, preferiblemente durante al menos 5 segundos. Este paso puede repetirse varias veces durante el día.

El proceso de acuerdo con la invención se pretende en particular para suavizar la piel facial y/o corporal humana y/o para disminuir o borrar los signos de envejecimiento de la piel, en particular para reducir o borrar las arrugas y/o líneas finas en la piel.

40 La expresión "agente de tensión" significa compuestos que son capaces de tener un efecto de tensión evidente, es decir, de suavizar la piel y rápidamente, o incluso inmediatamente, reducir las arrugas y las líneas finas o incluso hacerlas desaparecer.

El efecto de tensión puede caracterizarse por medio de una prueba de retracción in vitro como se describe en el Ejemplo 1.

45 El polímero polisacárido que porta un grupo de ácido carboxílico injertado con grupos fotoactivos de tipo azida o diazirina usados en el proceso de acuerdo con la invención corresponde a la fórmula (I) a continuación:



en la cual PS denota la estructura principal básica de un polisacárido que porta los grupos de ácido carboxílico;

50 L es un grupo en base a hidrocarburo divalente saturado o insaturado, ramificado o cíclico, lineal, que comprende de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 10 átomos de carbono, que puede ser interrumpido con uno o más heteroátomos no adyacentes elegidos a partir de azufre, oxígeno o un grupo -NH-, -COO-, -CONH-, -O-CO-NH-

o -NH-CO-NH-, siendo sustituido dicho grupo divalente posiblemente con uno o más grupos elegidos de grupos hidroxilo, amina, tiol, ácido carboxílico, amida y ciano;

X denota un grupo foto-reactivo de tipo azida o diazirina;

a denota el contenido de grupos COOH sustituidos con el grupo -NH-L-X;

5 b denota el contenido de grupos COOH libres no sustituidos;

estando a entre 0,01 y 0,8; estando b entre 0,2 y 0,99;

a + b = 1.

10 Por ejemplo, cuando a = b = 0,5, esto significa que la mitad de los grupos de ácido carboxílico del polisacárido están injertados con el grupo -NH-L-X y la otra mitad de los grupos de ácido carboxílico no están injertados, correspondiendo al polímero injertado de la fórmula

PS-(CO-NH-L-X)<sub>0,5</sub>(OH)<sub>0,5</sub>

Preferiblemente, a está entre 0,1 y 0,6; b está entre 0,4 y 0,9. Preferiblemente, a está entre 0,15 y 0,5; b está entre 0,5 y 0,85.

15 El polisacárido comprende, además de los grupos de ácido carboxílico, grupos hidroxilo y opcionalmente grupos adicionales tales como amino (-NH<sub>2</sub>) y aminoacetilo (-NHAc). Estos grupos hidroxilo y estos grupos adicionales forman parte de la estructura principal básica del polisacárido que porta los grupos de ácido carboxílico.

El polisacárido que porta un grupo de ácido carboxílico puede comprender una o más unidades elegidas de ácido urónico, ácido glucurónico y ácido manurónico, preferiblemente ácido urónico.

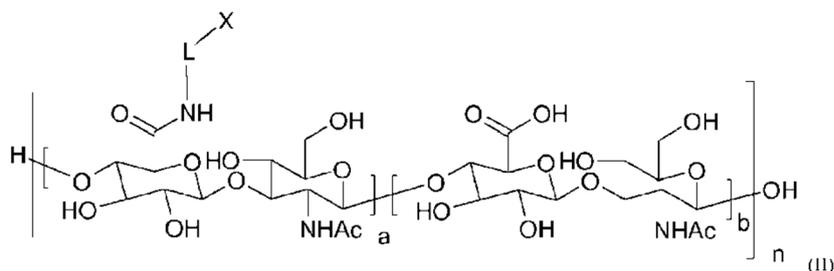
20 El polisacárido que porta un grupo de ácido carboxílico usado de acuerdo con la invención puede elegirse a partir de ácido hialurónico, condroitina, sulfato de condroitina, ácido alginico, heparina, sulfato de heparina y goma xantano.

Preferiblemente, el polisacárido que porta un grupo de ácido carboxílico es ácido hialurónico o ácido alginico, preferiblemente ácido hialurónico.

El ácido hialurónico es un glicosaminoglicano lineal compuesto por unidades de repetición de ácido D-glucurónico y de N-acetil-D-glucosamina ligadas entre sí a través de enlaces glicosídicos beta-1,4 y beta-1,3 alternantes.

25 De manera ventajosa, el polisacárido que porta un grupo de ácido carboxílico injertado tiene un peso molecular promedio en peso que varía de 5000 a 1000000 daltones, preferiblemente que varía de 10000 a 500000 daltones e incluso más preferiblemente que varía de 15000 a 350000 daltones. El peso molecular puede determinarse en particular mediante cromatografía líquida, siendo el eluyente cloruro de sodio 0,1 M y 330 mg/l de azida de sodio en agua, con dextrano como estándar, y un refractómetro Wyatt Optilab T-Rex y detectores de dispersión de la luz  
30 Wyatt Dawn-Heleos II.

Preferiblemente, el polisacárido que porta un grupo de ácido carboxílico injertado es un ácido hialurónico injertado que comprende unidades injertadas de la fórmula (II) a continuación:



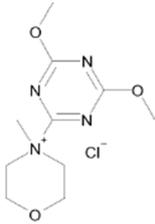
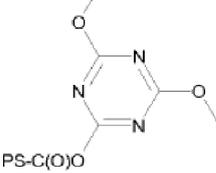
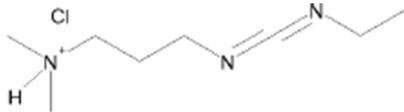
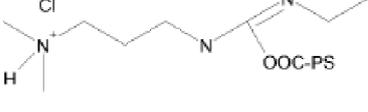
en la cual L, X, a y b tienen los significados descritos previamente,

35 siendo n especialmente tal que el polímero injertado tiene un peso molecular como se definió previamente.

Preferiblemente, el grupo L se elige de los siguientes grupos:



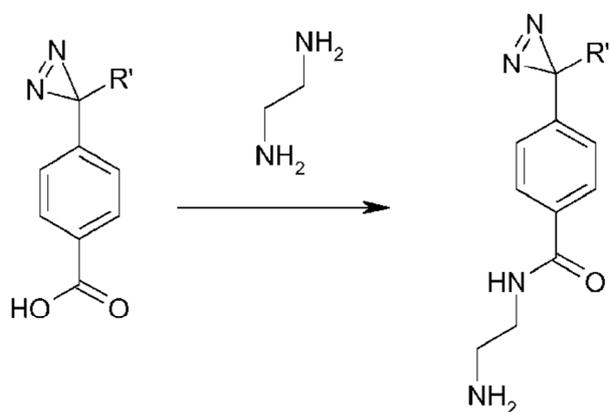


Activador	Compuesto (B) con 100% de injerto
 <p data-bbox="204 577 694 633">cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio</p>	 <p data-bbox="829 481 917 504">PS-C(O)O</p>
 <p data-bbox="204 835 550 891">clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida</p>	 <p data-bbox="1077 723 1165 745">OOC-PS</p>

El compuesto B reacciona entonces con el compuesto X-L-NH<sub>2</sub> para formar el producto de la fórmula (I).

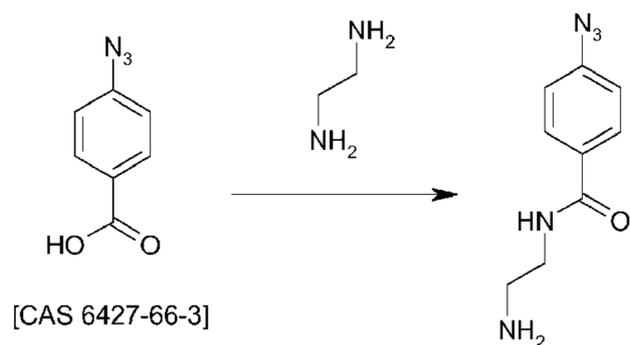
Ciertos compuestos X-L-NH<sub>2</sub> están disponibles, tal como los compuestos que portan un grupo X-L-(i) [CAS: 6427-66-3] y (v) [CAS: 87156-40-9].

