



INPI
INSTITUTO
NACIONAL
DA PROPRIEDADE
INDUSTRIAL
Assinado
Digitalmente

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0917584-9

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0917584-9

(22) Data do Depósito: 28/07/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 17/11/2015

(51) Classificação Internacional: A61K 31/194; A61K 31/20; A61K 31/23; A61K 31/722; A61K 45/06; A61P 7/00; A61K 47/12; A61K 47/36; A61K 9/00.

(30) Prioridade Unionista: EP 08161799.5 de 05/08/2008.

(54) Título: COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO HIDROXILALQUIL QUITOSANA E AMIDA DE ÁCIDO CARBOXÍLICO PARA O TRATAMENTO DE ROSÁCEA

(73) Titular: POLICHEM S.A., Sociedade Anônima Luxemburgo. Endereço: 50 Val Fleuri, L-1526, LUXEMBURGO(LU)

(72) Inventor: FEDERICO MAILLAND; EMANUELA MURA.

(87) Publicação PCT: WO 2009/150257 de 17/12/2009

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 05/11/2019, observadas as condições legais

Expedida em: 05/11/2019

Assinado digitalmente por:
Liane Elizabeth Caldeira Lage
Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

“COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO HIDROXILALQUIL QUITOSANA E AMIDA DE
ÁCIDO CARBOXÍLICO PARA O TRATAMENTO DE ROSÁCEA”

[0001] A presente invenção refere-se a composições que contêm quitosana, um derivado de quitosana ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo e uma amida de ácido carboxílico de cadeia curta-média ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo para a preparação de um medicamento ou de um dispositivo médico ou de um produto sanitário ou de um cosmético que forme uma película após aplicação sobre a pele da face e de outras áreas afetadas, útil para proteção da pele em rosácea, uma condição inflamatória crônica da pele e outras condições da pele caracterizadas por teleangiectasia, como couperose e teleangiectasia das pernas.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[0002] A rosácea é uma condição comum, porém frequentemente mal compreendida que se avalia afete mais de 13 milhões de pessoas no mundo todo (Plewig & Jansen em: Fitzpatrick' s Dermatology in General Medicine. Freedberg e outros. Eds., 6ª. ed., McGRAW-HILL pub., NY 2003, p. 688). Ela afeta pessoas de pele clara de ascendência céltica ou do norte da Europa e foi denominada 'maldição dos Celtas'. É mais rara em pessoas de pele escura, como negros da América e da África.

[0003] Ela inicia como um eritema (rubor e vermelhidão, também denominado "couperose") no centro da face e através das bochechas, do nariz ou da testa porém também pode menos comumente afetar o pescoço e o peito. Enquanto a rosácea progride, outros sintomas podem se desenvolver tais como eritema semi-permanente, teleangiectasia (dilatação dos vasos sanguíneos superficiais sobre a face), pápulas vermelhas convexas (pequenas protuberâncias) e pústulas, olhos vermelhos granulados, sensações de queimação e ardência e em alguns casos adiantados, um nariz vermelho lobulado (rinofima). O distúrbio pode ser confundido com acne vulgaris e/ou dermatite seborréica. A rosácea afeta ambos os sexos, porém é quase três vezes mais comum em mulheres, é comum na terceira e na quarta década e em picos entre as idades de 40 e 50 anos. A presença de erupção no couro cabeludo ou nas orelhas sugere um diagnóstico diferente e coexistente,

pois a rosácea é principalmente um diagnóstico facial.

