

(11) Número de Publicação: **PT 2004235 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 9/00 (2007.10) **A61K 8/00** (2007.10)
A61K 47/02 (2007.10) **A61P 1/00** (2007.10)
A61K 31/12 (2007.10) **A61K 31/70** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2007.03.13**

(30) Prioridade(s): **2006.03.13 IT PD20060082**

(43) Data de publicação do pedido: **2008.12.24**

(45) Data e BPI da concessão: **2010.03.24**
111/2010

(73) Titular(es):

PHARMALAND S.A.

Via XXVIII Luglio, 218 Borgo Maggiore SM

(72) Inventor(es):

LAURA MARTELLI

IT

MARIO MARTELLI

IT

(74) Mandatário:

LUISA MARIA FERREIRA GUERREIRO

PRACETA FERNANDO NAMORA, Nº 7, 3º ESQ. 2820-598

CHARNECA DA CAPARICA

PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÃO PARA USO COSMÉTICO OU FARMACÊUTICO-DERMATOLÓGICO**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

COMPOSIÇÃO PARA USO COSMÉTICO OU FARMACÊUTICO-DERMATOLÓGICO

Campo da invenção

A presente invenção refere-se a composições para uso cosmético ou farmacêutico-dermatológico, adequadas para a manutenção de células da pele no, ou ajudando a restaurar, células epiteliais, seu estado basal fisiológico, permitindo-lhes um efeito de regeneração da pele.

Estado da técnica

Para seres humanos, é uma realidade que o bem-estar da pele envolve tanto o aspecto patológico como o estético e cosmético. A este respeito, há agora uma tendência estabelecida na sociedade contemporânea, não só para combater patologias da pele, mas também, por razões estéticas, para resistir a processos inteiramente naturais, tais como formação de rugas.

Esses fenómenos, em qualquer caso, têm em comum um empobrecimento geral das características funcionais da derme e epiderme. Os danos da pele, porém, são quase sempre o resultado de diversas causas concomitantes, algumas das quais são devidas a agentes externos, como radiação ultravioleta ou contaminantes ambientais, enquanto outras estão relacionadas com factores dentro do corpo e são em sua maioria ligados aos processos de envelhecimento natural, um enfraquecimento da interface dermo-epidérmica ou a exacerbação de patologias que se manifestam ao nível da pele.

Muitas vezes, estes factores agem simultaneamente sobre a pele e podem levar a vários graus de dificuldade celular na epiderme, que, no momento, apresenta alterações como a perda de elasticidade (elastose) e rugas.

A partir desta necessidade surge manutenção das células da pele no, ou contribuir para restaurar as células da pele, seu estado basal fisiológico, permitindo-lhes um efeito de regeneração da pele.

Existem inúmeras composições conhecidas, cujo objectivo é justamente resistir ao aparecimento de fenómenos de envelhecimento, embora o seu nível de eficácia não esteja tal forma que a necessidade acima seja satisfeita.

Resumo da invenção

Os requerentes têm verificado que os resultados acima referidos são obtidos com a composição da presente invenção compreendendo:

- curcumina,
- difosfato de frutose 1-6,
- um metal ou óxido de base, ou um sal biologicamente aceitável, ou os seus compostos de coordenação lábeis capazes de formar, com pelo menos um desses compostos: complexos, derivados ou associações que promovam a sua actividade,

em combinação com excipientes e/ou diluentes normalmente utilizadas para uso cosmético ou farmacêutico-dermatológico.

De facto, as ditas composições são capazes de restaurar as células da pele ao seu estado fisiológico basal,

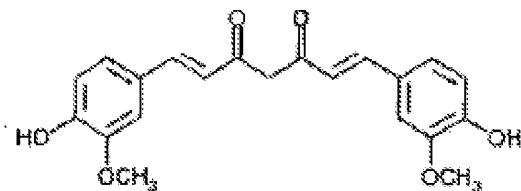
permitindo-lhes um efeito de regeneração da derme e epiderme, como demonstrado pelas experiências realizadas tanto ao nível celular como clínico.

A presente invenção fornece, portanto, formulações para uso cosmético compreendendo as composições citadas, em particular para evitar a formação de rugas e capazes de prevenir a elastose.

A presente invenção fornece também composições na forma de um medicamento para uso dermatológico, em particular para o tratamento de patologias da pele que é essencial para bloquear o processo inflamatório, através da modulação do cálcio e canais de radicais livres causados por processos oxidativos, a fim de conseguir a regeneração da pele .