- 5 Los compuestos X-L-NH<sub>2</sub> que contienen los grupos (iii) y (iv) pueden prepararse de acuerdo con el esquema de reacción a continuación. Esta reacción es conocida para los expertos en la técnica y se describe en el artículo *Heterocycles*, 35 (2), 997-1004, 1993.

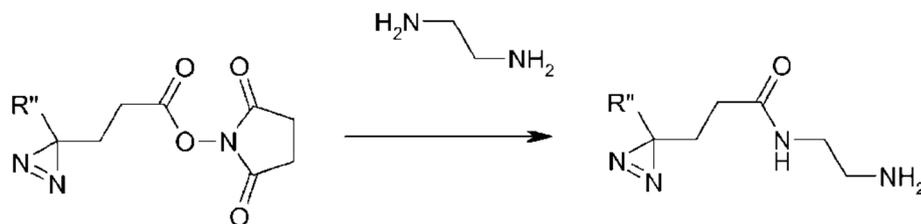


R' que representa un grupo metilo o trifluorometilo.

- 10 De manera similar, el compuesto X-L-NH<sub>2</sub> que contiene el grupo (ii) puede prepararse de acuerdo con el esquema de reacción a continuación usando ácido 4-azidobenzoico [CAS 6427-66-3].



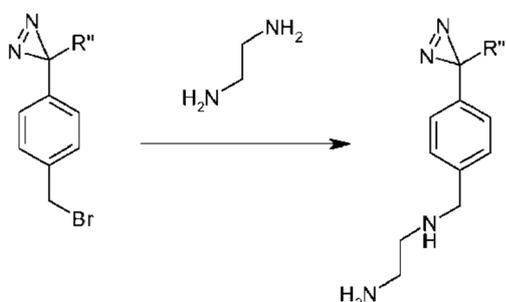
De manera similar, los compuestos X-L-NH<sub>2</sub> que contienen los grupos (vii) y (viii) pueden prepararse de acuerdo con el esquema de reacción a continuación, estando los reactivos disponibles en el mercado (comercializados por la compañía Fischer Scientific).



5 R'' que representa un grupo metilo o trifluorometilo.

Los compuestos X-L-NH<sub>2</sub> que contienen los grupos (vi) y (ix) pueden prepararse de acuerdo con el esquema de reacción a continuación, que consiste en reemplazar un halógeno con una amina primaria. Esta reacción es conocida para los expertos en la técnica y se describe en numerosas publicaciones, por ejemplo, en March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, ISBN-13: 978-0470462591. Los reactivos están disponibles en el mercado (comercializados por la compañía Sigma Aldrich).

10



De manera ventajosa, el polímero polisacárido que porta un grupo de ácido carboxílico injertado tiene un grado de injerto con grupos fotoactivos que varía de 1% a 80%, preferiblemente que varía de 10% a 60%, y preferiblemente que varía de 15% a 50%. El grado de injerto corresponde al porcentaje molar de los grupos COOH del polisacárido que están injertados con un grupo fotoactivo -NH-L-X.

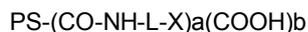
15

A modo de ejemplo, un grado de injerto de 50% corresponde a la mitad de los grupos COOH del polisacárido injertado con un grupo fotoactivo -NH-L-X.

Los polímeros injertados (I) que comprenden un grupo aziridina son compuestos novedosos.

20

Un objeto de la invención es, por lo tanto, también los compuestos de la fórmula (I) descritos previamente y en particular los de la fórmula (I') a continuación:



en la cual PS denota la estructura principal básica del polisacárido que porta los grupos de ácido carboxílico;

25

L es un grupo en base a hidrocarburo divalente saturado o insaturado, ramificado o cíclico, lineal, que comprende de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 10 átomos de carbono, que puede ser interrumpido con uno o más heteroátomos no adyacentes elegidos a partir de azufre, oxígeno o un grupo -NH-, -COO-, -O-CO-NH- o -NH-CO-NH-, siendo sustituido dicho grupo divalente posiblemente con uno o más grupos elegidos de grupos hidroxilo, amina, tiol, ácido carboxílico, amida y ciano;

X denota un grupo fotoactivo de tipo diazirina

a denota el contenido de grupos COOH sustituidos con el grupo -NH-L-X

30

b denota el contenido de grupos COOH libres no sustituidos

estando a entre 0,01 y 0,8; estando b entre 0,2 y 0,99

$a + b = 1$ .

Los significados preferidos divulgados previamente para los compuestos (I) también se aplican a los compuestos (I').

35

Un objeto de la invención es también una composición que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, un polisacárido injertado (I') como se definió previamente.

- 5 La composición usada de acuerdo con la invención es adecuada en general para la aplicación tópica a la piel y, por lo tanto, comprende en general un medio fisiológicamente aceptable, es decir un medio que es compatible con la piel y/o sus integumentos. Es preferiblemente un medio cosméticamente aceptable, es decir un medio que tiene un color, olor y sensación agradable y que no provoca ninguna incomodidad inaceptable (picazón, tensión o enrojecimiento) responsable de desalentar al consumidor de usar esta composición.
- 10 El polisacárido injertado (I) o (I') puede estar presente en la composición de acuerdo con la invención en un contenido que varía de 0,1% a 10% en peso, especialmente que varía de 0,3% a 10% en peso, preferiblemente que varía de 0,5% a 10% en peso, preferiblemente que varía de 1% a 8% en peso y más preferiblemente que varía de 1% a 6% en peso. En particular, la composición comprende preferiblemente al menos 3% en peso de polisacárido injertado (I) o (I').
- 15 La composición de acuerdo con la invención puede estar en cualquier forma galénica usada convencionalmente para una aplicación tópica y especialmente en la forma de dispersiones de tipo gel acuoso o loción, emulsiones de consistencia líquida o semilíquida de tipo leche, obtenidas mediante la dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (O/W) o viceversa (W/O), o suspensiones o emulsiones de consistencia suave, semisólida o sólida de tipo crema o gel, o emulsiones alternativamente múltiples (W/O/W u O/W/O), microemulsiones, dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico o dispersiones de fase de cera/acuosa. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos habituales.
- 20 De acuerdo con una realización preferida de la invención, la composición está en la forma de una emulsión O/W o un gel acuoso.
- 25 De manera ventajosa, la composición usada de acuerdo con la invención comprende agua, en particular en un contenido que puede variar de 10% a 99% en peso y preferiblemente que varía de 50% a 99% en peso, con respecto al peso total de la composición.
- La composición usada de acuerdo con la invención también puede contener uno o más adyuvantes usados comúnmente en el campo de la cosmética, tal como emulsionantes, agentes conservantes, secuestrantes, fragancias, espesantes, aceites, ceras o polímeros formadores de película.
- 30 De más está decir que un experto en la técnica cuidará de seleccionar este o estos compuestos adicionales opcionales y/o la cantidad de los mismos, de manera que las propiedades antiarrugas de la composición de acuerdo con la invención, no se vean afectadas o básicamente afectadas de manera adversa por la adición prevista.
- De manera ventajosa, para el proceso de acuerdo con la invención, es posible aplicar 0,001 a 0,5 g de composición cosmética que comprende el polímero polisacárido que porta una unidad de ácido carboxílico injertado, especialmente 0,005 a 0,1 g de composición, por cm<sup>2</sup> de piel.
- 35 El proceso de acuerdo con la invención también comprende un paso que consiste en exponer la piel a radiación de luz que tiene preferiblemente una longitud de onda de entre 360 y 600 nm.
- Es posible realizar este paso que consiste en aplicar radiación de luz antes, después o al mismo tiempo que (simultáneamente con) el paso que consiste en aplicar la composición que comprende el polímero polisacárido que porta una unidad de ácido urónico injertada. Preferiblemente, los dos pasos se llevan a cabo simultáneamente.
- Preferiblemente, en una primera etapa, la composición que comprende el polímero polisacárido que porta una unidad de ácido urónico injertada se aplica a la piel, y luego, en una segunda etapa, la radiación de luz se aplica a la piel.
- 40 Es posible realizar un paso de enjuague de la piel, por ejemplo con agua, entre cada paso del proceso.
- Preferiblemente, la radiación de luz usada en el proceso de acuerdo con la invención tiene una longitud de onda de entre 400 y 480 nm.
- La radiación de luz preferiblemente tiene un flujo (cantidad de energía por área superficial unitaria) que varía de 0,1 a 100 J/cm<sup>2</sup> y preferiblemente varía de 1 a 10 J/cm<sup>2</sup>.
- 45 La radiación de luz puede ser luz continua o no continua.
- La radiación de luz puede ser luz natural (luz solar).
- La radiación de luz puede generarse por un dispositivo, tal como lámparas de arco tales como lámparas xenón y lámparas de mercurio; lámparas fluorescentes; lámparas incandescentes tales como halógenas; LED y láseres.
- 50 Pueden mencionarse especialmente goLITE BLU de la compañía Philips, la lámpara Energylight HF 3319/01 de la compañía Philips, las lámparas Dayvia White y Messa por 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 (4x8 W) de la compañía Camag.