[0004] A patogênese da rosácea é desconhecida e vários fatores foram suspeitados como contribuindo para esta condição. Entre os vários fatores, foi reivindicado que os seguintes representam um papel: mudanças degenerativas do colágeno perivascular/ vascular, que conduzem a uma pequena dilatação do vaso resultando em rubor, teleangiectasia, eritema; vazamento perivascular de substâncias potencialmente inflamatórias; resposta anormal do tecido a citocinas e outros mediadores; uso de fármacos tópicos (corticoesteróides). A exposição a extremos de temperatura podem fazer com que a face se torne ruborizada assim como um exercício que exija um grande esforço, calor proveniente de luz solar, queimadura grave, vento frio, passagem de um ambiente frio para um ambiente quente. Também há alguns alimentos e bebidas que possam provocar rubor, estes incluem álcool, cafeína (chá e café quentes) e alimento apimentado. Também foi alegado que microorganismos contribuem para o desenvolvimento de rosácea complicada, de acnes como *Demodex folliculorum*, *Helicobacter pylori* ou *Propionibacterium acnes*. O tratamento da rosácea é inconclusivo. Os tratamentos sistêmicos ou tópicos incluem antibióticos, metronidazol e antifúngicos; retinóides, alguns beta bloqueadores, espironolactona. Nunca foi proposto tratamento causal e frequentemente é necessário um tratamento sintomático duradouro, pois justamente alguns casos podem chegar a uma remissão permanente dos sintomas. O tratamento da rosácea a longo termo é limitado pela toxicidade intrínseca dos fármacos. A teleangiectasia das pernas consiste em capilares varicosos muito finos, com um calibre entre 0,1 e 1 mm, que são classificados como a seguir:

1) Teleangiectasia devida à insuficiência venosa, acompanhada de outros sinais clínicos de insuficiência venosa. Estes estão localizados nas costas do pé, na região retromaleolar, nas pernas e na superfície mediana da coxa.

2) Teleangiectasia devida a anormalidades hormonais, localizada na superfície mediana e anterolateral da coxa. Estas ocorrem espontaneamente durante a menarca, a menopausa, a gravidez ou sob tratamento contraceptivo.

3) Teleangiectasia muito fina devida à fraqueza de constituição do sistema

capilar, principalmente na parte distal das pernas. Esta é provocada por radiação UV e por temperatura quente e fria.

4) Teleangiectasia do tipo complicado.

5) Veias varicosas reticulares: na maioria dos casos elas representam as veias que nutrem as regiões que são interessadas pela telangiectasia.

[0005] Não existe tratamento satisfatório para a teleangiectasia nas pernas e o único tratamento possível é a cirurgia estética. Desse modo, há uma necessidade não satisfeita de instrumentos de medicina seguros e ativos para proteger uma pele que é inabitualmente vulnerável a insultos químicos e físicos. O quitosana e seus derivados são amino-polissacarídeos, derivados da quitina extraída do exoesqueleto dos crustáceos, conhecidos na técnica por seu uso em diferentes preparações. A KR20020084672 divulga o quitosana como um ingrediente de microesferas, útil como um veículo para a separação de proteínas ou de peptídeos; a KR20020048534 apresenta o quitosana como um ingrediente de uma composição de uma embalagem de produto para massagem na pele, inclusive cera de parafina como um componente eficaz; a JP2005306746 está ensinando o uso de quitosana para obter um agente terapêutico contra rugas como um ingrediente de preparações gelatinosas ou esponjosas da toxina botulínica. A WO2005055924 apresenta derivados de quitosana como ingredientes de hidrogéis úteis para curativos para tratamento de feridas. A JP 2004 231604 ensina composições de quitosana que possuem um alto grau de desacetilação, como um ingrediente de veículo em folha com uma textura porosa esponjosa. A WO 03042251 divulga composições que compreendem quitosana na forma de um reticulado de fibras nano dimensionadas. A WO 02057983 divulga uma folha de em multicamada com espaço de ar com uma estrutura lamelar regular que retém os fármacos durante um período de tempo prolongado; a JP 11060605 ensina um derivado anfifílico de quitosana que pode ser usado como estabilizador de dispersão ou emulsificante em um fármaco para aplicação à pele. Finalmente, a EP 1303249 divulga uma composição de esmalte para unhas que contém pelo menos um agente antimicótico e um hidroxialquil ou carboxialquil quitosana, ao passo que a WO 2004/112814 divulga uma composição

para reestruturação de unhas em um extrato de erva do gênero Equisetum em combinação com hidroxipropil quitosana.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