Descrição detalhada da invenção

Curcumina, caracterizada pela seguinte fórmula:



é um extracto natural de *Curcuma longa* ou *Curcuma xanthorrhiza*, conhecido pela sua actividade antibacteriana, antifúngica e antiparasitária genérica (Ars Pharmaceutica 2000, 41 (3), 307-321).

As características farmacológicas (Planta Medica, 1991, 57, 1), de ambos os produtos puros e todos os análogos (curcuminóides) derivados do processo de extracção (J.

Biochem Celular. 1996, 265, 72), bem como a sua segurança de uso na medicina, têm sido conhecidas há algum tempo.

A curcumina e os curcuminóides também se comportam como relaxantes musculares (*Life Science* 2005, 76, 3089), inibe a activação do factor nuclear NFkB onde os caminhos causam e sustém a convergência da inflamação (*J. Biol. Chem.* 1995, 270 de 24995), e são capazes de inactivar ROS (Espécies Reactivas de Oxigénio), particularmente iões superóxido (*Ann. Chim.* 2002, 92, 281).

A curcumina está de preferência presente na composição da invenção, em concentrações entre 0,0005% e 10% no peso da composição total.

Os fosfossacarídeos utilizados na composição da presente invenção são de preferência escolhidos do grupo consistindo em manose, glicose, galactose e fosfatos de frutose. É particularmente preferida o difosfato de frutose 1-6 (a seguir abreviado FDP).

Os fosfossacarídeos indicados, e em particular o FDP, são metabólitos da glicólise capazes de fornecer energia facilmente disponíveis para a bioquímica celular. O FDP também possui prostaglandina E2 (PGE2) e a actividade inibitória da ciclooxygenase, e é capaz de preservar a capacidade antioxidante dos queratinócitos irradiados com radiação ultravioleta B (*British J. Pharmacol.* 2002, 137, 497). Além disso, na presença de iões de sódio e magnésio, o FDP é credenciado para a protecção dos neurónios do ataque isquémico (*Yao Bao Xue.* 2003, 38, 325) e células de substâncias nocivas diferentes, facilitando a recuperação metabólica no tecido isquémico, mesmo em condições de hipoxia (*Am. J. Physiol.* 1994, 267, H 2325). A este respeito, o FDP é utilizado principalmente para miocardite isquémica onde interage com a membrana plasmática e

estimula o enriquecimento do banho de fosfato rico em energia intracelular, incluindo 2-3 difosfogluconato (Esafosfina - Informação de Biomedica Foscama).

A curcumina e os fosfossacarídeos escolhidos do grupo especificado acima têm demonstrado um efeito sinérgico surpreendentemente bom quando utilizados em conjunto, permitindo que as células da pele recuperem, tanto quanto possível o seu nível basal de eficiência.

Preferencialmente o fosfossacarídeo é usado em concentrações entre 0,001% e 25% em peso sobre o peso da composição total.

De acordo com uma modalidade preferida, as composições da presente invenção contêm os sais ou óxidos biologicamente aceitáveis de um metal capazes de formar, com pelo menos um dos compostos essenciais acima referidos, compostos de coordenação ou associações que promovam a sua actividade.

Os metais contidos nos sais ou óxidos eventualmente presentes são escolhidos do cálcio, magnésio, cobre, bismuto, zinco, alumínio, manganés, antimónio, estanho, ouro, prata, crómio, cobalto, vanádio ou titânio.

De preferência as composições da presente invenção contêm óxidos ou sais dos metais citados capazes de completar a curcumina parcial ou complexa.

Se os sais ou óxidos citados estão presentes em quantidades tais que os metais em relação à curcumina completamente complexa, as composições da presente invenção contêm apenas curcumina complexa.

Em vez disso, se os referidos sais ou óxidos estão presentes em quantidades tais como a curcumina parcialmente complexa, as composições da presente invenção compreendem uma associação da curcumina e curcumina complexa.

Este último tipo de composição deu os melhores resultados em termos de regeneração de células da pele após o stress oxidativo.

Os preferidos são sais de zinco, em particular, acetato de zinco e óxido de zinco.

A formação do complexo de zinco-circumina pode ser conseguida através da dissolução de sal de zinco numa solução hidroalcoólica à qual é adicionada curcumina na proporção molar de 1:1.

O ião de zinco coordena o grupo ceto-enólico de curcumina. O mesmo resultado é obtido pela adição de curcumina directamente à composição da invenção que contém sais de zinco ou óxido de zinco, como demonstrado pelo efeito bato-cromo, visto na cor das composições após a adição dos ditos compostos.

