

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 233**

51 Int. Cl.:

A61K 31/194 (2006.01)
A61K 31/20 (2006.01)
A61K 31/23 (2006.01)
A61K 31/722 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.07.2009 PCT/EP2009/059749**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2009 WO09150257**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2009 E 09761818 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2016 EP 2306999**

54 Título: **Composiciones para el tratamiento de la rosácea que comprende quitosano y una amida de ácido dicarboxílico**

30 Prioridad:

05.08.2008 EP 08161799

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.03.2017

73 Titular/es:

**POLICHEM SA (100.0%)
50, Val Fleuri
1526 Luxembourg, LU**

72 Inventor/es:

**MAILLAND, FEDERICO y
MURA, EMANUELA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 606 233 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

Composiciones para el tratamiento de la rosácea que comprende quitosano y una amida de ácido dicarboxílico

5 La presente invención se relaciona con composiciones que contienen quitosano, un derivado de quitosano que es hidroxialquil quitosano o una sal aceptable fisiológicamente de los mismos, y una amida de ácido dicarboxílico de cadena corta o mediana, o una sal aceptable fisiológicamente de los mismos, para la preparación de un medicamento, o un dispositivo médico, o un producto sanitario, o un cosmético, que forma una película después de una aplicación en la piel de la cara y en otras áreas afectadas, útiles para proteger la piel de la rosácea, una condición inflamatoria crónica de la piel, y otras condiciones de la piel caracterizadas por telangiectasia, como cuperosis y telangiectasia de la pierna.

10 Antecedentes de la invención

15 La rosácea es una condición común pero algunas veces malentendida que se estima que afecta a más de 13 millones de personas mundialmente (Plewig & Jansen in: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Freedberg et al. Eds., 6ta ed., McGRAWHILL pub., NY 2003, p. 688). Afecta a personas de piel blanca de descendencia céltica o del norte de Europa, y ha sido llamado la 'maldición de los celtas'. Es más raro en personas de piel oscura, como afroamericanos y afro descendientes.

20 Inicia como eritema (ruborización y enrojecimiento, también llamado "cuperosis") en la fase central y a través de las mejillas, nariz, o frente pero también puede afectar menos comúnmente el cuello y el pecho. A medida que progresa la rosácea, otros síntomas pueden desarrollar tal como eritema semipermanente, telangiectasia (dilatación de vasos sanguíneos superficiales en la cara), pápulas abombadas rojas (pequeñas protuberancias) y pústulas, ojos rojizos rojos, sensaciones ardientes y punzantes, y en algunos casos avanzados, nariz roja lobulada (rínofima). El trastorno puede ser confundido con, y coexiste con acné vulgar y/o dermatitis seborreica. La rosácea afecta ambos sexos, pero es al menos tres veces más común en mujeres, es común en la tercera y cuarta década, y picos entre las edades de 40 y 50 años. La presencia de erupción en el cuero cabelludo u oreja sugiere un diagnóstico diferente o coexistente, ya que la rosácea es primeramente un diagnóstico facial.

25 La patogénesis de la rosácea es desconocida, y se sospecha que diferentes factores contribuyen a esta condición. Entre los diferentes factores, se ha reivindicado que los siguientes juegan un papel: cambios degenerativos del colágeno perivascular/vascular, que conduce a la dilatación de vasos pequeños que resulta en enrojecimiento telangiectasia, eritema; fuga perivascular de sustancias potencialmente inflamatorias; el tejido anormal responde a citoquinas y otros mediadores; el uso de medicamentos tópicos (corticoesteroides). La exposición a temperaturas extremas puede causar que la cara se ruborice, así como ejercicio vigoroso, calor de la luz del sol, quemadura severa, viento frío, moviéndose del frío al ambiente caliente. También hay algunos alimentos y bebidas que pueden desencadenar el rubor, esto incluye alcohol, cafeína (té caliente y cafeína), y alimentos picantes. También se reivindicar los microorganismos contribuyen al desarrollo o complican la rosácea, como Demodex folliculorum, Helicobacter pylori o Propionibacterium acnes.

35 El tratamiento de la rosácea es inconcluso. Los tratamientos sistémicos o tópicos incluyen antibióticos, metronidazol y antifúngicos; retinoides, algunos betabloqueadores, espirolactona. No se ha propuesto ningún tratamiento casual, y usualmente es necesario el tratamiento sintomático durante toda la vida, ya que sólo unos pocos casos pueden entrar en una remisión permanente de los síntomas. El tratamiento a largo plazo de la rosácea está limitado por la toxicidad intrínseca de los medicamentos.