[0006] Foi descoberto agora surpreendentemente que as preparações que contêm quitosana ou derivados do mesmo e pelo menos a amida com uma cadeia curta-média (de 6 a 12 átomos de carbono) de ácido dicarboxílico alifático pode formar uma película elástica sobre a pele, depois da aplicação e da secagem, adequado para proteger a pele contra danos químicos ou físicos. Os dois componentes da película, sacarídicos e lipídicos, agem de uma maneira sinérgica e apresentam uma atividade protetora superior à dos dois componentes apenas. As composições que formam uma película de acordo com a presente invenção podem ser facilmente espalhadas sobre a superfície da pele, permitindo uma secagem rápida e uma fácil formação de uma película elástica, que evita a incômoda sensação de pele oleosa. A película que forma as composições de acordo com a presente invenção também pode ser aplicada sobre a pele por uma massagem feita cuidadosamente. A película formada depois da secagem protege a pele contra os danos tanto de temperatura quente como fria, diminui a inflamação devida à radiação ultravioleta e evita o crescimento de microorganismos por revestimento dos mesmos e inibição de suas funções vitais.

[0007] O objetivo da presente invenção é desse modo representado por uma composição farmacêutica e/ou cosmética que contém:

(A) pelo menos quitosana, um derivado de quitosana e/ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo e

(B) pelo menos uma amida do ácido C₆-C₁₂-dicarboxílico e/ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo.

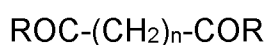
[0008] A dita composição é útil para formar uma película depois da aplicação sobre a pele e secagem, o que protege a pele da face e de outras áreas afetadas pela rosácea assim como por outras condições da pele caracterizadas por teleangiectasia.

[0009] Entre os derivados de quitosana, são preferidos os quitosanas solúveis

em água; hidroxialquil quitosanas, tal como o hidroxipropil quitosana, sendo os mais preferidos os derivados de quitosana solúveis em água.

[0010] Entre os ácidos C₆-C₁₂-dicarboxílicos, os ácidos C₈-C₁₀-dicarboxílicos são particularmente preferidos, os ácidos C₉-dicarboxílicos sendo os mais preferidos de todos; de acordo com modalidades adicionais preferidas, tais ácidos dicarboxílicos são ácidos lineares e/ou alquílicos.

[0011] A amida do ácido C₆-C₁₂-dicarboxílico que é usada para as finalidades da presente invenção é de preferência representada pela fórmula a seguir:



em que:

"n" está compreendido entre 4 e 10, de preferência entre 6 e 8 e, mais preferivelmente, é 7; R é um grupo -N (R') (R''), em que: R' é H ou um grupo C₁-C₄-alquila e

R'' é H, um grupo C₁-C₄-alquila ou um grupo C₁-C₄-carbóxi. de acordo com as modalidades preferidas, os ditos grupos C₁-C₄-alquila são metila ou etila ao passo que o dito grupo C₁-C₄-carbóxi é carbóxi metila.

[0012] O ácido C₆-C₁₂-dicarboxílico preferido é o ácido azeláico. Entre as amidas do ácido C₆-C₁₂-dicarboxílico, amidas do ácido azeláico, tal como a azeloil diglicina são desse modo preferidas e podem estar na forma de um sal, de preferência um sal de sódio ou de potássio, tal como azeloil diglicinato de potássio.

[0013] A composição de acordo com a presente invenção pode ser aplicada por uma massagem feita cuidadosamente sobre a pele ou pode ser borrifada permitindo a formação de uma película elástica sobre a pele depois da secagem. A composição de acordo com a presente invenção permite um contato íntimo duradouro e uma proteção contínua da pele durante muitas horas depois da aplicação.

[0014] As composições de acordo com a presente invenção estão na forma de preparações líquidas, semi-líquidas ou semi-sólidas, inclusive soluções, suspensões, loções, emulsões, colóides, cremes, géis, com um teor de componente A de desde 0,1 até 10 % em peso (as percentagens em peso são fornecidas em relação à preparação inteira), de preferência de desde 0,2 até 5 % em peso, mais

preferivelmente de desde 0,25 até 2,0 % em peso e com um teor de componente B de desde 0,1 até 30 % em peso (as percentagens em peso são fornecidas em relação à preparação inteira), de preferência desde 0,25 até 25 % em peso, mais preferivelmente desde 0,5 até 20 % em peso.