A coordenação da curcumina com o metal aumenta a sua lipofilicidade, aumentando, portanto, a sua capacidade de agir a nível celular.

De acordo com um aspecto da presente invenção, os chamados compostos funcionais podem estar presentes na composição, úteis para manter e dirigir a actividade celular quando a recuperação das condições basal-fisiológicas indicam que a actividade celular foi completamente restaurada.

Neste caso, a composição da presente invenção será enriquecida com um ou mais compostos escolhidos do grupo que consiste em ácidos de frutas, (ácidos α -hidróxi), glucosaminoglicanos, ureia, uréia em misturas de proteínas, flavonas, flavonóides, terpenos, diterpenos, vaselina, ácidos gordos saturados e insaturados, lipídios, fosfolipídios, cumarina e derivados, proteínas, prótidos, aminoácidos, vitaminas D, em particular do grupo D e H, ceramidas, esfingosinas, ácidos bosvelícos e seus derivados, em especial aqueles caracterizados por grupos acetil e formil, amido e seus derivados, bem como monossacarídeos.

A composição da presente invenção também pode vantajosamente conter um ou mais compostos, em doses farmaceuticamente compatíveis, escolhidos dentre o grupo consistindo em piritiona e seus sais complexos (em particular os sais de metais acima citados), derivados do ácido fumárico, extractos de Mahonia, derivados de antraquinona, derivados do ácido retinóico, derivados de vitamina D e lactoferrinas. Neste caso, a composição irá provar ser um excelente coadjuvante no tratamento terapêutico da psoriase e outras doenças de pele, evitando ou, em qualquer caso limitando, o uso de substâncias esteróides.

Alguns exemplos de formulações de acordo com a invenção são dados a seguir, bem como ensaios clínicos e ensaios *in vitro* de células que demonstram a eficácia das composições da presente invenção. Nos exemplos, 100 gramas de um produto preparado produzido em conformidade com a presente invenção compreendem um excipiente lipofílico com base na qual os componentes indicados são dispersos.

EXEMPLO 1

- Curcumina 0,002 g
- FDP 4,0 g

- Acetato de zinco, 0,01 g

EXEMPLO 2

- Curcumina 0,002 g
- FDP 4,0 g

EXEMPLO 3

- Curcumina 0,002 g
- FDP 4,0 g
- Acetato de zinco 0,005 g

EXEMPLO 4

- Curcumina 0,002 g
- FDP 4,0 g
- 0,01 g de óxido de zinco

TESTE 1

O produto preparado do exemplo 1 foi usado num teste realizado numa amostra de vinte pacientes femininos voluntários, com idade entre 20 e 25 anos, com pele clara, depois de obter o seu consentimento informado a respeito do método de ensaio.

O produto elaborado foi espalhado num braço enquanto um produto preparado de placebo, formado unicamente por um excipiente lipofílico-, foi aplicado no braço oposto. Toda a experiência foi conduzida em "duplo cego", sendo os códigos relativos ao placebo e ao produto preparado apenas abertos no final do estudo.

As avaliações clínicas foram realizadas no início e no final do ensaio. Os parâmetros relativos à avaliação, que foi conduzida através de medições biofísicas não-invasivas, foram: secura, irritação e descamação da pele. Em particular, foi avaliada a hidratação da pele através da medição da capacidade eléctrica da pele usando o corneométrico CM 820 PC (Courage e Khazaka Electronic GmbH, Colónia, Alemanha), enquanto as propriedades biomecânicas da pele foram medidas com o auxílio de um aparelho (Dermaflex, Tecnologia Cortex, Dinamarca), que regista as deformações da pele após a aplicação da mesma pressão, medição da sua distensão e elasticidade. A elasticidade da pele e a distensão são correlacionados com a eficácia da rede de fibras elásticas e de colágeno.

Os resultados dos testes são apresentados na tabela 1, como médias dos valores medidos para cada parâmetro de avaliação, juntamente com os respectivos desvios padrão e valores de erro padrão.

Cada valor médio foi calculado em cinco medições realizadas no início e no final do período de tratamento (20 dias). As unidades são arbitrárias. O produto preparado da invenção é indicada na tabela como "creme activo".

Tabela 1

		Meio	Desvio padrão	Erro padrão
Elasticidade	Placebo	42.214	9.126	2.033
	Creme activo	61.571	12.143	3.040
Hidratação	Placebo	72.613	7.342	2.301
	Creme activo	85.134	5.483	1.927
Distensão	Placebo	1.430	0.213	0.042
	Creme activo	1.241	0.223	0.035

A avaliação clínica dos pacientes não indicaram quaisquer fenómenos de irritação e todos os sujeitos confirmaram a eficácia e aceitabilidade da preparação.