40 La telangiectasia de la pierna consiste en capilares varicosos muy delgados, con calibre dentro de 0,1 y 1 mm, que están clasificados como sigue:

- 1) La telangiectasia debido a insuficiencia venosa, acompañada por otras señales clínicas de insuficiencia venosa. Estas están localizadas en la parte de atrás de los pies, región retromaleolar, piernas, y la superficie medial del muslo.
- 45 2) La telangiectasia debido a anomalías hormonales, localizadas en la superficie del muslo medial y anterolateral. Estas ocurren espontáneamente durante menarquia, menopausia, embarazo o tratamiento anticonceptivo.
- 3) La telangiectasia debido a debilidad constitucional de sistema capilar, principalmente en el fragmento distal de las piernas. Es provocado por la radiación UV, y por temperatura caliente y fría.
- 4) La telangiectasia de tipo recubrimiento
- 50 5) Las venas varicosas reticulares: en la mayoría de casos representan las venas nutritivas para los distritos que se interesan por telangiectasia.

No existe tratamiento satisfactorio para telangiectasia de pierna y el único tratamiento posible es la cirugía estética.

De esta forma, existe una necesidad no satisfecha de herramientas médicas seguras y activas para proteger una piel que es inusualmente vulnerable a agravios químicos y físicos.

El quitosano y sus derivados son aminopolisacáridos, derivados de la quitina extraídas del exoesqueleto de los crustáceos, conocidos en la técnica por su uso en diferentes preparaciones. El documento KR20020084672 divulga quitosano como un ingrediente de microesferas, útil como un vehículo para separación de proteínas o péptidos; el documento KR20020048534 reporta quitosano como un ingrediente en la composición de empaque de masaje de piel, que incluye cera de parafina como un componente efectivo; el documento JP2005306746 enseña el uso de quitosano para obtener un agente terapéutico antiarrugas como un ingrediente de preparación de gel o esponjosas de toxina botulínica. El documento WO2005055924 reporta derivados de quitosano como ingredientes de hidrogeles útiles para gasas de heridas que llenan cavidades. El documento JP2004231604 enseña composiciones de quitosanos que tienen un alto grado de desacetilación, como un ingrediente de lámina portadora con una textura esponjosa porosa. El documento WO03042251 divulga composiciones que comprenden quitosano en la forma de una red de fibras nanométricas. El documento WO02057983 divulga una lámina multicapa, con espacios de aire de quitosano con una estructura laminar regular que retiene medicamentos por un periodo de tiempo prolongado; el documento JP11060605 enseña un derivado anfílico de quitosano que puede ser usado como estabilizador de dispersión o emulsificante en un medicamento para aplicación en la piel. Finalmente, el documento, EP1303249, divulga una composición de barniz para uñas que contiene al menos un agente antimicótico y un hidroxialquil o un carboxialquilo de quitosano, mientras el documento WO2004/112814 divulga una composición que reestructura uñas basada en un extracto de hierbas del género Equisetum en combinación con hidroxipropil quitosano.

Descripción de la invención

Se encontró sorprendentemente que separaciones que contienen quitosano o sus derivados, que son hidroxialquil quitosanos, al menos la amida de un ácido dicarboxílico alifático de cadena corta-mediana (desde 6 a 12 átomos de carbono) puede formar una película elástica en la piel, después de la aplicación y secado, adecuada para proteger la piel de agravios químicos o físicos. Los dos componentes de la película, sacárido y lipídico, actúan en una forma sinérgica y tiene una actividad protectora superior a aquella de los dos componentes individuales.

La película que forma composiciones de acuerdo con la presente invención puede ser fácilmente atomizada en la superficie de la piel, que permite secado rápido y fácil formación de una película elástica, que evita la molestia de la sensación de piel grasosa. La película que forma composiciones de acuerdo con la presente invención también puede ser aplicada en la piel mediante masaje suave. La película formada después del secado protege la piel del agravio de tanto temperatura caliente como fría, disminuye la inflamación debido a la radiación ultravioleta y previene el crecimiento de microorganismos mediante recubrimiento de estos y que inhibe sus funciones vitales.