[0015] As composições de acordo com a presente invenção são superiores em relação às formulações convencionais, pelo fato de que elas deixam uma película uniforme e invisível. Além disso, as composições de acordo com a presente invenção não são sujas, não secam como o fazem géis e loções e não fornecem uma sensação incômoda quando aplicadas, como as outras preparações de película rígida.

[0016] As composições farmacêuticas são preparadas de acordo com a técnica convencional, usando excipientes, adjuvantes compatíveis e/ou veículos farmacologicamente ou cosmeticamente aceitáveis e podem conter, em combinação, outros princípios ativos com atividade complementar ou, em qualquer caso, útil.

[0017] Exemplos destas composições preparadas de acordo com a presente invenção incluem: soluções, emulsões, suspensões, colóides, cremes, géis, para aplicação à pele afetada.

[0018] As composições de acordo com a presente invenção podem conter um ou mais ingredientes adicionais selecionados entre solventes, filtros solares, agentes de condicionamento da pele, emolientes, hidratantes, agentes emulsificantes, agentes para aumento de viscosidade, filtros UV-A, extratos vegetais, antioxidantes.

[0019] As composições farmacêuticas e usos da presente invenção serão agora descritos mais completamente pelos exemplos a seguir. Precisaria, no entanto, ser observado que tais exemplos são fornecidos para fins de ilustração e não de limitação.

[0020] Exemplo 1

[0021] Foi preparado um creme de óleo em água que possui a seguinte composição em % em peso/peso:

1. POTÁSSIO PALMITOÍLA HIDROLISADO PROTEÍNA DE TRIGO	1,00 %
2. ESTEARATO DE GLICERILA	2,00 %

3. ÁLCOOL CETEARÍLICO	2,00 %
4. ESTEARATO DE GLICERILA SE	1,00 %
5. DICAPRILIL ÉTER	4,00 %
6. METOXICINAMATO DE ETILHEXILA	4,00 %
7. BUTIL METOXIDIBENZOILMETANO	1,00 %
8. LECITINA	0,02 %
9. TOCOFEROL	0,001%
10. PALMITATO DE ASCORBILA	0,001 %
11. ÁCIDO CÍTRICO	0,001 %
12. ACETATO DE TOCOFERILA	0,50 %
13. ÁGUA PURIFICADA	81,00 %
14. HIDROXIPROPIL QUITOSANA	0,50 %
15. GOMA XANTANA	0,50 %
16. ÁLCOOL ETÍLICO DESNATURADO	1,00 %
17. ÁLCOOL FENETÍLICO	0,50 %
18. CAPRILIL GLICOL	0,50 %
19. AZELOIL DIGLICINATO DE POTÁSSIO	0,50 %

[0022] Preparação

[0023] Fase A:

[0024] O hidroxipropil quitosana foi disperse em cerca de 50 % em peso de água total até que fosse obtida uma solução transparente. A solução foi aquecida até 65 °C ± 2 °C e foi adicionada goma xantana e agitada até que fosse obtida uma solução homogênea.

[0025] Fase B:

[0026] Potássio palmitoíla, Estearato de Glicerila, Álcool Cetearílico, Estearato de Glicerila SE, Dicaprilil Éter, Metoxicinamato de etilhexila, Butil metoxidibenzoilmetano, Lecitina, Tocoferol, Palmitato de Ascorbila, Ácido Cítrico e Acetato de Tocoferila foram misturados e aquecidos até 65 °C ± 2°C.

[0027] A Fase B foi adicionada à Fase A sob agitação (turbo) para permitir a

emulsificação. A emulsão resultante foi resfriada até $35\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ sob misturação contínua.

[0028] Caprilil Glicol dissolvido em Álcool Fenético, Azeloil Diglicinato de Potássio dissolvido no resto de água purificada (50 % em peso) e Álcool Etílico foram misturados na emulsão no final da preparação. O produto foi mantido sob agitação fraca até que fosse obtido um óleo homogêneo em água cremosa.

