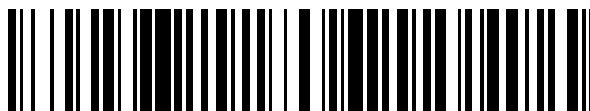


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 566**

51 Int. Cl.:

A61K 8/73	(2006.01) A61K 31/728	(2006.01)
A61K 8/64	(2006.01) A61K 36/00	(2006.01)
A61K 8/34	(2006.01) A61K 36/67	(2006.01)
A61K 38/18	(2006.01) A61Q 19/08	(2006.01)
A61K 36/81	(2006.01) A61K 8/97	(2006.01)
A61K 38/04	(2006.01) A61K 31/197	(2006.01)
A61K 38/22	(2006.01) A61K 31/765	(2006.01)
A61K 31/00	(2006.01)	
A61K 31/165	(2006.01)	
A61K 31/726	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2002 E 02291298 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2013 EP 1262169**

54 Título: **Composición para el tratamiento de los signos cutáneos del envejecimiento**

30 Prioridad:

29.05.2001 FR 0106979

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

23.01.2014

73 Titular/es:

**L'ORÉAL (100.0%)
14, RUE ROYALE
75008 PARIS, FR**

72 Inventor/es:

**DE LACHARRIERE, OLIVIER y
NOUVEAU, STÉPHANIE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 439 566 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

Composición para el tratamiento de los signos cutáneos del envejecimiento

La invención se refiere a un neuroestimulante y/o a un neuroactivador de los nervios sensitivos cutáneos, según la reivindicación 1.

5 La invención se refiere también a la utilización de un neuroestimulante y/o de un neuroactivador para aumentar el grosor de la epidermis.

En los mamíferos en general, particularmente en el ser humano, la piel está constituida de dos compartimentos, a saber un compartimento profundo que sirve de protección, la dermis, y un compartimento en relación con el exterior, la epidermis.

10 La epidermis natural está compuesta principalmente de tres tipos de células que son los queratinocitos, muy mayoritarios, los melanocitos y las células de Langerhans. Cada uno de estos tipos celulares contribuye por sus funciones propias al papel esencial desempeñado en el organismo por la piel.

15 La dermis proporciona a la epidermis un soporte sólido. Es también su elemento nutritivo. Está principalmente constituida de fibroblastos y de una matriz extracelular compuesta ella misma principalmente por colágeno, elastina y una sustancia, denominada sustancia fundamental, componentes sintetizados por el fibroblasto. Se encuentran asimismo unos leucocitos, unos mastocitos o también unos macrófagos tisulares. Está igualmente atravesada por vasos sanguíneos y fibras nerviosas que constituyen así el sistema nervioso cutáneo.

20 El sistema nervioso cutáneo posee funciones sensorial y neurovegetativa. La función sensorial está mediada por receptores que transformarán los estímulos en influjos. Estos influjos volverán al centro nervioso sensitivo de la médula espinal (ganglio raquídeo) y después al cerebro, en el que la información está integrada. Entre los receptores, se encuentran unos mecanorreceptores, termorreceptores y receptores nociceptivos. La función neurovegetativa permite la inervación de los vasos dérmicos, de las glándulas sudoríparas y de los músculos erectores de los pelos.

25 La inervación cutánea permite modular las funciones inmunitarias por medio de neurotransmisores. Así, teniendo en cuenta su distribución ubicua, la inervación cutánea está implicada en numerosas funciones fisiológicas (termorregulación, vasomotricidad, inmunomodulación o inflamación neurógena) (Pincelli C, Fantini F, Giannetti A. Neuropeptides and skin inflammation. *Dermatology* 1993, 187: 153-8).

30 La inervación cutánea sensitiva constituye la mayor parte de la red dérmica y epidérmica. La mayoría de las fibras nerviosas sensitivas están rodeadas por células de Schwann. Estas fibras son de tipo A delta (mielinizadas) o de tipo C (no mielinizadas).

Las fibras nerviosas intra-epidérmicas están distribuidas hasta las capas más superficiales de la epidermis. Tienen por origen haces nerviosos de la dermis superior y aparecen como terminaciones libres. Son ramificaciones muy finas que pueden subir directamente a las capas superficiales de la epidermis o según un trayecto más sinuoso entre los queratinocitos, perdiendo su vaina de mielina y sus células de Schwann.