El objetivo de la presente invención es de esta forma representado por una composición farmacéutica y/o cosmética que contienen:

(A) al menos quitosano, un derivado de que es hidroxialquil alquil quitosano y/o una sal aceptable fisiológicamente de los mismos, y;

(B) al menos una amida de ácido C₆-C₁₂-dicarboxílico y/o una sal aceptable fisiológicamente de los mismos.

Dicha composición es útil para formar una película después de la aplicación en la piel y secada, que protege la piel de la cara y las otras áreas afectadas por la rosácea, así como por otras condiciones de la piel caracterizadas por telangiectasia.

Los derivados de quitosano son hidroxialquil quitosanos, tales como hidroxipropil quitosano, que son los derivados de quitosanos solubles en agua reivindicados.

Entre los ácidos C₆-C₁₂-dicarboxílicos, ácidos C₈-C₁₆-dicarboxílicos son particularmente preferidos, ácidos C₉-dicarboxílicos que son los más preferidos; de acuerdo con realizaciones preferidas adicionales, tales ácidos dicarboxílicos son lineales y/o ácidos alquilo.

La amida de ácido C₆-C₁₂-dicarboxílico que es usada para los propósitos de la presente invención es representaba preferiblemente por la siguiente fórmula:



en la que:

"n" está comprendida entre 4 y 10, preferiblemente entre 6 y 8 y, más preferiblemente, es 7;

R es un grupo -N(R')(R''), en el que:

R' es H o un grupo C₁-C₄-alquilo, y

R'' es H, un grupo C₁-C₄-alquilo o un grupo C₁-C₄-carboxi.

De acuerdo con realizaciones preferidas, dichos grupos C₁-C₄-alquilo son metilo o etilo mientras dicho grupo C₁-C₄-carboxi es carboxi metilo.

El ácido C₆-C₁₂-dicarboxílico preferido es ácido azelaico. Entre amidas de ácido C₆-C₁₂-dicarboxílico, amidas de ácido azelaico, tal como azeloil diglicina, son así preferidas, y pueden estar en la forma de una sal, preferiblemente una sal de sodio o potasio, tal como diglicinato de azelilo de potasio.

5 La composición de acuerdo con la presente invención puede ser aplicada por un suave masaje en la piel, o puede ser atomizada que permite la formación de una película elástica después del secado. La composición de acuerdo con la presente invención permite un contacto íntimo de larga duración y protección continua de la piel por muchas horas después de la aplicación.

10 Las composiciones de acuerdo con la presente invención están en la forma de preparaciones líquidas, semilíquidas o semisólidas, que incluyen soluciones, suspensiones, lociones, emulsiones, coloides, cremas, geles, con un contenido en componente A desde 0.1 hasta 10 % en peso (se dan los porcentajes en peso con respecto a la preparación completa), preferiblemente desde 0.2 a 5 % en peso, más preferiblemente desde 0.25 a 2.0 % en peso y con un contenido en componente B desde 0.1 hasta 30 % en peso (se dan los porcentajes en peso con respecto a la preparación completa), preferiblemente desde 0.25 hasta 25 % en peso, más preferiblemente desde 0.5 hasta 20 % en peso.

15 Las composiciones de acuerdo con la presente invención son superiores a las formulaciones convencionales, en que éstas dejan una película uniforme e invisible. Adicionalmente, las composiciones de acuerdo con la presente invención no ensucian, no secan como lo hacen geles y lociones, y no producen sensación de fastidio cuando se aplican, como otras preparaciones de película rígidas hacen.

20 Se preparan las composiciones farmacéuticas de acuerdo con técnicas convencionales, que usan excipientes compatibles, adyuvantes y/o vehículos aceptables farmacéuticamente o cosméticamente, y pueden contener, en combinación, otros principios activos con actividad complementaria o, en cualquier caso, útil.

Los ejemplos de estas composiciones preparadas de acuerdo con la presente invención incluyen: soluciones, emulsiones, suspensiones, coloides, cremas, geles, para aplicación a la piel afectada.

25 Las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden contener uno o más ingredientes adicionales seleccionados de solventes, filtros solares, agentes acondicionadores de la piel, emolientes, humectantes, agentes emulsificantes, agentes que aumentan la viscosidad, filtros UV-A, extractos vegetales, antioxidantes.

Las composiciones farmacéuticas y los usos de la presente invención serán descritas de manera más completa por los siguientes ejemplos. Debe, sin embargo, notarse que tales ejemplos son dados a manera de ilustración.