5 El tiempo de exposición de la piel tratada a la radiación de luz proporcionada por un dispositivo es preferiblemente de al menos 5 segundos. Preferiblemente, este tiempo de exposición puede variar de 10 segundos a 15 minutos, en particular entre 15 segundos y 10 minutos, incluso mejor entre 20 segundos y 5 minutos, independientemente del orden de los pasos (uno antes del otro o simultáneos).

10 A modo de ejemplo, en el caso de una aplicación simultánea de la radiación de luz proporcionada por un dispositivo y de la composición que comprende el polímero polisacárido que porta una unidad de ácido urónico injertada, el tiempo de exposición a la luz puede variar de manera ventajosa de 5 segundos a 15 minutos. Es posible realizar un enjuague de la composición.

15 A modo de ejemplo, en el caso de la aplicación de la composición de acuerdo con la invención seguido por la exposición a radiación de luz proporcionada por un dispositivo, el tiempo de exposición a la luz puede ser de manera ventajosa de entre 5 segundos y 15 minutos. Es posible dejar la composición usada de acuerdo con la invención en su lugar por un periodo de 1 segundo a 3 horas, antes de realizar el paso de aplicar la radiación de luz. Es posible realizar el enjuague de la composición, después del paso de exposición a radiación de luz.

El tiempo de exposición de la piel tratada a luz solar como radiación de luz es preferiblemente al menos 3 minutos. Preferiblemente, este tiempo de exposición puede variar de 3 minutos a 12 horas, especialmente entre 5 minutos y 90 minutos, incluso mejor entre 10 minutos y 30 minutos, independientemente del orden de los pasos (uno antes del otro o simultáneos).

20 A modo de ejemplo, en el caso de una aplicación simultánea de luz solar y de la composición que comprende el polisacárido que porta una unidad de ácido urónico injertada, el tiempo de exposición a la luz puede variar de manera ventajosa de 3 minutos a 12 horas. Es posible realizar un enjuague de la composición.

25 A modo de ejemplo, en el caso de una aplicación de la composición que comprende el polisacárido que porta una unidad de ácido urónico injertada, después de la exposición a la luz solar, el tiempo de exposición a la luz puede estar de manera ventajosa entre 3 minutos y 12 horas. Es posible dejar la composición de acuerdo con la invención en su lugar por un periodo de 1 segundo a 3 horas, antes de realizar el paso de exposición a la radiación de luz.

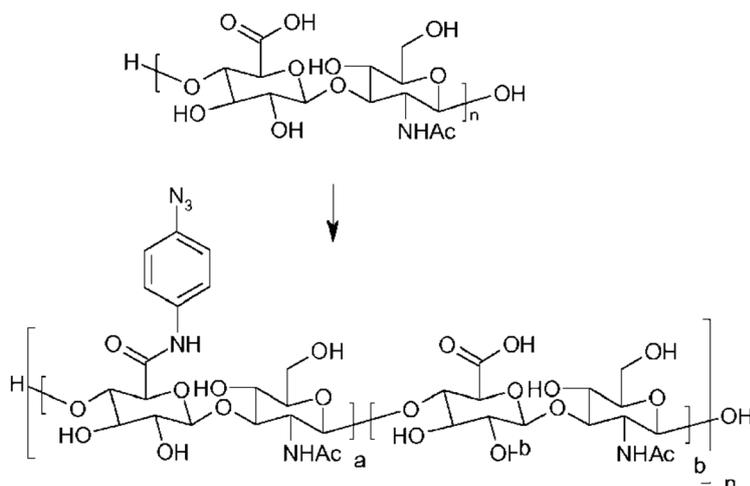
Es posible realizar el enjuague de la composición, después del paso de exposición a radiación de luz, pero esto no es obligatorio.

El paso de exposición a la radiación de luz puede repetirse varias veces durante el día.

30 La aplicación de la composición cosmética usada de acuerdo con la invención se realiza de acuerdo con las técnicas habituales, por ejemplo mediante aplicación (especialmente de cremas, geles, sueros o lociones) a la piel que se pretende tratar, en particular la piel facial y/o del cuello, especialmente la piel del área alrededor de los ojos. En el contexto de este proceso, la composición puede, por ejemplo, ser una composición de cuidado.

35 La invención ahora se describirá con referencia a los ejemplos a continuación, que se proporcionan como ilustraciones no limitantes. El contenido se expresa como porcentaje en peso.

**Ejemplo de síntesis 1** (polímero 1): Ácido hialurónico 34% injertado con grupos que portan una función azida



Se disolvieron 0,50 g (1,31 mmol) de ácido hialurónico (Hyacare® 50 de Evonik) en 50 ml de agua destilada en un matraz de fondo redondo cubierto con papel de aluminio para evitar la exposición a la luz. Se agregó 0,16 g (1,25

5 mmol) de 4-azidoanilina, seguido por la adición de 0,27 g (1,24 mmol) de N-hidroxisulfosuccinimida y luego la adición de 0,24 g (1,25 mmol) de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, con agitación a temperatura ambiente (25°C). El pH del medio de reacción se ajustó a 4,7 mediante la adición de solución de hidróxido de sodio 0,5 M acuosa y solución de ácido clorhídrico 0,5 M acuosa. El pH se mantuvo durante 3 horas y el matraz se equipó con un tapón y se agitó durante 66 horas. Luego, el pH se reajustó a 4,7 y la reacción se continuó durante 6 horas, siendo el pH controlado según lo necesario.

La mezcla de reacción se introdujo entonces en un tubo de diálisis y se dializó en 1 litro de agua durante 48 horas, siendo el agua reemplazada 4 veces durante esta operación de diálisis.

10 El residuo depositado en el tubo de diálisis se lavó/extrajo con agua destilada y se liofilizó para obtener un producto sólido de color amarillo fibroso.

Este sólido recuperado se lavó a temperatura ambiente en un matraz de fondo redondo (cubierto con papel de aluminio) usando acetona, durante 2 horas (100 ml por extracción, realizándose 3 extracciones).

El lavado permite que se elimine la 4-azidoanilina sin reaccionar en exceso. El producto injertado permanece insoluble en acetona.