[0029] Exemplo 2

[0030] Foi preparado um creme de óleo em água que possui uma composição em peso/peso a seguir:

1. PROTEÍNA DE TRIGO HIDROLISADA C/ POTÁSSIO PALMITOÍLA	3,00 %
2. ESTEARATO DE GLICERILA	5,00 %
3. ÁLCOOL CETEARÍLICO	5,00 %
4. ESTEARATO DE GLICERILA SE	3,00 %
5. DICAPRILIL ÉTER	6,00 %
6. METOXICINAMATO DE ETILHEXILA	6,00 %
7. BUTIL METOXIDIBENZOILMETANO	3,00 %
8. LECITINA	0,04 %
9. TOCOFEROL	0,01 %
10. PALMITATO DE ASCORBILA	0,01 %
11. ÁCIDO CÍTRICO	0,01 %
12. ACETATO DE TOCOFERILA	1,00 %
13. ÁGUA PURIFICADA	59,93 %
14. HIDROXIPROPIL QUITOSANA	1,00 %
15. GOMA XANTANA	1,00 %
16. ÁLCOOL ETÍLICO DESNATURADO	3,00 %
17. ÁLCOOL FENÉTICO	1,00 %
18. CAPRILIL GLICOL	1,00 %
19. AZELOIL DIGLICINATO DE POTÁSSIO	1,00 %

[0031] Preparação

[0032] A formulação foi preparada usando-se o mesmo processo descrito para o

Exemplo 1.

[0033] Exemplo 3

[0034] Foi preparado um creme de óleo em água que possui uma composição em peso/peso a seguir:

1. PROTEÍNA DE TRIGO HIDROLISADA COM POTÁSSIO PALMITOÍLA	2,00 %
2. ÁLCOOL CETEARÍLICO	5,00 %
3. ESTEARATO DE GLICERILA SE	3,00 %
4. DICAPRILIL ÉTER	5,00 %
5. METOXICINAMATO DE ETILHEXILA	4,00 %
6. LECITINA	0,04 %
7. PALMITATO DE ASCORBILA	0,01 %
8. ÁCIDO CÍTRICO	0,01 %
9. ACETATO DE TOCOFERILA	1,00 %
10. ÁGUA PURIFICADA	72,94 %
11. HIDROXIPROPIL QUITOSANA	1,00 %
12. GOMA XANTANA	1,00 %
13. ÁLCOOL ETÍLICO DESNATURADO	3,00 %
14. ÁLCOOL FENETÍLICO	1,00 %
15. AZELOIL DIGLICINATO DE POTÁSSIO	1,00 %

[0035] Preparação

[0036] Fase A: O Hidroxipropil quitosana foi disperso em cerca de 50 % em peso de água total até que fosse obtida uma solução transparente. A solução foi aquecida a $65\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ e foi adicionada goma xantana e agitada até que fosse obtida uma solução homogênea.

[0037] Fase B: Potássio palmitoíla, Álcool Cetearílico, Estearato de Glicerila SE, Dicaprilil Éter, Metoxicinamato de etilhexila, Lecitina, Palmitato de Ascorbila, Ácido Cítrico e Acetato de Tocoferila foram misturados e aquecidos até $65\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$.

[0038] A Fase B foi adicionada à Fase A sob agitação (turbo) para permitir a emulsificação. A emulsão resultante foi resfriada até $35\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ sob misturação contínua.

[0039] Álcool Fenético, Azeloil Diglicinato de Potássio dissolvido no resto de água purificada (50 % em peso) e Álcool Etílico foram misturados na emulsão no final da preparação.

[0040] O produto foi mantido sob agitação fraca até que fosse obtida uma solução homogênea de creme de óleo em água.