Ejemplo 1

30 Se preparó un aceite en crema de agua que tiene la siguiente composición % p/p:

	1. Proteína de trigo hidrolizado de palmitoil potásico	1,00%
	2. Estearato de gliceril	2,00%
	3. Cetearil alcohol	2,00%
	4. Gliceril estearato SE	1,00%
35	5. Dicaprilil éter	4,00%
	6. Metoxicinamato de etilhexil	4,00%
	7. Butilo metoxidibenzoilmetano	1,00%
	8. Lecitina	0,02%
	9. Tocoferol	0,001%
40	10. Palmitato de ascorbilo	0,001%
	11. Ácido cítrico	0,001%
	12. Tocoferil acetato	0,50%
	13. Agua purificada	81,00%
	14. Hidroxipropil quitosano	0,50%
45	15. Goma xantano	0,50%

16. Alcohol etílico desnaturalado	1,00%
17. Alcohol fenetílico	0,50%
18. Caprilil glicol	0,50%
19. Diglicinato de azeloil de potasio	0,50%

5 Preparación

Fase A: se dispersó hidroxipropil quitosano en ca. 50 % en peso de agua total hasta que obtuvo una solución limpia. Se calienta la solución a $65^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y, se añadió goma xantano y se agito hasta que se obtuvo una solución homogénea.

10 Fase B: se mezclaron palmitoil potásico, estearato de glicerilo, alcohol de cetearilo, estearato SE de glicerilo, éter de dicaprililo, metoxicinamato de etilhexil, butilmetoxidibenzoilmetano, lecitina, tocoferol, palmitato de ascorbilo, ácido cítrico y acetato de tocoferilo y se calentaron a $65^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

La Fase B se añadió a la Fase A bajo agitación (turbo) para permitir la emulsificación. Se enfrió la emulsión resultante a $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ bajo mezcla continua.

15 Se mezcló caprilil glicol disuelto en fenetil alcohol, azeloil diglicinato de potasio disuelto en el resto de agua purificada (50 % en peso) y etil alcohol en la emulsión al final de la preparación. Se mantuvo el producto bajo agitación suave hasta que se obtuvo un aceite homogéneo en crema de agua.

Ejemplo 2

Se preparó un aceite en crema de agua que tiene la siguiente composición % p/p:

1. proteína de trigo hidrolizado de palmitoil de potasio	3,00%
20 2. Estearato de gliceril	5,00%
3. Cetearil alcohol	5,00%
4. Gliceril estearato SE	3,00%
5. Dicaprilil éter	6,00%
6. Metoxicinamato de etilhexil	6,00%
25 7. Butilo metoxidibenzoilmetano	3,00%
8. Lecitina	0,04%
9. Tocoferol	0,01%
10. Palmitato de ascorbilo	0,01%
11. Ácido cítrico	0,01%
30 12. Acetato de tocoferil	1,00%
13. agua purificada	59,93%
14. Hidroxipropil quitosano	1,00%
15. Goma xantano	1,00%
16. Alcohol etílico desnaturalado	3,00%
35 17. Alcohol de fenetil	1,00%
18. Caprilil glicol	1,00%
19. Diglicinato de azeloil de potasio	1,00%

Preparación

Se preparó la formulación mediante el uso del mismo método descrito por el Ejemplo 1.

40 **Ejemplo 3**

ES 2 606 233 T3

Se preparó un aceite en crema de agua que tiene la siguiente composición %p/p:

	1. Proteína de trigo hidrolizada de palmitoil de potasio	2,00%
	2. Alcohol cetearil	5,00%
	3. Gliceril estearato SE	3,00%
5	4. Dicaprilil éter	5,00%
	5. Metoxicinamato de etilhexil	4,00%
	6. Lecitina	0,04%
	7. Palmitato de ascorbilo	0,01%
	8. Ácido cítrico	0,01%
10	9. Acetato de tocoferil	1,00%
	10. Agua purificada	72.94%
	11. Hidroxipropil quitosano	1,00%
	12. Goma xantano	1,00%
	13. Alcohol etílico desnaturalado	3,00%
15	14. Alcohol fenetílico	1,00%
	15. Diglicinato de azeloil de potasio	1,00%

Preparación

20 Fase A: se dispersó hidroxipropil quitosano en ca. 50 % en peso de agua total hasta que obtuvo una solución limpia. Se calienta la solución a $65^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y, se añadió goma xantano y se agito hasta que se obtuvo una solución homogénea.

