

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0620663-8 A2**

(22) Data de Depósito: 28/11/2006
(43) Data da Publicação: 22/11/2011
(RPI 2133)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/19
A61P 17/00

(54) **Título:** COMPOSIÇÃO, USOS DE UMA COMPOSIÇÃO E USO COSMÉTICO DE UMA COMPOSIÇÃO

(30) **Prioridade Unionista:** 15/12/2005 FR 0512761

(73) **Titular(es):** Galderma Research & Development

(72) **Inventor(es):** Claire Mallard, Eve Ferrara, Laurent Fredon

(74) **Procurador(es):** Kátia Jane Ferreira Evangelista

(86) **Pedido Internacional:** PCT FR2006051239 de 28/11/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/071860 de 28/06/2007

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÃO, USOS DE UMA COMPOSIÇÃO E USO COSMÉTICO DE UMA COMPOSIÇÃO. A presente invenção refere-se a uma composição para aplicação tópica que compreende, em um meio fisiologicamente aceitável, pelo menos um composto retinóide escolhido entre os derivados de ácido naftóico de fórmula (I), seus sais e ésteres; e pelo menos um composto anti-irritante escolhido entre os sais do ácido 18 β -glicirretínico e seus derivados.

“COMPOSIÇÃO, USOS DE UMA COMPOSIÇÃO E USO COSMÉTICO DE UMA COMPOSIÇÃO”

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a composições para aplicação
5 tópica, e seus usos como produtos cosméticos ou farmacêuticos, composições
essas que se destinam, em particular, ao tratamento da acne.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A acne é uma patologia multifatorial freqüente que atinge a pele
rica em glândulas sebáceas (rosto, região escapular, braços e regiões
10 intertriginosas). Ela é a mais freqüente das dermatoses. Os cinco fatores
patogênicos indicados a seguir desempenham um papel determinante na
constituição da acne:

1. a predisposição genética;
2. a superprodução de sebo (seborréia);
- 15 3. os andrógenos;
4. os distúrbios da queratinização folicular
(comodenogênese); e
5. a colonização bacteriana e os fatores inflamatórios.

Existem diversas formas de acnes, que possuem todas em
20 comum o fato dos folículos pilossebáceos estarem afetados. Pode-se citar em
particular a acne conglobata, a acne quelóide da nuca, a acne medicamentosa,
a acne miliar recidivante, a acne necrótica, a acne neonatal, a acne pré-
menstrual, a acne profissional, a acne rosácea, a acne senil, a acne solar, e a
acne vulgar.

25 A acne vulgar, também chamada acne juvenil polimorfa, é a mais
comum. Ela compreende quatro estágios:

- O estágio 1 corresponde à acne comedoniana caracterizada por
um grande número de comedões abertos e/ou fechados, e de microcistos.

- O estágio 2, ou acne papulopustulosa, é de gravidade leve à moderada. Ela se caracteriza pela presença de comedões abertos e/ou fechados, de microcistos, mas também de pápulas vermelhas e de pústulas. Ela afeta principalmente o rosto e deixa poucas cicatrizes.

5 - O estágio 3, ou acne papulo papulocomedoniana, é mais grave e se estende às cotas, ao tórax e aos ombros. Ela é acompanhada de um número maior de cicatrizes.

 - O estágio 4, ou acne nodulocística, é acompanhado de numerosas cicatrizes. Ela apresenta nódulos, bem como pústulas volumosas
10 violáceas e dolorosas.

As diferentes formas de acne descritas anteriormente podem ser tratadas por ativos tais como anti-seborréicos e anti-infecciosos, por exemplo, o peróxido de benzoíla (em particular o produto Eclaran® comercializado pela Pierre Fabre), por retinóides tais como a tretinoína (em particular o produto
15 Retacnyl® comercializado pela Galderma) ou a isotretinoína (produto Roaccutane® comercializado pelos Laboratórios Roche), ou ainda por derivados de ácido naftóico. Os derivados de ácido naftóico, tais como em particular o ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftóico)-comumente denominado adapaleno (produto Differine® comercializado pela Galderma), são
20 amplamente descritos e reconhecidos como princípios ativos tão eficazes quanto a tretinopina para o tratamento da acne.

O adapaleno em particular apresenta uma eficácia unanimemente demonstrada; entretanto, seria vantajoso e útil que sua tolerância por via tópica, embora superior a de seus concorrentes que pertencem à mesma
25 classe química (tretinoína, tarazoteno), seja melhorada.

Ora, a Depositante revelou, de modo surpreendente, que a associação de adapaleno com certos compostos anti-irritantes particulares podia melhorar significativamente a tolerância desse retinóide, e assim corrigir o

problema de irritação. De fato, como mostra o exemplo 2, alguns anti-irritantes permitem reduzir o edema provocado pelo adapaleno até em mais de 60%.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

A presente invenção tem, portanto, por objeto uma composição, em particular farmacêutica e, de preferência, dermatológica, destinada em particular a uma aplicação tópica, que compreende, em um meio fisiologicamente aceitável, pelo menos um composto retinóide, de preferência escolhido entre os derivados de ácido naftóico de fórmula (I) a seguir, seus sais e ésteres, e pelo menos um composto anti-irritante escolhido entre os sais do ácido 18 β -glicirretínico e seus derivados.