[0041] Exemplo 4

[0042] Foi preparado um creme de óleo em água que possui uma composição em peso/peso a seguir:

1. PROTEÍNA DE TRIGO HIDROLISADA C/ POTÁSSIO PALMITOÍLA	2,00 %
2. ESTEARATO DE GLICERILA	4,00 %
3. ÁLCOOL CETEARÍLICO	4,00 %
4. ESTEARATO DE GLICERILA SE 2	2,00 %
5. DICAPRILIL ÉTER	5,00 %
6. METOXICINAMATO DE ETILHEXILA	8,00 %
7. BUTIL METOXIDIBENZOILMETANO	2,00 %
8. BIS-ETILEXILOXIFENOL METOXIFENIL TRIAZINA	3,00 %
9. LECITINA	0,040 %
10. TOCOFEROL	0,002 %
11. PALMITATO DE ASCORBILA	0,002 %
12. ÁCIDO CÍTRICO	0,002 %
13. ACETATO DE TOCOFERILA	0,20 %
14. HIDROXIPROPIL QUITOSANA	1,00 %
15. GOMA XANTANA	0,30 %
16. ÁLCOOL ETÍLICO DESNATURADO	2,00 %
17. ÁLCOOL FENÉTICO	0,50 %
18. CAPRILIL GLICOL	0,50 %
19. AZELOIL DIGLICINATO DE POTÁSSIO	0,50 %
20. ÁGUA PURIFICADA q.s até	100,00 %

[0043] Preparação

[0044] A preparação foi realizada como no Exemplo 1. Foi obtido um creme de

óleo em água homogêneo.

[0045] Exemplo 5

[0046] Uma avaliação comparativa da inibição de VEGF (Fator de Crescimento Vascular Endotelial) aplicada em pele artificial humana 3D foi testada pela preparação como para o Exemplo 4, comparada a duas preparações diferentes, respectivamente denominadas LPOL2899A (a mesma como para o Exemplo 4, porém não contendo Azeloil Diglicinato de Potássio), LPOL2899B (a mesma como para o Exemplo 4, porém não contendo Hidroxipropil Quitosana) e LPOL2899C (a mesma como para o Exemplo 4, porém não contendo nem Azeloil Diglicinato de Potássio nem Hidroxipropil Quitosana).

[0047] O efeito das quatro preparações foi testado sobre a inibição da produção do Fator de Crescimento Vascular Endotelial (VEGF) induzida por um estímulo pró inflamatório sobre epiderme humana 3D. O VEGF é uma forte proteína angiogênica que influencia significativamente a permeabilidade dos vasos e é expressa constitutivamente em queratinócitos, isto é, as células da pele. Sob condições de grande estresse, tal como exposição ao mediador de inflamação solúvel como IL-1 alfa, os queratinócitos epidermais aumentam a síntese e a liberação de VEGF. As unidades da epiderme foram tratadas com IL-1 α no meio da célula para induzir um aumento na síntese de VEGF e ao mesmo tempo tratadas aplicando-se as amostras investigadas não diluídas sobre a camada córnea de epiderme. Depois de 24 horas de tratamento, o meio de cultura da célula abaixo das unidades da epiderme foi coletado e analisado para o teor de VEGF através de um ensaio ELISA.

[0048] As amostras testadas foram a preparação como para o Exemplo 4 e as duas preparações comparativas LPOL2899A e LPOL2899B. As unidades de pele tratadas apenas com IL-1 α foram usadas como controles positivos. O experimento foi realizado em três réplicas. O sistema de teste in vitro empregado consiste em um sistema tridimensional artificial de epiderme humana (Mattek, USA), isto é, um modelo de pele humana artificial reconstruída que compreende queratinócitos epidermais humanos normais, que crescem como um modelo de cultura de célula tridimensional integrado, que imita perfeitamente a pele humana in vitro. O modelo

exibe funções barreira (presença de estrato córneo diferenciado).

[0049] Aproximadamente 20 mg de amostra não diluída foram aplicados sobre a unidade de epiderme em três réplicas, a exposição durante 30 minutos depois da aplicação dos produtos, as unidades de epiderme, exceto os controles, foram tratadas durante 2 horas com 500 pg/ml de IL-1 α (Prospec) no meio da célula, para melhorar a síntese do VEGF.