Fase B: se mezclaron palmitoil potásico, alcohol cetearílico, estearato SE de glicerilo, éter de dicaprililo, metoxicinamato de etilhexil, lecitina, palmitato de ascorbilo, ácido cítrico y acetato de tocoferilo y se calentaron a $65^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

25 La Fase B se añadió a la Fase A bajo agitación (turbo) para permitir la emulsificación. Se enfrió la emulsión resultante a $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ bajo mezcla continua.

Se mezclaron fenetil alcohol, azeloil diglicinato de potasio disuelto en el resto de agua purificada (50 % en peso) y etil alcohol en la emulsión al final de la preparación. Se mantuvo el producto bajo agitación suave hasta que se obtuvo un aceite homogéneo en crema de agua.

Ejemplo 4

30 Se preparó un aceite en crema de agua que tiene la siguiente composición % p/p:

	1. Proteína de trigo hidrolizada de palmitoil de potasio	2,00%
	2. Estearato de gliceril	4,00%
	3. Cetearil alcohol	4,00%
	4. Gliceril estearato SE	2,00%
35	5. Dicaprilil éter	5,00%
	6. Metoxicinamato de etilhexil	8,00%
	7. Butilo metoxidibenzoilmetano	2,00%
	8. Bis-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina	3.00%
	9. Lecitina	0,040%
40	10. Tocoferol	0,002%

	11. Palmitato de ascorbilo	0,002%
	12. Ácido cítrico	0,002%
	13. Acetato de tocoferilo	0,20%
	14. Hidroxipropil quitosano	1,00%
5	15. Goma xantano	0,30%
	16. Alcohol etílico desnaturalado	2,00%
	17. Alcohol fenetílico	0,50%
	18. Caprilil glicol	0,50%
	19. Diglicinato de azeloil de potasio	0,50%
10	20. Agua purificada q.s a	100.00%

Preparación

Se hizo la preparación como en el Ejemplo 1. Se obtuvo un aceite homogéneo en crema de agua.

Ejemplo 5

15 Se probó una evaluación comparativa de la inhibición de VEGF (Factor de Crecimiento Vascular Endotelial) de liberación en la piel artificial humana 3D por la preparación según el Ejemplo 4, comparado con dos operaciones diferentes, respectivamente llamado LPOL2899A (lo mismo que en el Ejemplo 4, pero que no contiene azeloil diglicinato de potasio), LPOL2899B (igual que en el Ejemplo 4, pero que no contiene hidroxipropil quitosano) y LPOL2899C (igual que en el Ejemplo 4, pero que no contiene azeloil diglicinato de potasio o hidroxipropil quitosano).

20 Se probó el efecto de cuatro preparaciones en la inhibición de producción de Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF) inducida por un estímulo postinflamatorio en la epidermis humana 3D. VEGF es una proteína angiogénica fuerte que influencia significativamente la permeabilidad de los vasos y se expresa constitutivamente en queratinocitos, es decir las células de la piel. Bajo condiciones de tensión, tal como exposición a mediador de inflamación soluble como IL-1 alfa, queratinocitos epidérmicos aumenta la síntesis y liberación de VEGF. Las unidades de epidermis que han sido tratadas con IL-1 α en el medio celular que induce un incremento en la síntesis de VEGF, y al mismo tiempo
25 tratados aplicando las muestras investigadas sin diluir sobre la capa córnea de la epidermis. Siguiendo tratamiento de 24 h, se recolectó el medio de cultivo celular debajo de las unidades de epidermis y se analizó para el contenido de VEGF a través de un ensayo ELISA.

30 Las muestras ensayadas fueron la preparación según el Ejemplo 4 y las dos preparaciones comparativas LPOL2899A y LPOL2899B. Las unidades de piel tratadas con IL-1 α solo se han usado como controles positivos. El experimento se llevó a cabo en tres réplicas.

El sistema de ensayo in vitro empleado consiste en un sistema tridimensional artificial de epidermis humana (Mattek, EEUU) es decir un modelo de piel humana artificial reconstruido que comprende queratinocitos epidérmicos de humanos normales, que crecen como un modelo de cultivo celular tridimensional integrado, que imita perfectamente la piel humana in vitro. El modelo exhibe funciones de barrera normales (presencia de un estrato córneo diferenciado).