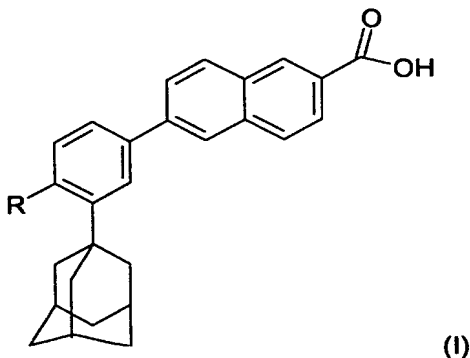
DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Vantajosamente, a composição não compreende qualquer agente despigmentante distinto do composto retinóide, em particular adapaleno.

Por meio fisiologicamente aceitável, entende-se um meio compatível com a pele, as mucosas e/ou os fâneros.

O composto retinóide, de acordo com a presente invenção, pode ser escolhido entre o ácido retinóico trans (ou tretinoína), a isotretinoína ou ainda a motretinida.

O composto retinóide de acordo com a presente invenção é escolhido, de preferência, entre os derivados de ácido naftóico de fórmula (I), seus sais e ésteres:



em que R representa um átomo de hidrogênio, um radical

hidroxila, um radical alquila, ramificado ou não, que possui de 1 a 4 átomos de carbono, um radical alcóxi que possui de 1 a 10 átomos de carbono ou um radical cicloalifático substituído ou não.

5 Por radical alquila linear ou ramificado que possui de 1 a 4 átomos de carbono, entendem-se de preferência os radicais metila, etila, propila e butila.

Por radical alcóxi que possui de 1 a 10 átomos de carbono, entendem-se de preferência os radicais metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, hexilóxi e decilóxi.

10 Por radicais cicloalifático, entendem-se de preferência os radicais mono ou policíclico tal como o radical metil-1-ciclo-hexila ou o radical 1-adamantila.

15 Por sais de derivados de ácido naftóico, entendem-se sais formados com uma fase farmacologicamente aceitável, em particular uma base mineral tal como a soda, a potassa e a amônia ou uma base orgânica tal como a lisina, a arginina, a N-metil-glucamina, e também os sais formados com aminas graxas tais como a dioctilamina, o aminometil propanol e a estearilamina.

20 Por ésteres dos derivados de ácido naftóico, entendem-se ésteres formados com álcoois farmacologicamente aceitáveis.

De preferência, entre os derivados do ácido naftóico suscetíveis de entrar na composição de acordo com a presente invenção, são escolhidos de preferência o ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]2-naftóico (adapaleno), o ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-hidroxifenil]-2-naftóico, o ácido 6-[3-(1-adamantil)-
25 4-deciloifenil]-2-naftóico ou o ácido 6-[3-(1-adamantil)4-hexiloifenil]2-naftóico.

Mais preferencialmente ainda, o composto retinóide utilizável de acordo com a presente invenção é escolhido entre o adapaleno (o ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]2-naftóico), seus sais e seus ésteres.

Por sais de adapaleno, entendem-se em particular os sais formados com uma base farmacologicamente aceitável, em particular bases minerais tais como a soda, a potassa e a amônia ou bases orgânicas tais como a lisina, a arginina, a N-metil-glucamina.

5 Entendem-se ainda por sais de adapaleno os sais formados com aminas graxas tais como a dioctilamina, o aminometil propanol e a estearilamina.

De preferência, o composto retinóide e o adapaleno.

Os anti-irritantes utilizáveis, de acordo com a presente invenção,
10 são os sais do ácido permite reduzir a irritação provocada pelos retinóides, em particular, o adapaleno.

Por sais do ácido 18 β -glicirretínico, entende-se em particular o sal de potássio do ácido 18 β -glicirretínico, o sal de sódio do ácido 18 β -glicirretínico, o sal de sódio do ácido 18 β -glicirretínico, o sal de monoamônio do
15 ácido 18 β -glicirretínico (amônio glicirretinato), o sal succinato dissódio do ácido 18 β -glicirretínico, ou ainda o sal dipotássio do ácido 18 β -glicirretínico.

Por derivados dos sais do ácido 18 β -glicirretínico, entende-se em particular o monoéster de glicerina e do ácido 18 β -glicirretínico.

De preferência, o anti-irritante é o sal de potássio do ácido 18 β -
20 glicirretínico,

Nas composições de acordo com a presente invenção, a concentração de composto retinóide está compreendida entre 0,001% e 10%, preferencialmente entre 0,01% e 5% e, mais preferencialmente entre 0,05% e 2% em peso do peso total da composição. Em todo o presente invenção, salvo
25 especificação contrário, deve ser entendido que quando forem dados intervalos de concentrações, eles incluem os limites superior e inferior do referido intervalo.