15 El residuo sólido se filtró entonces durante 5 minutos y luego se secó al vacío a temperatura ambiente durante 12 horas. Se obtuvieron entonces 0,51 g de un producto sólido de color beige (polvo)

El producto se almacenó en un matraz de color ámbar a -20°C.

El análisis de  $^1\text{H}$  NMR en agua deuterada: 34% de injerto

**Ejemplo de síntesis 2** (polímero 2): Ácido hialurónico 40% funcionalizado con grupos azida

20 El polímero se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo de síntesis 1 usando:

0,50 g (1,31 mmol) de ácido hialurónico (Hyacare® 50 de Evonik)

0,32 g (5,50 mmol) de 4-azidoanilina

0,54 g (2,48 mmol) de N-hidroxisulfosuccinimida

0,48 g (2,50 mmol) de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

25 Se obtuvieron 0,33 g de un producto de color beige (polvo).

El producto se almacenó en un matraz de color ámbar a -20°C.

El análisis de  $^1\text{H}$  NMR en agua deuterada: 40% de injerto

**Ejemplo 1:** Demostración del efecto de tensión de polímeros 1 y 2

Se prepararon las siguientes composiciones:

30 Composición 1: solución acuosa que contenía 5% en peso de AM de ácido hialurónico (Hyacare® 50 de Evonik)

Composición 2: solución acuosa que contenía 2,5% en peso de AM de ácido hialurónico (Hyacare® 50 de Evonik)

Composición 3: solución acuosa que contenía 1,25% en peso de AM de ácido hialurónico (Hyacare® 50 de Evonik)

Composición 4: solución acuosa que contenía 0,25% en peso de AM de ácido hialurónico (Hyacare® 50 de Evonik)

Composición 5: solución acuosa que contenía 5% en peso de AM de polímero 1

35 Composición 6: solución acuosa que contenía 2,5% en peso de AM de polímero 1

Composición 7: solución acuosa que contenía 1,25% en peso de AM de polímero 1

Composición 8: solución acuosa que contenía 0,25% en peso de AM de polímero 1

Composición 9: solución acuosa que contenía 2,5% en peso de AM de polímero 2

40 Composición REF: composición acuosa de la dispersión de polímero Hybridur® 875 de Air Products (dispersión acuosa que contenía 40% en peso de partículas de una red interpenetrada de poliuretano y polímeros acrílicos) a 7% AM.

El poder de tensión de los polímeros 1 y 2 se comparó in vitro con un polímero de tensión de referencia: dispersión de polímero Hybridur® 875 de Air Products (dispersión acuosa que contenía 40% en peso de partículas de una red

## ES 2 720 272 T3

interpenetrada de poliuretano y polímeros acrílicos) y también con referencia al ácido hialurónico (Hyacare® 50 de Evonik).

5 El efecto de tensión se mide por una prueba de retracción in vitro. La prueba consiste en cuantificar in vitro el poder de tensión de un material depositado en un sustrato elastomérico (nitrilo Kimtech referencia 90627 de Kimberley Clark) que tiene un módulo de aproximadamente 20 MPa y un espesor de 100 µm.

Se depositaron 26 µl de cada composición de polímero en un espécimen rectangular (9x40 mm) de elastómero. Algunos de los especímenes tratados se irradiaron durante 1 minuto con una máquina simuladora de sol Oriel de la compañía Oriel-Lot.

10 Después de 3 horas de secado a  $22 \pm 3^\circ\text{C}$  y  $40 \pm 10\%$  de humedad relativa, el efecto de tensión ejercido por el polímero depositado en el espécimen está ligado directamente a la disminución del ancho en el centro del espécimen. El efecto de tensión (TE1) puede cuantificarse entonces de la siguiente manera:

$$\text{efecto de tensión (TE1) en \%} = (L_0 - L_1 / L_0) \times 100$$

$L_0$  = ancho inicial 9 mm

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

15 Se evaluó entonces la persistencia con respecto al agua del efecto de tensión observado.

Los depósitos se enjuagaron mediante pulverización sobre la tira, a una distancia de 5 cm, 10 µl de solución de NaCl 0,9 M acuosa (sudor sintético).

Los depósitos se secaron durante 3 horas a  $22 \pm 3^\circ\text{C}$  y  $40 \pm 10\%$  de humedad relativa, y el efecto de tensión después del lavado (TE2) se midió de nuevo mediante la medición del ancho  $L_2$  del espécimen.

20 Efecto de tensión (TE2) en  $\% = (L_0 - L_2 / L_0) \times 100$

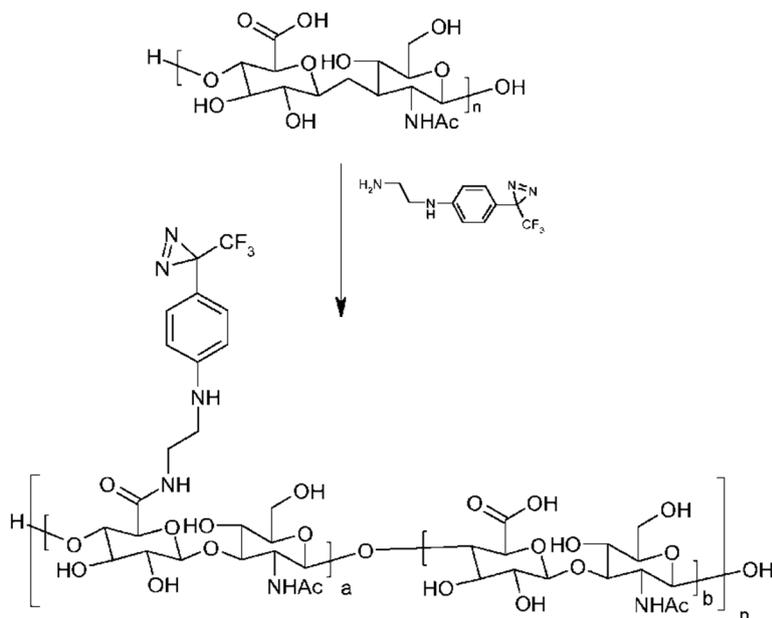
con  $L_2$  = ancho del espécimen después del enjuague y 3 horas de secado.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

Ejemplo	Composición	Polímero	Irradiado (sí/no)	Efecto de tensión (TE1) (antes del lavado)	Efecto de tensión (TE2) (después del lavado)
A	1	Ácido hialurónico	No	33%	11%
B	2	Ácido hialurónico	No	22%	0%
C	3	Ácido hialurónico	No	0%	0%
D	4	Ácido hialurónico	No	0%	0%
E	5	Polímero 1	No	33%	11%
F	6	Polímero 1	No	22%	0%
G	7	Polímero 1	No	0%	0%
H	8	Polímero 1	No	0%	0%
I	5	Polímero 1	Sí	77%	77%
J	6	Polímero 1	Sí	77%	77%
K	7	Polímero 1	Sí	44%	44%
L	8	Polímero 1	Sí	0%	0%
M	9	Polímero 2	No	33%	11 %
N	9	Polímero 2	Sí	77%	77%
O	REF	Dispersión de polímero Hybridur® 875	No	55%	22%

Los resultados obtenidos muestran que el polímero del Ejemplo 1 y los del Ejemplo 2 de acuerdo con la invención, después de la irradiación del depósito (Ejemplos I a L y N), hacen posible obtener un buen efecto de tensión antes y después del lavado. El efecto de tensión obtenido muestra así una buena persistencia con respecto al agua.