35 Se han aplicado aproximadamente 20 mg de cada muestra sin diluir en la unidad de epidermis en tres réplicas, la exposición 30' después de la aplicación de los productos, las unidades de epidermis, excepto los controles, se han tratado durante 2 h con 500 pg/ml de IL-1 α en el medio celular, para mejorar la síntesis de VEGF.

Después de 2 h, el medio celular se ha eliminado y cambiado. La incubación de las muestras se ha llevado a cabo hasta 24 horas a 37°C, CO₂ al 5%.

40 Solo se han usado como unidades de epidermis de control positivo tratadas con IL-1 α . Al final del período de exposición, se retiraron los productos, se lavó suavemente el tejido con amortiguador de fosfato (PBS) para un ensayo adicional de MTT y viabilidad, y se recogió el medio de cultivo para el ensayo de VEGF.

El ensayo de liberación de VEGF después del tratamiento con IL-1 α , 500 pg/ml, con y sin tratamiento con las muestras se reporta en la siguiente tabla.

ES 2 606 233 T3

Muestra	VEGF pg/ml (DS%)	% de inhibición
Preparación del Ejemplo 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
500pg/ml IL-1 α (control positivo)	583,93 (7,5)	-----

5 La preparación que contenía el vehículo, pero no los dos ingredientes: azeloil diglicinato de potasio e hidroxipropil quitosano, inhibió la liberación de VEGF inducida por IL-1 α en sólo 18%. El efecto de la preparación que contiene hidroxipropil quitosano fue de 25,7% de inhibición y el de la preparación que contenía azeloil diglicinato de potasio fue 33,9% de inhibición. La preparación según el Ejemplo 4 tuvo el efecto inhibitor más fuerte (46,4% de inhibición) que confirma una actividad sinérgica de los dos componentes sobre la protección de la piel contra el agravio de IL-1 α .

REIVINDICACIONES

1. Una composición que contiene:
- (A) al menos quitosano, un hidroxialquil quitosano y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, y;
- (B) al menos lineal y/o amida de ácido C₆-C₁₂-dicarboxílico y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.
- 5 2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicho hidroxialquil quitosano es agua soluble.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicho hidroxialquil quitosano es hidroxipropil quitosano.
- 10 4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que la sal aceptable fisiológicamente de dicho quitosano, hidroxialquil quitosano y/o amida de ácido C₆-C₁₂-dicarboxílico es una sal de sodio y/o potasio.
5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicho ácido C₆-C₁₂-dicarboxílico es un ácido C₈-C₁₀-dicarboxílico, preferiblemente un ácido C₉-dicarboxílico.
6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicho ácido dicarboxílico es ácido azelaico.
- 15 7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicha amida de ácido C₆-C₁₂-dicarboxílico tiene la siguiente fórmula:
- $$\text{ROC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}$$
- en la que:
- 20
- "n" está comprendido entre 4 y 10, preferiblemente entre 6 y 8 y, más preferiblemente, es 7;
 - R es un grupo -N(R')(R''), en el que:
 - R' es H o un grupo C₁-C₄-alquilo, y
 - R'' es H, un grupo C₁-C₄-alquilo o un grupo C₁-C₄-carboxi.
8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada en que dicho grupo C₁-C₄-alquilo es metilo y/o etilo y dicho grupo C₁-C₄-carboxi es carboxi metilo.
- 25 9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicha amida de ácido C₆-C₁₂-dicarboxílico es azeloil diglicina.
10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que dicha amida de ácido C₆-C₁₂-dicarboxílico es azeloil diglicinato de potasio.
- 30 11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que el componente (A) está presente en cantidades desde 0.1 hasta 10%, preferiblemente desde 0.2 hasta 5%, más preferiblemente desde 0.25 hasta 2.0%, con respecto al peso de la composición completa.
12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que el componente (B) está presente en cantidades desde 0.1 hasta 30%, preferiblemente desde 0.25 hasta 25%, más preferiblemente desde 0.5 hasta 20 % en peso, con respecto al peso de la composición completa.
- 35 13. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por estar en forma líquida, semilíquida o semisólida, que incluye solución, suspensión, loción, emulsión, coloide, crema o gel.
14. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por contener ingredientes activos farmacéuticamente y/o cosméticamente aceptables, excipientes, adyuvantes y/o portadores.
- 40 15. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para uso en el tratamiento y/o prevención de la rosácea.
16. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para uso en el tratamiento y/o prevención de telangiectasia, preferiblemente telangiectasia de pierna.
17. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para uso en el tratamiento y/o prevención de cuperosis.