De preferência, a concentração de composto retinóide é igual a

0,1%. De modo alternativo, a concentração de composto retinóide é de preferência igual a 0,3%.

A concentração de composto anti-irritante está por sua vez compreendida entre 0,01% e 10%, preferencialmente entre 0,1% e 7%.

5 A composição de acordo com a presente invenção pode se apresentar sob todas as formas galênicas normalmente utilizadas para uma aplicação tópica, em particular em forma de dispersões aquosas, hidroalcoólicas ou oleosas, de dispersões do tipo loção, de géis aquosos, anidros ou lipofílicos de emulsões de consistência líquida ou semilíquida do tipo
10 leite, obtidas por dispersão de uma fase graxa em uma fase aquosa (O/A) ou inversamente (A/O), ou de suspensões ou emulsões de consistência mole, semilíquida ou sólida do tipo creme, gel-creme, espuma ou pomada, de micro emulsões, de micro partículas ou de dispersões vesiculares de tipo iônico e/ou de tipo não iônico, ou ainda em forma de sprays.

15 De preferência, as composições se apresentam em forma de um gel.

O técnico no assunto tomará todos os cuidados ao escolher os excipientes que constituem as composições de acordo com a presente invenção em função da forma galênica desejada e de modo que as propriedades vantajosas da composição sejam respeitadas.

20 A composição de acordo com a presente invenção pode ainda compreender em particular um ou mais dos seguintes ingredientes:

- a) um ou mais agentes gelificantes ou agentes de suspensão,
- b) um ou mais agentes quelantes,
- c) um ou mais agentes umectantes,
- 25 d) um ou mais agentes conservantes.

A título de exemplo não limitativo de gelificantes ou agente de suspensão que podem entrar nas composições, de acordo com presente invenção, pode-se citar os carbômeros vendidos com o nome genérico de

Carbopol[®], os carbômeros chamados não sensíveis aos eletrólitos, vendidos com o nome de d'Ultrez de 10[®] ou de Carbopol ETD[®] pela BF Goodrich, os polissacarídeos tendo como exemplos não limitativos a goma de xantano como o Keltrol[®] vendido pela Kelco, a goma de guar, as quitosanas, as celuloses e seus derivados tais como a hidroxietilcelulose, em particular o produto vendido com o nome de Natrosol HHX 250[®] pela Aqualon, e o copolímero de acrilamida de sódio e de acrilamido-2-metilacrilamido sulfonato em dispersão a 40% no iso-hexadecano e o polissorbato 80 vendido com o nome de Simulgem 600[®] pela Seppic.

A título de gelificante preferido, pode-se citar a hidroxietilcelulose vendida em particular com o nome Natrosol HHX 250[®].

Entre os agentes quelantes, pode-se citar a título de exemplos não limitativos, o ácido dietileno triamina penta-acético (DTPA), o ácido dietileno diamina-di (O-hidroxifenil acético) (EDDHA), o ácido hidróxi 2-etileno diamino triacético (HEDTA), o ácido etildiamina-di (O-hidróxi-p-metilfenil) acético (EDDHMA), o ácido etileno diamina tetra-acético (EDTA), e o ácido etileno diamina-di (5-carbóxi-2-hidroxifenil) acético (EDDCHA).

Entre os agentes umectantes que têm por papel diminuir a tensão superficial e permitir um maior espalhamento do líquido, utiliza-se preferencialmente, sem que essa lista seja limitativa, compostos tais como o propileno glicol, o dipropileno glicol, o propileno glicol dipelargonato, o lauroglicol, e o etoxidiglicol, sozinhos ou em mistura. Pode-se também citar compostos, também conhecidos por seu papel como emulsificantes, tais como o Tween 80, o Gliceril Monoestearato & POE Estearato vendido com o nome Arlacel 165FL[®] pela Uniquema, Polioxietileno (21) Estearil Éter vendido com o nome Brij721[®] pela Uniquema, os *synperonics* como em particular o Synperonic PE/L62 (Poloxâmero 182) ou o Synperonic PE/L44 (Poloxâmero 124).

A título de agente umectante preferido, pode-se citar o propilenoglicol, o Synperonic PE/L26 (Poloxâmero 182) ou o Synperonic PE/L44 (Poloxâmero 124).

Entre os agentes conservantes pode-se citar, a título de exemplos não limitativos, o ácido benzóico e seus derivados, como o álcool benzílico, o cloreto de benzalcônio, o benzoato de sódio, o bronopol, a cloro-hexidina, o clorocresol e seus derivados, o álcool etílico, o álcool fenetílico, o fenoxietanol, o sorbato de potássio, a diazolidiniluréia, os parabenos tais como o propil parabeno ou o metil parabeno, considerados sozinhos ou em misturas.