5 **Ejemplo de síntesis 3** (polímero 3): Ácido hialurónico funcionalizado con 16% de diazirina



Se disolvieron 12,8 g (34,7 mmol) de ácido hialurónico (Hyacare® 50 de Evonik) en 1 litro de agua destilada en un matraz de fondo redondo cubierto con papel de aluminio para evitar la exposición a la luz. Se disolvieron 9,4 g (34,7 mmol) de N-{4-[3-(trifluorometil)-3H-diazirin-3-il]fenil}etano-1,2-diamina en 500 ml de agua destilada y luego se agregaron al matraz de fondo redondo que contenía el ácido hialurónico. El pH se ajustó a 6,5 con ácido clorhídrico (2M) y se agregaron entonces 12,5 g (52 mmol) de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMTMM). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas mientras se mantenía el pH a 6,5 con ácido clorhídrico (2M) o bicarbonato de sodio (2M). Se agregaron 12,5 g (52 mmol) de DMTMM. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas mientras se mantenía el pH a 6,5 con ácido clorhídrico (2M) o bicarbonato de sodio (2M). La mezcla de reacción se colocó en tubos de diálisis (membrana de diálisis Spectra/Por MWCO 3500) y luego se dializó con agua destilada (2 litros) durante 48 horas. El agua se cambió 4 veces durante las 48 horas. El contenido de los tubos se liofilizó para generar un residuo sólido. El residuo sólido se trituró entonces dos veces con acetona (500 mL), se filtró durante 5 minutos y luego se secó al vacío a temperatura ambiente durante 12 horas. Se obtuvieron entonces 16 g de un producto sólido de color beige (polvo).

20 El producto se almacenó en un matraz de color ámbar a -20°C.

El análisis de <sup>1</sup>H NMR en agua deuterada: 16% de injerto

**Ejemplo 2:** Demostración del efecto de tensión del polímero 3

Se preparó la siguiente composición:

Composición 10: solución acuosa que contenía 2,5% en peso de AM de polímero 3

25 El efecto de tensión se evaluó de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, usando las cantidades indicadas a continuación.

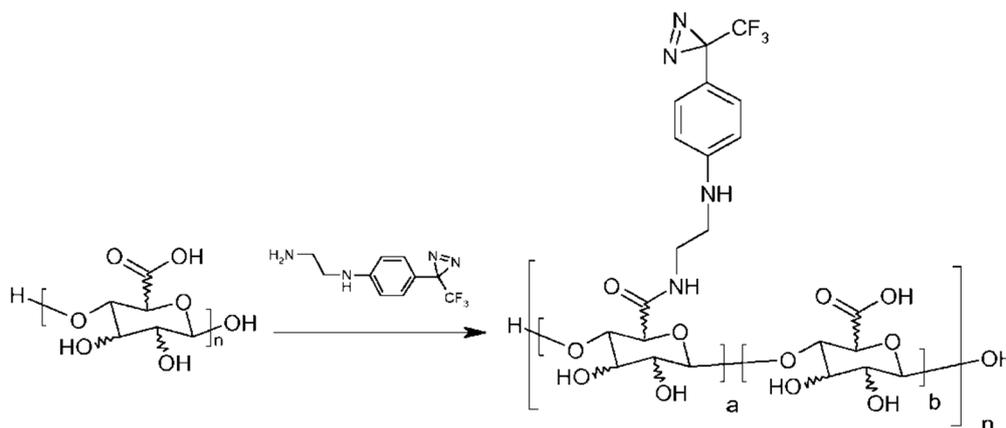
Se obtuvieron los siguientes resultados:

Ejemplo	Composición	Polímero	Irradiado (sí/no)	Efecto de tensión (TE1) (antes del lavado)	Efecto de tensión (TE2) (después del lavado)
P	10 (30 µl)	Polímero 3	No	44%	22%

Q	10 (30 µl)	Polímero 3	Sí	66%	66%
R	10 (60 µl)	Polímero 3	Sí	77%	77%

Los resultados obtenidos muestran que el polímero 3, después de la irradiación, tiene un buen efecto de tensión que es persistente con respecto al agua.

**Ejemplo de síntesis 4** (polímero 4): Ácido algínico funcionalizado con 10% de diazirina



5

Se disolvieron 0,65 g de ácido algínico (Protanal PH 6160 de la compañía FMC Corporation) en 33 ml de agua. El pH se ajustó a 3,5 con solución de ácido clorhídrico (0,2M, 10 mL). A continuación, se agregó una solución de 0,71 g de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida en 3 ml de agua, con agitación a temperatura ambiente (25°C). Después de 5 minutos de agitación, se agregaron 0,8 g de N-hidroxisulfosuccinimida, la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente, y luego se agregó 1 g de N-{4-[3-(trifluorometil)-3H-diazirin-3-il]fenil}etano-1,2-diamina. Después de 5 minutos, el pH se ajustó a 4,7 con solución de ácido clorhídrico (0,4M). La mezcla de reacción se agitó durante 40 horas a temperatura ambiente y se protegió de la luz. Entonces, la mezcla de reacción se vertió en acetona (300 ml), se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se filtró para recuperar un sólido blanco. El sólido se colocó en agua (40 mL) y luego se dializó con agua durante 3 días, cambiando el agua todos los días. El producto se obtuvo mediante liofilización. Se obtuvieron entonces 0,6 g de un producto sólido de color beige (polvo)

El producto se almacenó en un matraz de color ámbar a -20°C.

El análisis de  $^1\text{H}$  NMR en agua deuterada: 10% de injerto

**Ejemplo de síntesis 5** (polímero 5): Ácido algínico funcionalizado con 6% de diazirina

El polímero se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo de síntesis 4, usando:

0,65 g de ácido algínico en 33 ml de agua

0,5 g de N-{4-[3-(trifluorometil)-3H-diazirin-3-il]fenil}etan-1,2-diamina

0,4 g de N-hidroxisulfosuccinimida

0,36 g de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida en 3 mL de agua

Se obtuvieron 0,57 g de un producto de color beige (polvo).

El producto se almacenó en un matraz de color ámbar a -20°C.

El análisis de  $^1\text{H}$  NMR en agua deuterada: 6% de injerto

**Ejemplo 3:** Demostración del efecto de tensión de polímeros 4 y 5

Se preparó la siguiente composición:

Composición 11: solución acuosa que contenía 1% en peso de AM de polímero 4

Composición 12: solución acuosa que contenía 1% en peso de AM de polímero 5

El efecto de tensión se evaluó de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, usando las cantidades indicadas a continuación.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

Ejemplo	Composición	Polímero	Irradiado (sí/no)	Efecto de tensión (TE1) (antes del lavado)	Efecto de tensión (TE2) (después del lavado)
S	11 (30 µl)	Polímero 4	No	55%	11%
T	11 (30 µl)	Polímero 4	Sí	55%	55%
U	12 (30 µl)	Polímero 5	No	55%	11%
V	12 (30 µl)	Polímero 5	Sí	66%	55%

- 5 Los resultados obtenidos muestran que los polímeros 4 y 5, después de la irradiación, tienen un buen efecto de tensión que es persistente con respecto al agua.

**Ejemplo 4:**

Se preparó un gel antiarrugas con la siguiente composición:

- polímero del Ejemplo 1 1 g
- hidroxietilcelulosa (Natrosol® 250 HHR CS de Ashland) 0,5 g
- Agentes conservantes csp
- Agua csp 100 g

- 10 La composición obtenida se aplicó al rostro y la superficie de la piel tratada se irradió entonces con luz blanca (lámpara Lite-Pad de la compañía Reicorp) durante 3 minutos. El tratamiento aplicado hace posible suavizar de manera efectiva las arrugas.

**Ejemplo 5:**

Se preparó un gel antiarrugas con la siguiente composición:

- Polímero del Ejemplo 2 1 g
- Hidroxietilcelulosa (Natrosol® 250 HHR CS de Ashland) 0,5 g
- Agentes conservantes csp
- Agua csp 100 g

- 15 La composición obtenida se aplicó al rostro y la superficie de la piel tratada se irradió entonces con luz blanca (lámpara Lite-Pad por la compañía Reicorp) durante 10 minutos. El tratamiento aplicado hace posible suavizar de manera efectiva las arrugas.