[0050] Depois de 2 horas o meio da célula foi removido e trocado. A incubação das amostras foi realizada até 24 horas a 37 °C, com 5 % de CO₂.

[0051] Como controle positivo foram usadas unidades de epiderme tratadas apenas com IL-1 α . No final do período de exposição, os produtos foram removidos, o tecido lavado cuidadosamente com tampão de fosfato (PBS) por MTT adicional e ensaio de viabilidade e o meio de cultura foi coletado para ensaio com VEGF.

[0052] O ensaio de liberação de VEGF depois do tratamento com IL-1 α , 500 pg/ml, com ou sem tratamento com as amostras é apresentado na tabela a seguir.

Amostra	VEGF pg/ml (% de DS)	% de Inibição
Preparação do Exemplo 4 + 500pg/ml IL-1 α	313,21 (26,9)	46,4
LPOL 2899A + 500pg/ml IL-1 α	386,03 (4,6)	33,9
LPOL 2899B + 500pg/ml IL-1 α	433,86 (6,9)	25,7
LPOL 2899C + IL-1 α	477,25 (4,1)	18,3
500 pg/ml de IL-1 α (controle positivo)	583,93 (7,5)	-----

[0053] A preparação que contém o veículo, porém não os dois ingredientes azeloil diglicinato de potássio e hidroxipropil quitosana, inibiu a liberação de VEGF induzida por IL-1 α apenas 18 %. O efeito da preparação que contém o hidroxipropil quitosana era de 25,7 % de inibição e aquele da preparação que contém o azeloil

diglicinato de potássio foi de 33,9 % de inibição. A preparação como para o Exemplo 4 tinha o mais forte efeito inibidor (46,4 % de inibição) confirmando uma atividade sinérgica dos dois componentes sobre a proteção da pele contra os danos de IL-1 α .

REIVINDICAÇÕES

1. Composição, ccontendo:

(A) um hidroxilalquil quitosana e/ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, e;

(B) uma amida do ácido C₆-C₁₂-dicarboxílico alquílico e/ou linear e/ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, caracterizada pelo fato de que o componente (A) é hidroxipropil quitosana e o componente (B) é azeloil diglicina ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o componente (B) é azeloil diglicinato de potássio.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o componente (A) está presente em quantidades de 0,1 até 10 % em relação ao peso da composição inteira.

4. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o componente (A) está presente em quantidades de 0,2 até 5 em relação ao peso da composição inteira.

5. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o componente (A) está presente em quantidades de 0,25 até 2,0 % em relação ao peso da composição inteira.

6. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o componente (B) está presente em quantidades de 0,1 até 30% em peso, em relação ao peso da composição inteira.

7. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o componente (B) está presente em quantidades de 0,25 até 25 em relação ao peso da composição inteira.

8. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o componente (B) está presente em quantidades de 0,5 até 20 % em peso em relação ao peso da composição inteira.

9. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que está em forma líquida, semi-líquida ou semi-sólida, inclusive de solução,

suspensão, loção, emulsão, colóide, creme ou gel.

10. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que contém ingredientes ativos, excipientes, adjuvantes e/ou veículos farmacologicamente ou cosmeticamente aceitáveis.

11. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de ser para o tratamento e/ou para a prevenção de rosácea.

12. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de ser para o tratamento e/ou para a prevenção de teleangiectasia.

13. Composição de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de ser para o tratamento e/ou para a prevenção de teleangiectasia das pernas.

14. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de ser para o tratamento e/ou para a prevenção de couperose.

RESUMO

“COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO HIDROXILALQUIL QUITOSANA E AMIDA DE ÁCIDO CARBOXÍLICO PARA O TRATAMENTO DE ROSÁCEA”

A presente invenção é dirigida a composições que contêm quitosana, um derivado de quitosana ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo e uma amida de ácido dicarboxílico de cadeia curta-média ou um sal fisiologicamente aceitável da mesma, que forma uma película após a aplicação sobre a pele, útil para proteger a pele da face e de outras áreas afetadas por couperose, rosácea e teleangiectasia das pernas.