A título de agente conservante preferido, podem-se citar os parabenos e o fenoxietanol ou o cloreto de benzalcônio, sozinhos ou em mistura.

A composição de acordo com a presente invenção pode compreender igualmente um ou mais emulsionantes.

Os emulsionantes tensoativos são compostos anfifílicos que possuem uma parte hidrófoba que possui uma afinidade com o óleo e uma afinidade com o óleo e uma parte hidrófila que possui uma afinidade com a água criando assim um vínculo entre as duas fases. Os emulsionantes iônicos ou não iônicos estabilizam, portanto as emulsões óleo/água adsorvendo na interface e formando camadas lamelares de cristais líquidos.

A título de emulsificantes preferidos, podem-se citar os emulsionantes citados previamente por suas propriedades de agentes umectantes ou emulsificantes lipófilos de tipo glucato SS e Glucamato SSE.

As composições da presente invenção podem compreender ainda qualquer aditivo habitualmente utilizado no campo cosmético ou farmacêutico, tais como neutralizantes, filtros solares, antioxidantes, cargas, eletrólitos, colorantes, bases ou ácidos usuais, minerais ou orgânicos, perfumes, óleos essenciais, ativos cosméticos, hidratantes, vitaminas, ácidos graxos essenciais,

esfingolipídios, compostos autobronzeantes tais como DHA, agentes calmantes e protetores da pele, agentes propenetrantes, ou uma mistura desses elementos. Evidentemente, o técnico no assunto tomará todos os cuidados ao escolher esse ou esses eventuais compostos complementares, e/ou sua
5 quantidade de modo que as propriedades vantajosas da composição de acordo com a presente invenção não sejam, ou não sejam substancialmente, alteradas.

Esses aditivos podem estar presentes na composição à razão de 0,001% à 20% em peso em relação ao peso total da composição.

10 A presente invenção tem também por objeto a composição tal como descrita anteriormente a título de medicamento.

Em particular, a presente invenção trata do uso de uma composição tal como descrita anteriormente para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento e/ou à prevenção das afecções
15 dermatológicas ligadas a um distúrbio da queratinização relativo à diferenciação e à proliferação celular, em particular para tratar as acnes vulgares, comedonianas, papulopustulosas, papulocomedonianas, nodulocísticas, as acnes conglobatas, as acnes quelóides da nuca, as acnes miliares recidivantes, as acnes necróticas, as acnes neonatais, as acnes
20 profissionais, as acnes rosáceas, as acnes senis, as acnes solares, as acnes medicamentosas.

De preferência, a presente invenção trata do uso de uma composição tal como descrita anteriormente para a preparação de um medicamento destinado a prevenir e/ou a tratar as acnes vulgares.

25 Preferencialmente, as referidas composições de acordo com a presente invenção são administradas por via tópica.

Além disso, a presente invenção trata igualmente do uso cosmético de uma composição de acordo com a presente invenção para o

tratamento da pele com tendência acnéica, para combater o aspecto graxo da pele ou dos cabelos.

A presente invenção vai ser agora ilustrada por meio dos exemplos apresentados a seguir, que não têm qualquer caráter limitativo do
5 alcance da presente invenção.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1

SOLUÇÕES DE ANTI-IRRITANTES

Os anti-irritantes utilizados são formulados salvo indicação
10 contrária em um veículo etanol/água (50:50) nas concentrações indicadas na tabela abaixo. Essa tabela indica também para cada anti-irritante o grupo tratado no exemplo 2.

Grupo	Anti-irritantes	Teor de solução hidroalcoólica 50:50 (%)
4	ácido 18 β -glicirretínico (Enoxolona)	1,5
5	sal de potássio do ácido 18 β - glicirretínico	1,5

O grupo 4 é utilizado como controle negativo nos estudos a
seguir. De fato, como mostram os estudos a seguir, embora conhecida como
15 anti-irritante, a enoxolona não tem efeito sobre a irritação devida aos retinóides.

EXEMPLO 2

AValiação do Efeito de Diferentes Anti-irritantes em Tratamento

PREVENTIVO

ANTES DA APLICAÇÃO TÓPICA DE DIFFÉRINE® GEL NO CAMUNDONGO BALB/C:

20

ESTUDO DE TOLERÂNCIA

O presente estudo tem por finalidade comparar o poder irritante de um gel de referência a 0,1% de adapaleno quando esse tratamento é antecedido ou não de tratamento por um anti-irritante.

O tratamento consiste em uma aplicação tópica diária (20 µl) de anti-irritante formulado em um veículo hidroalcoólico (50% de etanol e 50% de água em volume) na orelha direita de camundongo BALB/c distribuídas em cinco grupos (camundongos fêmeas com aproximadamente 9 semanas de idade), seguida de uma aplicação tópica (20 µl) de Différine® gel (gel de referência a 0,1% de adapaleno), à razão de uma aplicação de cada formulação por dia durante 6 dias.