**Ejemplo 6:**

Se preparó un gel antiarrugas con la siguiente composición:

- polímero del Ejemplo 3 1 g
- hidroxietilcelulosa (Natrosol® 250 HHR CS de Ashland) 0,5 g
- Agentes conservantes csp

-Agua csp 100 g

La composición obtenida se aplicó al rostro y la superficie de la piel tratada se irradió entonces con luz blanca (lámpara Lite-Pad por la compañía Reicorp) durante 10 minutos. El tratamiento aplicado hace posible suavizar de manera efectiva las arrugas.

**Ejemplo 7:**

5 Se preparó un gel antiarrugas con la siguiente composición:

- polímero del Ejemplo 4 1 g  
 - hidroxietilcelulosa (Natrosol® 250 HHR CS de Ashland) 0,3 g  
 - Agentes conservantes csp  
 -Agua csp 100 g

La composición obtenida se aplicó al rostro y la superficie de la piel tratada se irradió entonces con luz azul (goLITE BLU de la compañía Philips) durante 15 minutos. El tratamiento aplicado hace posible suavizar de manera efectiva las arrugas.

**Ejemplo 8:**

10 Se preparó un gel antiarrugas con la siguiente composición:

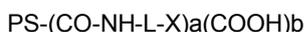
- polímero del Ejemplo 5 1,5 g  
 - hidroxietilcelulosa (Natrosol® 250 HHR CS de Ashland) 0,2 g  
 - Agentes conservantes csp  
 -Agua csp 100 g

La composición obtenida se aplicó al rostro y la superficie de la piel tratada se irradió entonces con luz azul (lámpara Camag Box 3 por la compañía Camag) durante 5 minutos. El tratamiento aplicado hace posible suavizar de manera efectiva las arrugas.

**REIVINDICACIONES**

1. Proceso cosmético para cuidar la piel, más particularmente piel facial, en particular piel arrugada, que comprende:

(i) un paso que consiste en aplicar a la piel una composición, especialmente una composición cosmética que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos 0,3% en peso, con respecto al peso total de la composición, de un polímero polisacárido injertado de la fórmula (I):



en la cual PS denota la estructura principal básica de un polisacárido que porta los grupos de ácido carboxílico;

L es un grupo en base a hidrocarburo divalente saturado o insaturado, ramificado o cíclico, lineal, que comprende de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 10 átomos de carbono, que puede ser interrumpido con uno o más heteroátomos no adyacentes elegidos a partir de azufre, oxígeno o un grupo -NH-, -COO-, -CONH-, -O-CO-NH- o -NH-CO-NH-, siendo sustituido dicho grupo divalente opcionalmente con uno o más grupos elegidos de grupos hidroxilo, amina, tiol, ácido carboxílico, amida y ciano;

X denota un grupo foto-reactivo de tipo azida o diazirina;

denotando a el contenido de grupos COOH sustituidos con el grupo -NH-L-X;

denotando b el contenido de grupos COOH libres no sustituidos;

estando a entre 0,01 y 0,8; estando b entre 0,2 y 0,99

$$a + b = 1$$

(ii) un paso que consiste en exponer la piel a radiación de luz, preferiblemente durante al menos 5 segundos.

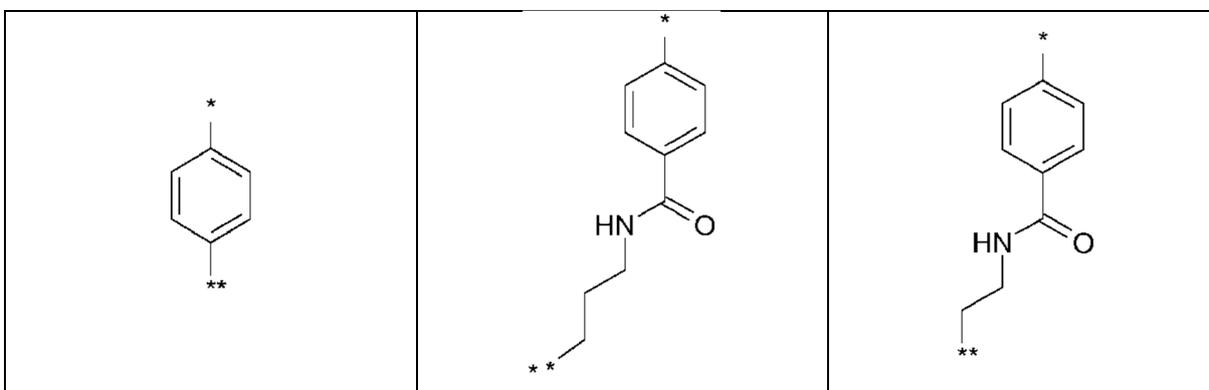
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación precedente, caracterizado porque el polisacárido comprende una o más unidades de base elegidas de ácido urónico, ácido glucurónico y ácido manurónico, preferiblemente ácido urónico.

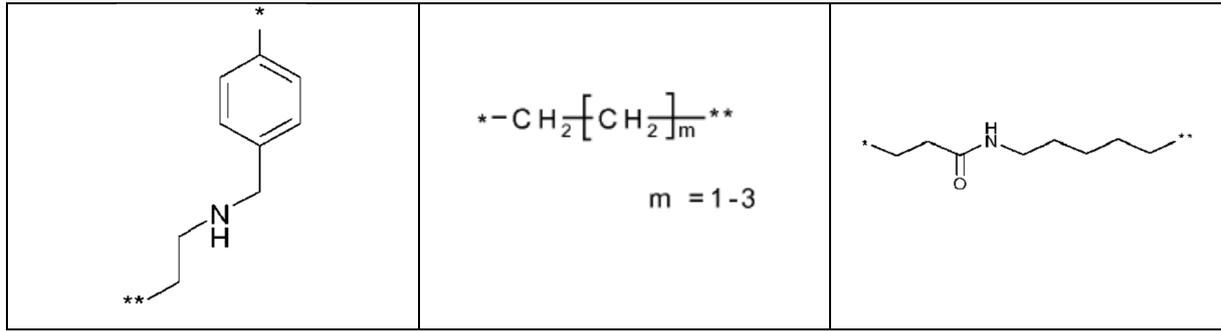
3. El proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el polisacárido se elige de ácido hialurónico, condroitina, sulfato de condroitina, ácido alginico, heparina, sulfato de heparina y goma xantano; preferiblemente elegido de ácido hialurónico y ácido alginico.

4. El proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el polisacárido es ácido hialurónico.

5. El proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque a está entre 0,1 y 0,6 y b está entre 0,4 y 0,9, preferiblemente a está entre 0,15 y 0,5 y b está entre 0,5 y 0,85.