O estudo demonstrou, portanto, aumentos muito significativos nos valores de hidratação e elasticidade da pele ($p<0,02$) após o tratamento de apenas 20 dias. Os resultados são de grande interesse porque eles concordam em mostrar uma melhor estruturação das componentes fundamentais da derme, com aumento do tom de pele. Também deve ser observado o aumento substancial da hidratação da pele, apesar da tenra idade dos pacientes testados. Estes resultados coincidem com a avaliação histológica da cultura primária de fibroblastos tratados com curcumina + zinco + curcumina-FDP.

TESTE 2

Mensuração do stress oxidativo

Ensaios sobre a capacidade da preparação indicada para prevenir o dano oxidativo induzido em células do tecido dérmico, foram realizados em fibroblastos humanos, que foram isolados e, em seguida, cultivados em meio de cultura

adequado. O stress oxidativo foi induzido pela adição de uma mistura de 40 mM de xantina e 2 mM de hipoxantina ao meio de cultura, uma mistura com habilidade conhecida para induzir a formação de Espécies Reactivas de Oxigénio (ROS), os agentes que causam danos às células até à necrose. As preparações sob exame podem ser adicionadas, ou não, ao o caldo, ao mesmo tempo que a mistura de xantina/hipoxantina. O tempo de contacto entre a mistura de xantina/hipoxantina e as preparações foi de 2 horas, no fim das quais as células foram transplantadas num meio de cultura fresco, ou seja, que não contivesse misturas indutoras de stress, nem a substância, e então, autorizadas a repousar por períodos de 3 ou 24 horas. No final do período indicado, a expressão do gene da sintase da prostaglandina G/H e da enzima de ciclooxygenase₂ (COX₂) foi detectada o que é indicativo do estado inflamatório induzido em células por stress oxidativo. O conteúdo de COX₂ mRNA nas células foi então quantificado por transcriptase reversa, estando o dito conteúdo significativamente aumentado em células que tinham suportado o stress oxidativo e reduzido no controle da maioria das células não expostas ao stress oxidativo. A eficácia das diferentes preparações para proteger culturas de fibroblastos humanos do stress oxidativo foi mostrado pela sua capacidade de manter o conteúdo de COX₂ tão baixo quanto como próximo do valor encontrado nas células não expostas ao stress.

Sinergia entre a curcumina, zinco e FDP na protecção do stress oxidativo.

A expressão do COX₂ (unidades de fluorescência normalizada vs gene caseiro rRNA 18s), 24 horas após o stress oxidativo, em células "insultadas" na presença de curcumina, a curcumina complexa com Zn e FDP utilizados separadamente, e na presença do sistema ternário.

	COX ₂
Células não tratadas, não insultadas	2.12
Células não tratadas, insultadas	12.00
Curcumina 3 μ M	5.00
Curcumina 6 μ M	4.90
Complexo Zn-curcumina 3 μ M	4.56
FDP 5 mM	7.14
Curcumina 3 μ M + FDP 5 mM	4.00
Curcumina 3 μ M + complexo Zn-curcumina 3 μ M	4.00
Curcumina 3 μ M + complexo Zn-curcumina 3 μ M FDP 5 mM	3.00

TESTE 3

Expressão de COX₂, após o insulto oxidativo

O teste anterior foi repetido com diferentes composições e os resultados medidos em 3 horas e 24 horas.

	3 horas	24 horas
Células não tratadas, não insultadas	2.00	2.12
Células não tratadas, insultadas	10.00	12.00
Curcumina 3 μ M	5.76	5.00
Curcumina 6 μ M	5.45	4.90
Curcumina 9 μ M	5.10	4.78
Complexo Zn-curcumina 3 μ M	4.97	4.56
Complexo Zn-curcumina 6 μ M	4.89	4.11
Complexo Zn-curcumina 9 μ M	4.77	4.00
FDP 5 mM	7.87	7.14
FDP 10 mM	6.90	6.45
Ácido bosvéllico 100 μ M	7.80	8.00
Ácido bosvéllico 300 μ M	8.10	8.90
Curcumina 3 μ M + FDP 5 mM	3.50	4.00
Curcumina 3 μ M + complexo Zn-curcumina 3 μ M	3.20	2.78
Curcumina 9 μ M + complexo Zn-curcumina 9 μ M	3.30	2.90
Curcumina 3 μ M + complexo Zn-curcumina 3 μ M-FDP 5 μ M	3.30	3.00
Curcumina 9 μ M + complexo Zn-curcumina 9 μ M+FDP 5 μ M	3.01	2.89