Os produtos a ser testados são:

Grupo 1: Não tratados (controles)

Grupo 2: Différine® gel (gel de referência)

Grupo 3: Solução Etanol/água (veículo hidroalcoólico dos anti-irritantes) e Différine® gel

Grupo 4: Enoxolona e Différine® gel

Grupo 5: Sal de potássio do ácido 18β-glicirretínico e Différine® gel.

A avaliação é feita por medidas da espessura da orelha por meio do Oditest e por observação clínica dos animais do 2º ao 19º dia.

Os resultados estão representados na tabela abaixo e na Figura 1:

- A Figura 1 representa as cinéticas da espessura média das orelhas de camundongos do 2º ao 19º dia nos grupos 1 a 3 (referência) e 4 e 5.

As cinéticas indicam que a formulação Différine® gel sozinha é irritante; a adição do veículo hidroalcoólico a essa formulação não altera o grau de irritação (grupo 3).

A enoxolona (grupo 4) não tem quase nenhum efeito sobre a diminuição da irritação provocada por Différine® gel.

Em compensação, a aplicação de sal de potássio do ácido 18 β-

glicirretínico (grupo 5) diminui significativamente a irritação provocada por Différine® gel: essa diminuição é superior a 60%.

TABELA RECAPITULATIVA DOS RESULTADOS DAS ÁREAS SOB A CAMADA (AUC) DAS CINÉTICAS DAS ESPESSURAS DE ORELHA (CF FIGURA 2 PARA OS HISTOGRAMAS)

	AUC de Edema D2-D19		% inibição AUC vs Differin	P valores	t-test Student vs Differin
	Média	sem			
Não tratados	158,6	24,4			
Différine	147,6	12,8	7,0	0,6989	N/S
Etanol/água/ Différine	159,0	23,8	-0,3	0,9909	N/S
Sal de potássio do ácido 18β- glicirretínico + Differine	58,2	17,5	63,3	0,0102	*

5 NS = Não Significativo

Os resultados do estudo mostram que após aplicações tópicas repetidas de 20 µl de uma solução de anti-irritante e de 20 µl de Différine® gel do J1 ao J6 na orelha dos camundongos BALB/c:

- A formulação Différine® gel é irritante;
- 10 - A enoxolona não tem efeito irritante sobre a irritação provocada por Différine® gel;
- Em compensação, o anti-irritante sal de potássio do ácido 18β-glicirretínico diminui em 63% o edema.

Esse exemplo demonstra que anti-irritantes potenciais não
15 possuem todos o mesmo efeito frente ao edema provocado por Différine® gel, e que somente o sal de potássio do ácido 18β-glicirretínico é eficaz para diminuir

a irritação devida ao adapaleno.

Deve-se também notar que nenhuma perda de peso foi notada durante o estudo.

EXEMPLO 3

5 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE COMEDOLÍTICA DE DIFFÉRINE® GEL SOZINHO COMPARADO COM DIFFÉRINE® GEL ASSOCIADO A UM PLACEBO QUE COMPREENDE UM ANTI- IRRITANTE NO CAMUNDONGO RHINO

O presente estudo tem por finalidade comparar a atividade comedolítica de Différine® gel (gel de referência a 0,1% de adapaleno) quando
10 esse tratamento é antecedido ou não por um tratamento por um anti-irritante.

Esse tratamento consiste em uma aplicação tópica diária de um veículo hidroalcoólico (etanol/água 50:50) que compreende o anti-irritante sal de potássio do ácido 18β-glicirretínico, seguida 30 minutos depois de uma aplicação de Différine® gel, na pele das costas do camundongo RHINO FVB
15 RH-hrth (Rhino) durante 18 dias.

Os produtos testados são:

Grupo 1: Différine® gel sozinho

Grupo 2: Veículo hidroalcoólico e a seguir placebo de Différine®
gel

20 Grupo 3: Veículo hidroalcoólico e a seguir Différine® gel

Grupo 4: Sal de potássio do ácido 18 β-glicirretínico e a seguir Différine® gel

A figura 3 representa os resultados da contagem do números de comedões por centímetro (cm) nas costas dos camundongos Rhino
25 após 18 dias de tratamento tópico para os 4 grupos mencionados anteriormente.

Os resultados desse estudo mostram que as peles tratadas com placebos (grupo 2) apresentam um número elevado de comedões por

centímetro, compreendidos entre 51 e 60. As peles tratadas com Différine® gel sozinho ou precedido de um placebo (grupos 1 e 3) apresentam um número comparável e fraco de comedões por centímetro, compreendido entre 3 e 5.

As peles previamente tratadas com o anti-irritante sal de potássio do ácido 18 β -glicirretínico apresenta um número de comedões por centímetro estatisticamente equivalente ao dos grupos 1 e 3.

Constata-se, portanto, na figura 3 que o anti-irritante sal de potássio do ácido 18 β -glicirretínico com Différine® gel em tratamento dissociado não diminui a atividade comedolítica de Différine® gel sozinho.

Finalmente, após 18 dias de tratamento tópico, deve-se notar que os animais não apresentaram perda de peso.