6. El proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque L se elige de los siguientes grupos:

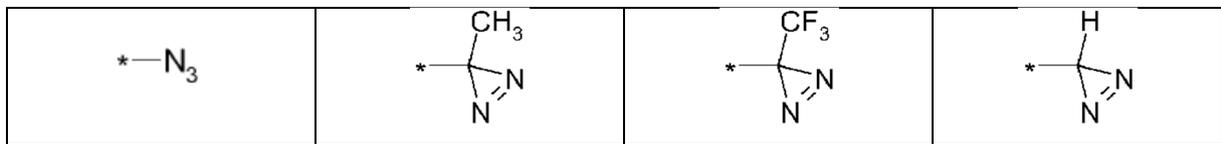




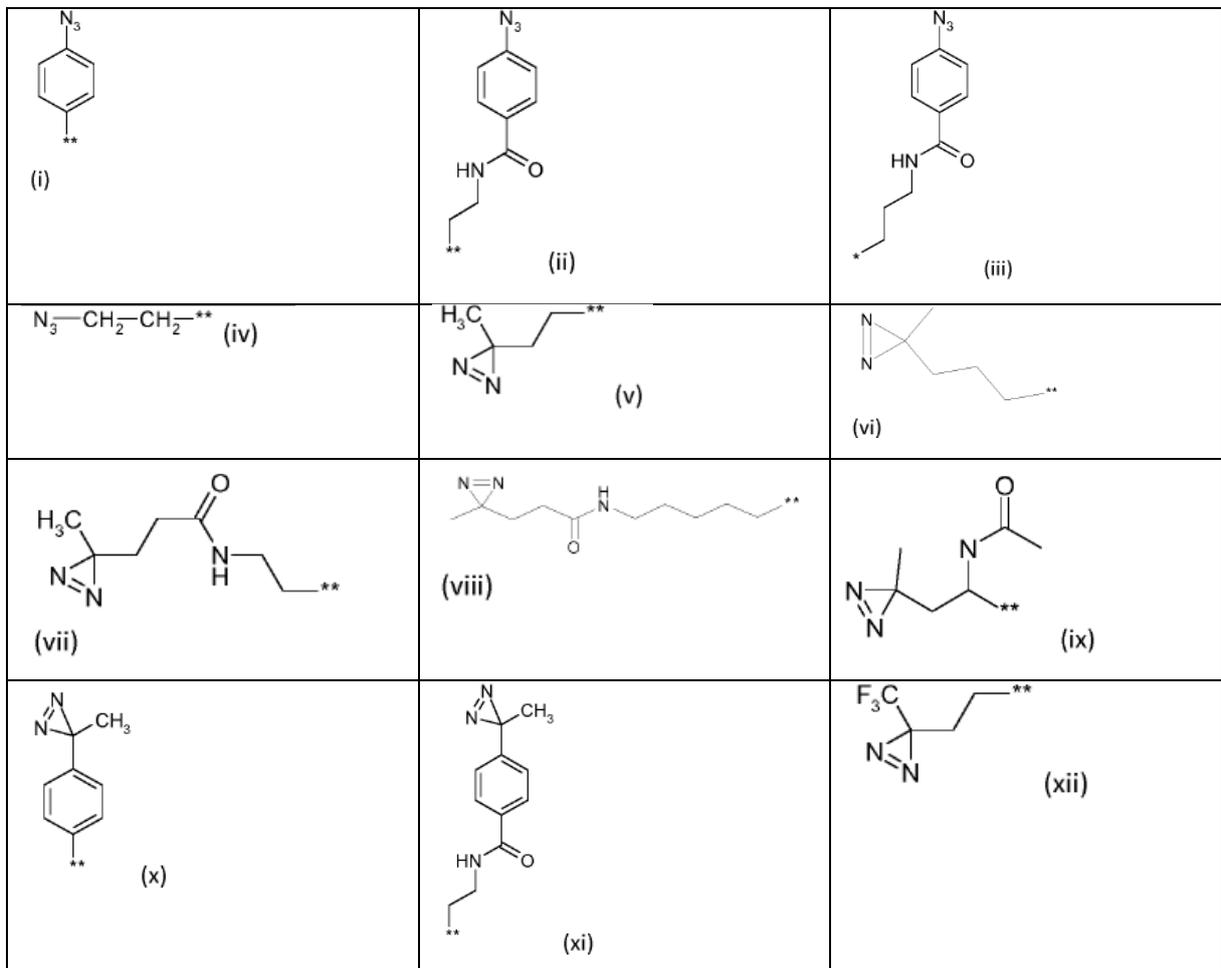
\*representa el enlace con el grupo X fotoactivo

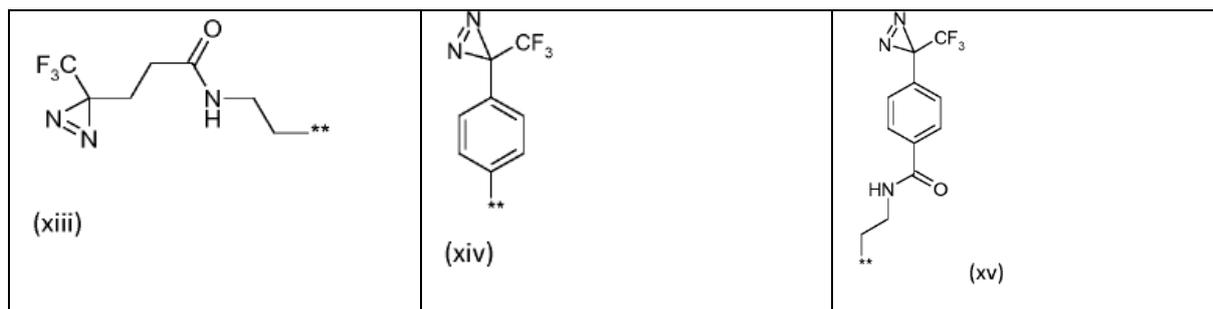
\*\*representa el enlace con el grupo amida del polímero.

5 7. El proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el grupo fotoactivo X puede elegirse de los siguientes grupos:



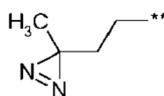
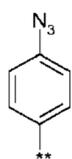
8. El proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el grupo X-L- se elige de:





\*\*representa el enlace con el grupo amida del polímero

y preferiblemente se elige de:



5

9. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el polímero polisacárido injertado (I) tiene un peso molecular promedio en peso que varía de 5000 a 1000000 daltones, preferiblemente que varía de 10000 a 500000 daltones, preferiblemente que varía de 15000 a 350000 daltones.

10. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el polímero polisacárido injertado está presente en la composición en un contenido que varía de 0,3% a 10% en peso, con respecto al peso total de la composición, preferiblemente que varía de 0,5% a 10% en peso de material activo, preferiblemente que varía de 1% a 8% en peso y más preferiblemente que varía de 1% a 6% en peso.

11. El proceso de acuerdo con la reivindicación precedente, en el cual el paso que consiste en aplicar radiación de luz se realiza después o al mismo tiempo que (de manera simultánea con) el paso que consiste en aplicar la composición cosmética que comprende el polisacárido injertado (I).

12. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 10, en el cual el paso (ii) que consiste en aplicar radiación de luz se realiza después del paso (i) que consiste en aplicar la composición cosmética que comprende el polisacárido injertado (I).

13. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la radiación de luz es luz natural o luz artificial con una longitud de onda de entre 360 y 600 nm.

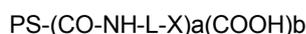
14. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la radiación de luz tiene una fuente elegida de lámparas de arco, tales como lámparas xenón y lámparas de mercurio; lámparas fluorescentes; lámparas incandescentes tales como halógenas; LED y láseres.

15. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual el tiempo de exposición a la radiación de luz es al menos 5 segundos, y este tiempo de exposición puede variar preferiblemente de 10 segundos a 15 minutos, especialmente entre 15 segundos y 10 minutos e incluso mejor entre 20 segundos y 5 minutos.

16. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la composición está en la forma de una emulsión O/W o un gel acuoso.

17. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se pretende para atenuar arrugas.