A partir destes resultados o efeito sinérgico exibido pelo FDP e sais de Zn sobre a actividade da curcumina no nível celular é claro, no sentido de que a viabilidade das ditas células é mantida e reactivada.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição adequada para manter as células da pele no, ou ajudar a restaurar as células da pele, seu estado fisiológico basal, permitindo-lhes um efeito de regeneração da derme e epiderme, compreendendo:
 - curcumina,
 - difosfato de frutose 1-6,
 - um óxido, ou um sal biologicamente aceitável de um metal capaz de formar, com pelo menos um dos ditos compostos, complexos capazes de melhorar a sua actividade, em combinação com excipientes e/ou diluentes normalmente utilizado para uso cosmético, farmacêutico ou dermatológico.
2. Composição de acordo com a reivindicação 1 contendo curcumina numa concentração entre 0,0005% e 10% do peso total da composição.
3. Composição de acordo com as reivindicações 1 ou 2 contentendo difosfato de frutose 1-6 em concentrações entre 0,001% e 25% em peso do peso total da composição.
4. Composição de acordo com qualquer das reivindicações 1-3 compreendendo óxidos ou sais de um metal capaz de formar, com pelo menos um dos compostos acima referidos, complexos capazes de melhorar a sua actividade.
5. Composição de acordo com a reivindicação 4 em que o dito metal é escolhido do grupo consistindo em cálcio, magnésio, cobre, bismuto, zinco, alumínio, manganés, antimónio, estanho, ouro, prata, cromo, cobalto, vanádio e titânio.
6. Composição de acordo com a reivindicação 5, contendo metais capazes de formar um complexo de curcumina.

7. Composição de acordo com a reivindicação 6 em que os metais estão presentes em quantidades tais que complexam completamente a curcumina.
8. Composição de acordo com a reivindicação 7 contendo complexo de curcumina.
9. Composição de acordo com a reivindicação 6 em que os metais estão presentes em quantidades tais como a curcumina parcialmente complexa.
10. Composição de acordo com a reivindicação 6 contendo uma mistura de curcumina e curcumina complexa.
11. Composição de acordo com qualquer das reivindicações 6-10, em que o metal é zinco.
12. Composição de acordo com a reivindicação 11 em que o zinco se encontra na forma de acetato de zinco ou óxido de zinco.
13. Composição de acordo com qualquer das reivindicações 11 ou 12 em o complexo de curcumina é formado pela dissolução do sal de zinco numa solução hidroalcoólica e adicionado curcumina numa proporção molar de 1:2.
14. Composição de acordo com qualquer das reivindicações 12 ou 13 em que o complexo ocorre pela adição de curcumina na composição contendo óxido de zinco.
15. Composição de acordo com qualquer das reivindicações 1-14 contendo pelo menos um composto escolhido a partir da classe que consiste em ácidos de frutas (ácidos α -hidróxi), glucosaminoglicanos, uréia uréia em misturas de proteínas, flavonas, flavonóides, terpenos, diterpenos, vaselina, ácidos gordos saturados e insaturados, lipídios, fosfolipídios,

cumarina e derivados, proteínas, prótidos, aminoácidos, vitaminas, em particular do grupo D e H, ceramidas, esfingosinas, ácidos bosvélidos e derivados, amido e seus derivados, e monossacarídeos.

16. Composição de acordo com a reivindicação 15 em que os derivados do ácido bosvélido são acetil e formil.
17. Composição de acordo com qualquer das reivindicações 1-16 contendo pelo menos um composto escolhido a partir da classe consistindo em piritona e seus sais complexos, derivados do ácido fumárico, extractos de *Mahonia*, derivados de antraquinona, derivados do ácido retinóico, derivados da vitamina D e lactoferrinas.
18. Medicamento composto pela composição reivindicada em qualquer uma das reivindicações 1-17 utilizável em doenças da pele em que é essencial bloquear o processo inflamatório através da modulação de canais de cálcio e radicais livres causados por processos oxidativos, a fim de conseguir a regeneração da pele.
19. Medicamento composto pela composição reivindicada na reivindicação 18 como um coadjuvante para o uso no tratamento terapêutico da psoríase.
20. Uso cosmético da composição de acordo com qualquer das reivindicações 1-17, em particular para a prevenção da formação de rugas e adequado para a prevenção da elastose.