Esse estudo global demonstra que a aplicação do sal de potássio do ácido 18 β -glicirretínico específico antes do tratamento com Différine® gel não diminui a atividade comedolítica de Différine® gel.

EXEMPLO 4

FORMULAÇÃO DE TIPO GEL QUE COMPREENDE ADAPALENO A 0,1% E ANTI-

IRRITANTES

Ingredientes	Fórmula A
Adapaleno	0,1%
Água purificada	80,0%
Sal de potássio do ácido 18 β -glicirretínico	1,5%
Titriplex III	0,2%
Natrosol 250 HHX Pharm	2,0%
Propileno glicol	4,0%
Synperonic PE/L62	0,2%
Fenoxietanol	1,0%
Água purificada	Qsp 100%

EXEMPLO 5**ESTUDO DE TOLERÂNCIA DA FORMULAÇÃO DO EXEMPLO 4**

Um estudo de tolerância é realizado de acordo com o protocolo do exemplo 2 com a formulação do exemplo 4. Entretanto, trata-se aqui, contrariamente ao exemplo 2, de um tratamento não dissociado, uma vez que o adapaleno e o anti-irritante estão presentes na mesma formulação.

Os resultados das áreas sob a curva (AUC) das cinéticas de espessura de orelha entre os dias 2 e 19 são dados na seguinte tabela:

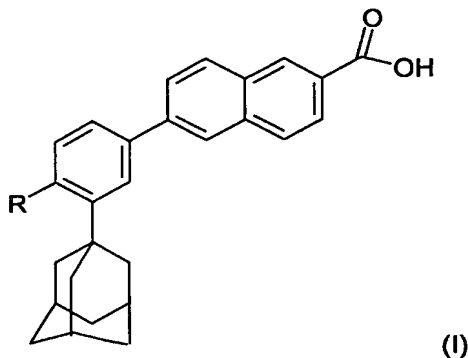
			% Aumento Vs placebo	Student t-test Vs placebo	% Inibição Vs Différine gel
	Média	Desvio- padrão			
Différine Placebo	358,0	3,8			
Différine Gel 0,1%	519,5	25,8	45,1	***	
Fórmula A	402,4	17,0	12,1	*	22,5

Conclusões do estudo:

- Différine[®] gel 0,1% aumenta a área sob a curva em 45% em relação ao gel placebo.
- A formulação com anti-irritante aumenta a área sob a curva em relação ao gel placebo em 12%.
- Em relação ao Différine[®] gel 0,1%, a fórmula A é 20% menos irritante.
- O sal de potássio do ácido 18 β -glicirretínico parece ser um anti-irritante eficaz. Esses resultados confirmam os do exemplo 2 em que o anti-irritante havia sido avaliado em tratamento dissociado, ou seja, antes da aplicação de Différine[®] gel 0,1%.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSIÇÃO, caracterizada pelo fato de compreender, em um meio fisiologicamente aceitável, pelo menos um composto retinóide escolhido entre o ácido retinóico trans, a isotretinoína, a motretinida, os derivados de ácido naftóico de fórmula (I), seus sais e ésteres:



em que R representa um átomo de hidrogênio, um radical hidroxila, um radical alquila, ramificado ou não, que possui de 1 a 4 átomos de carbono, um radical alcóxi que possui de 1 a 10 átomos de carbono ou um radical cicloalifático substituído ou não,

e pelo menos um composto anti-irritante escolhido entre os sais do ácido 18β-glicirretínico e seus derivados.

2. COMPOSIÇÃO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato do radical alquila na fórmula (I) ser o radical metila, etila, propila, ou butila.

3. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizada pelo fato do radical alcóxi na fórmula (I) ser o radical metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, hexilóxi ou decilóxi.

4. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato do radical cicloalifático na fórmula (I) ser o radical metil-1-ciclo-hexila ou o radical 1-adamantila.

5. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato do composto retinóide ser escolhido entre o

adapaleno, o ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-hidroxifenil]-2-naftóico, o ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-deciloifenil]-2-naftóico ou o ácido 6-[3-(1-adamantil)4-hexiloifenil]2-naftóico.

5 6. COMPOSIÇÃO, de acordo a reivindicação 5, caracterizada pelo fato do composto retinóide ser o adapaleno.

7. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato do composto anti-irritante ser o sal de potássio do ácido 18 β -glicirretínico.

10 8. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato do composto se apresentar na forma de um gel.

9. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato da concentração de composto retinóide estar compreendida entre 0,001% e 10%, preferencialmente entre 0,01% e 5% e, preferencialmente, entre 0,05% e 2% em peso do peso total da composição.

15 10. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato da concentração do composto retinóide ser igual a 0,1%.

20 11. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato da concentração do composto retinóide ser igual a 0,3%.

12. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 11, caracterizada pelo fato da concentração do composto anti-irritante estar compreendida entre 0,01% e 10%, preferencialmente entre 0,1% e 7%.