18. Polímero polisacárido injertado de la fórmula (I') a continuación:



en la cual PS denota la estructura principal básica de un polisacárido que porta los grupos de ácido carboxílico;

L es un grupo en base a hidrocarburo divalente saturado o insaturado, ramificado o cíclico, lineal, que comprende de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 10 átomos de carbono, que puede ser interrumpido con uno o

más heteroátomos no adyacentes elegidos a partir de azufre, oxígeno o un grupo -NH-, -COO-, -O-CO-NH- o -NH-CO-NH-, siendo sustituido dicho grupo divalente posiblemente con uno o más grupos elegidos de grupos hidroxilo, amina, tiol, ácido carboxílico, amida y ciano;

X denota un grupo fotoactivo de tipo diazirina

5 a denota el contenido de grupos COOH sustituidos con el grupo -NH-L-X

b denota el contenido de grupos COOH libres no sustituidos

estando a entre 0,01 y 0,8; estando b entre 0,2 y 0,99

a + b = 1

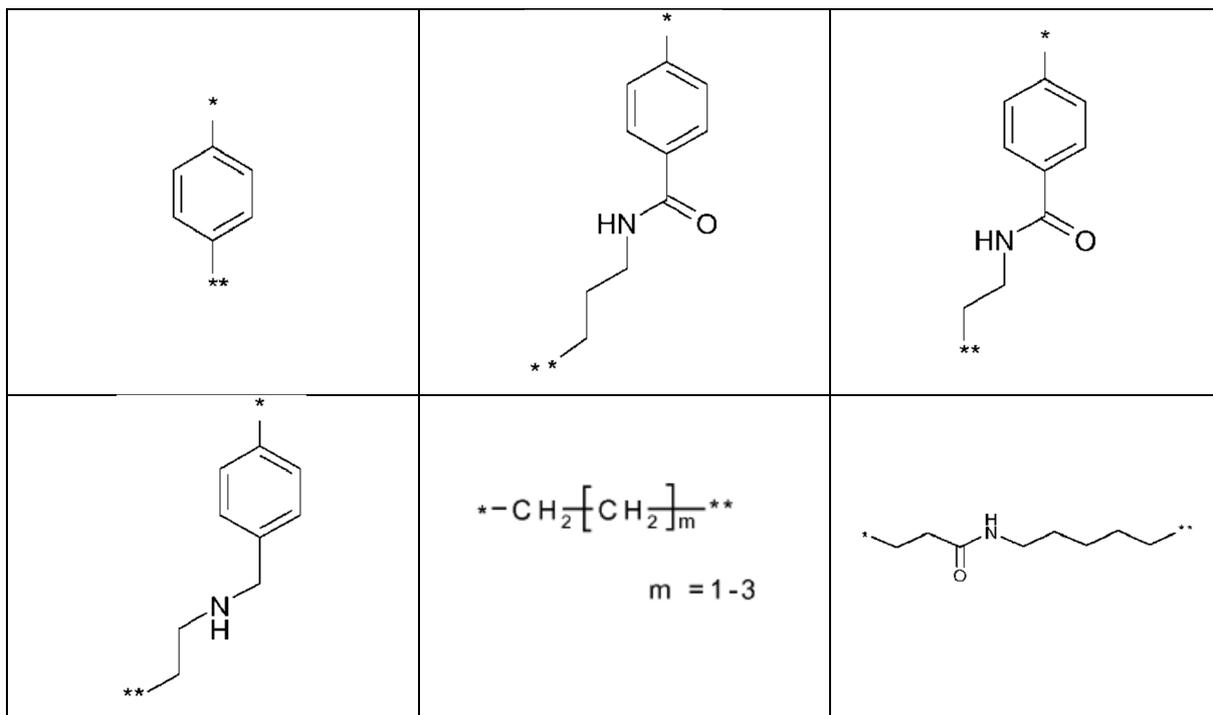
10 19. El polímero de acuerdo con la reivindicación precedente, caracterizado porque el polisacárido comprende una o más unidades de base elegidas de ácido urónico, ácido glucurónico y ácido manurónico, preferiblemente ácido urónico.

20. El polímero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 y 19, caracterizado porque el polisacárido se elige de ácido hialurónico, condroitina, sulfato de condroitina, ácido alginico, heparina, sulfato de heparina y goma xantano; preferiblemente elegido de ácido hialurónico y ácido alginico.

15 21. El polímero de acuerdo con una de las reivindicaciones 18 a 20, caracterizado porque el polisacárido es ácido hialurónico.

22. El polímero de acuerdo con una de las reivindicaciones 18 a 21, caracterizado porque a está entre 0,1 y 0,6 y b está entre 0,4 y 0,9, preferiblemente a está entre 0,15 y 0,5 y b está entre 0,5 y 0,85.

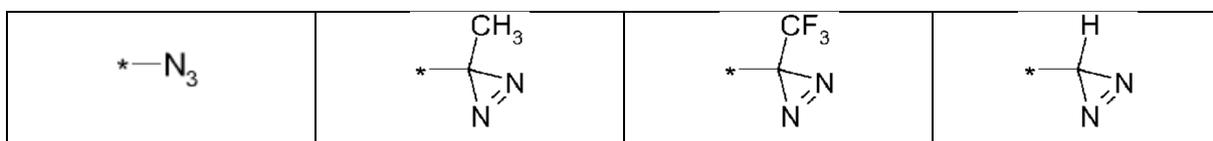
20 23. El polímero de acuerdo con una de las reivindicaciones 18 a 22, caracterizado porque L se elige de los siguientes grupos:



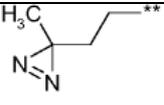
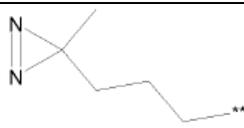
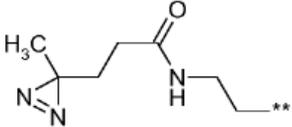
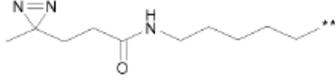
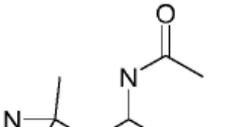
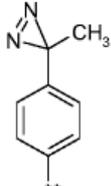
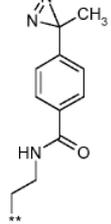
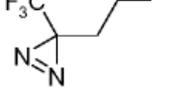
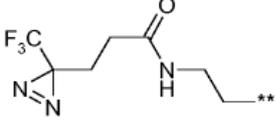
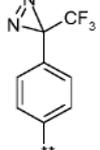
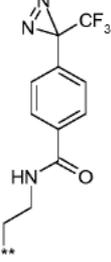
\*representa el enlace con el grupo X fotoactivo

\*\*representa el enlace con el grupo amida del polímero

24. El polímero de acuerdo con una de las reivindicaciones 18 a 23, caracterizado porque el grupo fotoactivo X puede elegirse de los siguientes grupos:

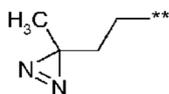


25. El polímero de acuerdo con una de las reivindicaciones 18 a 24, caracterizado porque el grupo X-L- se elige de:

	 <p>(v)</p>	 <p>(vi)</p>
 <p>(vii)</p>	 <p>(viii)</p>	 <p>(ix)</p>
 <p>(x)</p>	 <p>(xi)</p>	 <p>(xii)</p>
 <p>(xiii)</p>	 <p>(xiv)</p>	 <p>(xv)</p>

\*\*representa el enlace con el grupo amida del polímero

5 y preferiblemente:



26. El polímero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 25, caracterizado porque tiene un peso molecular promedio en peso que varía de 5000 a 1000000 daltones, preferiblemente que varía de 10000 a 500000 daltones, preferiblemente que varía de 15000 a 350000 daltones.

10 27. La composición que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, un polímero (I') de acuerdo con una de las reivindicaciones 18 a 26.

28. La composición de acuerdo con la reivindicación precedente, caracterizada porque ese polímero (I') está presente en un contenido que varía de 0,3% a 10% en peso, con respecto al peso total de la composición, preferiblemente que varía de 0,5% a 10% en peso, preferiblemente que varía de 1% a 8% en peso y más preferiblemente que varía de 1% a 6% en peso.

15 29. La composición de acuerdo con la reivindicación 27 o 28, caracterizada porque comprende un adyuvante cosmético elegido de agua, emulsionantes, agentes conservantes, secuestrantes, fragancias, espesantes, aceites, ceras y polímeros formadores de película.

30. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 y 29, caracterizada porque está en la forma de una emulsión O/W o un gel acuoso.