25 13. COMPOSIÇÃO, de acordo com uma das reivindicações 1 a 12, caracterizada pelo fato de ser a título de medicamento.

14. USO DE UMA COMPOSIÇÃO, conforme descrita em uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento e/ou à prevenção das afecções

dermatológicas ligadas a um distúrbio da queratinização relativo à diferenciação e à proliferação celular, em particular para tratar as acnes vulgares, comedonianas, papulopustulosas, papulocomedonianas, nodulocísticas, as acnes conglobatas, as acnes quelóides da nuca, as acnes
5 miliares recidivantes, as acnes necróticas, as acnes neonatais, as acnes profissionais, as acnes rosáceas, as acnes senis, as acnes solares e as acnes medicamentosas.

15. USO DE UMA COMPOSIÇÃO, conforme descrita em uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de
10 uma composição farmacêutica destinada a prevenir ou a tratar as acnes vulgares.

16. USO COSMÉTICO DE UMA COMPOSIÇÃO, conforme descrita em uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de ser para o tratamento das peles com tendência acnéica ou para combater o aspecto
15 graxo da pele ou dos cabelos.

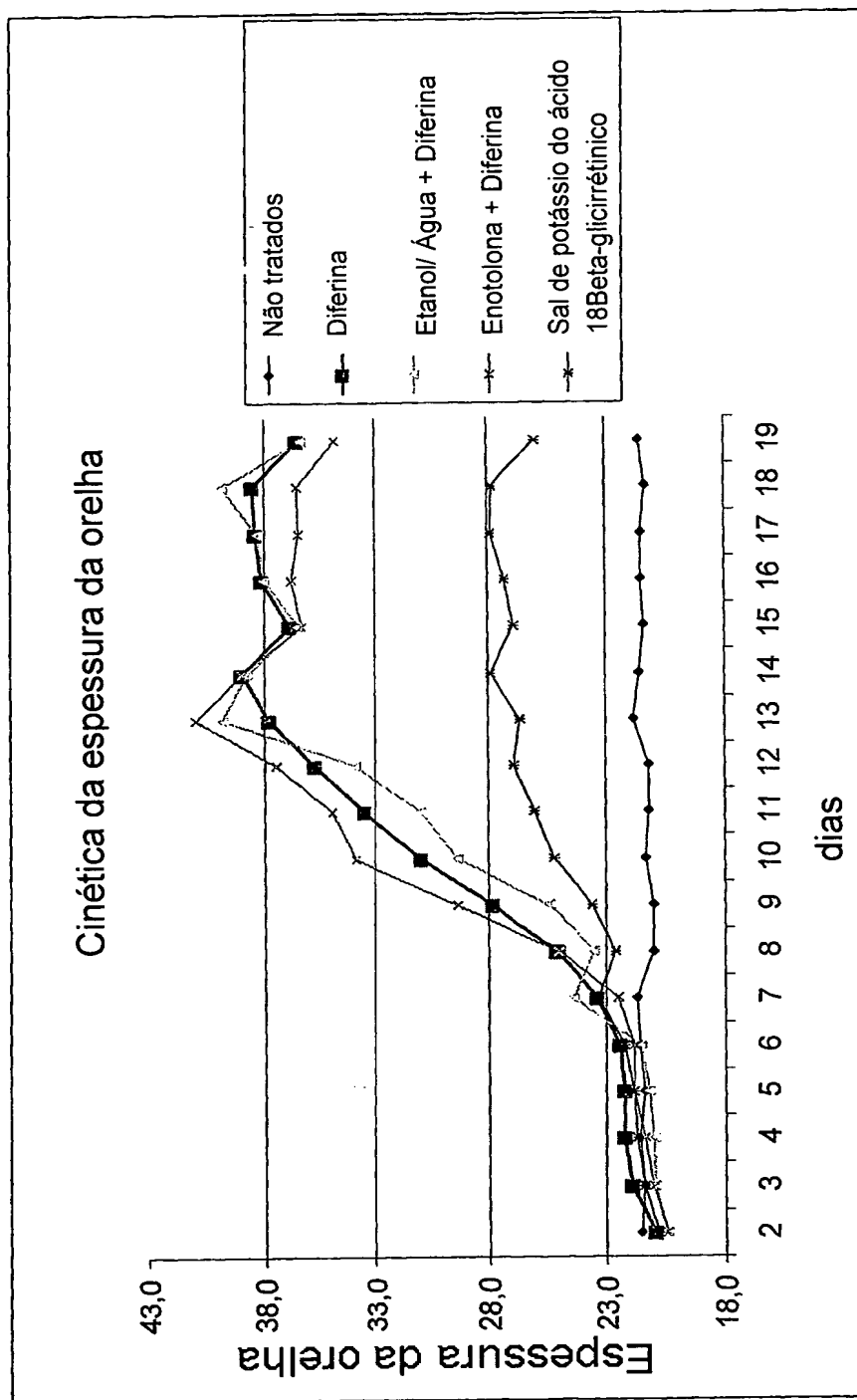
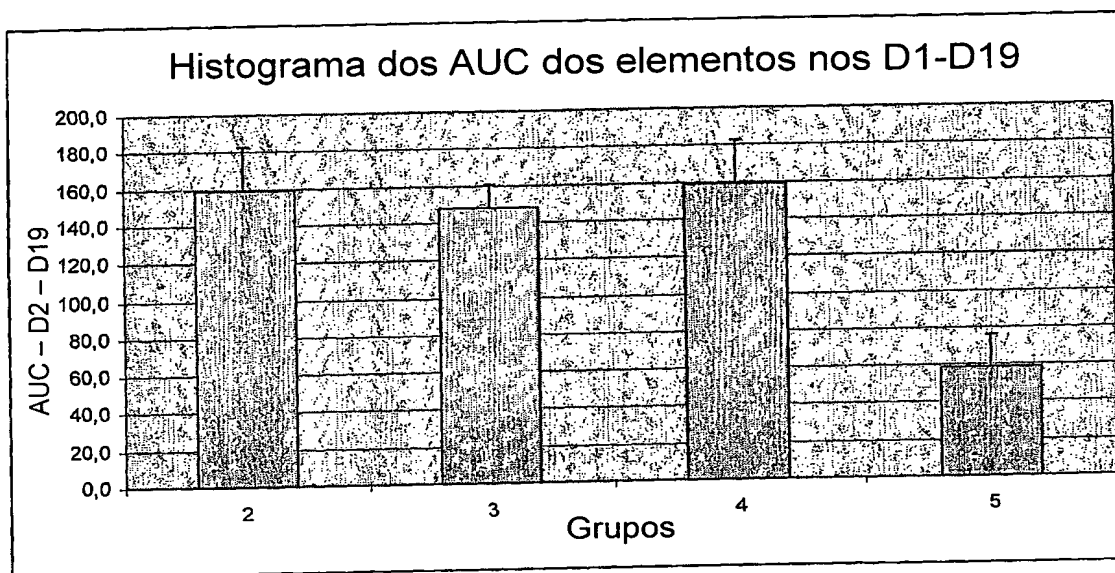
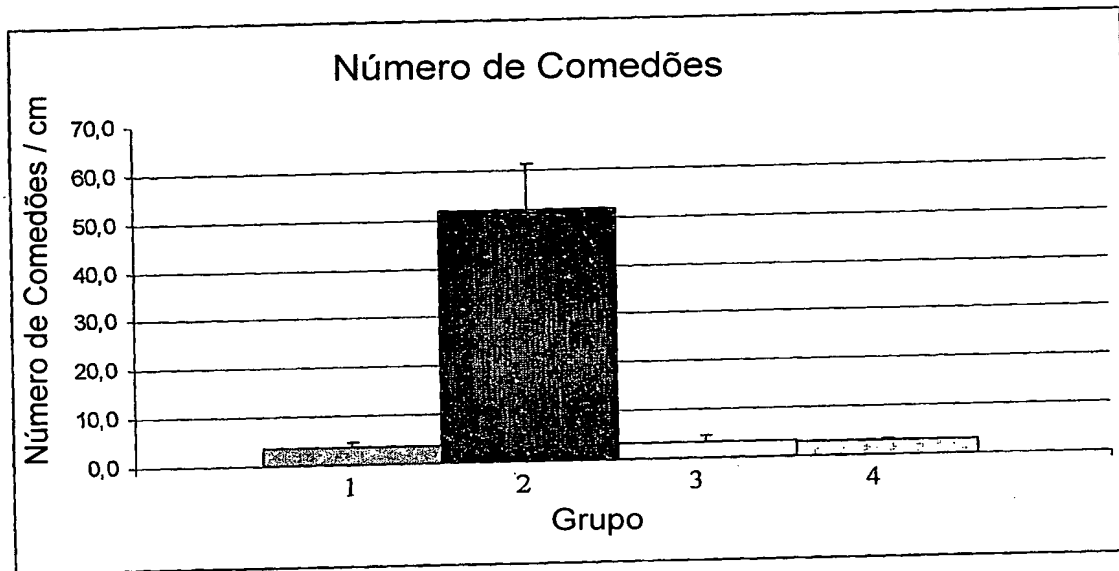


Fig. 1

**Fig. 2**

**Fig. 3**

RESUMO**"COMPOSIÇÃO, USOS DE UMA COMPOSIÇÃO E USO COSMÉTICO DE
UMA COMPOSIÇÃO"**

5 A presente invenção refere-se a uma composição para aplicação
tópica que compreende, em um meio fisiologicamente aceitável, pelo menos
um composto retinóide escolhido entre os derivados de ácido naftóico de
fórmula (I), seus sais e ésteres; e pelo menos um composto anti-irritante
escolhido entre os sais do ácido 18 β -glicirretínico e seus derivados.