35 Recientemente, un estudio ultra-estructural acoplado a unos marcados inmunohistoquímicos ha confirmado la existencia de terminaciones nerviosas en la epidermis. Estas estructuras se encuentran en los espacios intercelulares de todas las capas vivas de la epidermis, hasta las más superficiales. Establecen contactos con los cuerpos celulares y las prolongaciones citoplásmicas de los queratinocitos por aposición de tipo "membrana a membrana", pero sin que se observe ninguna estructura de apariencia sináptica (Hilliges M; Wang L, Johansson O. Ultrastructural evidence for nerve fibers within all vital layers of the human epidermis. *J Invest Dermatol* 1995, 104: 134-7).

40 Los neuromediadores ejercen unos efectos paracrinos y autocrinos sobre las células cutáneas. En el otro sentido, son los vectores de la información nerviosa desde la periferia hasta el sistema nervioso central. Permiten al sistema nervioso ser informado permanentemente de los acontecimientos que tienen lugar en la periferia (sensaciones cutáneas) y así, en respuesta, controlar las principales funciones fisiológicas de la piel.

45 Los queratinocitos poseen unos receptores de la sustancia P (Staniek V, Misery L, Peguet-Navarro J, Abello J, Doutremepuich J, Claudy A, Schmitt D. Binding and *in vitro* modulation of human epidermal Langerhans cell functions by substance P. *Arch Dermatol Res* 1997, 289: 285-91), del péptido vasoactivo intestinal (VIP), del péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP) y del neuropéptido Y (Takahashi K, *et al.*, Direct effects of cutaneous neuropeptides on adenylyl cyclase activity and proliferation in a keratinocyte cell line: stimulated cyclic AMP formation by CGRP and VIP/PHM, and inhibited NPY through G protein-coupled receptors. *J Invest Dermatol* 1993, 101: 646-51), de "Gastrin-releasing peptide" (GRP) (Staniek V *et al.*, Expression of Gastrin-releasing peptide receptor in human skin. *Acta Derm Venereol* 1996, 76: 282-6) y de la acetilcolina (muscarínicas o nicotínicas) (Grando SA, *et al.*, Keratinocyte muscarinic acetylcholine receptors: immunolocalization and partial characterization. *J. invest. Dermatol.*, 1995, 104: 95-100).

- 5 Unos métodos inmunohistoquímicos han demostrado que el receptor del factor de crecimiento de las células nerviosas (NGF) está expresada sobre los queratinocitos basales de la piel humana normal. Los ARN mensajeros de los receptores de alta y baja afinidad para el NGF, se han detectado en queratinocitos humanos en cultivo (Pincelli C, *et al.*, Expression and function of nerve growth factor receptor on cultured keratinocytes. J Invest Dermatol 1994, 103: 13-8). El NGF induce la proliferación de los queratinocitos más que su diferenciación. Esta proliferación es más importante que la provocada por el factor de crecimiento epidérmico (EGF). Se ha podido poner en evidencia una función autocrina del NGF ya que los queratinocitos son también capaces de sintetizar y segregar un NGF (Pincelli, Expression and function of nerve growth factor receptor on cultured keratinocytes. J Invest Dermatol 1994, 103: 13-8).
- 10 El documento EP 1 000 618 describe unas composiciones tópicas de capsaicina mejoradas porque limitan los efectos secundarios indeseables relacionados con la aplicación tópica de capsaicina, estas composiciones son útiles para el tratamiento de patologías cutáneas dolorosas y de disfunciones neuronales.
- El documento RU2092152 describe una loción para la cara que tiene un efecto hidratante y tensor que comprende, entre otros, una fracción no saponificada de un extracto de *Capsicum annuum L.*
- 15 La solicitud japonesa JP 10-045615 describe una preparación para el tratamiento externo estimulador de fibroblastos que comprende en particular unos extractos de semillas de *Capsicum annuum L.*, esta preparación tiene por utilidad la prevención del envejecimiento de la piel y para su buena cicatrización.
- El documento JP 7-145033 describe una composición que comprende, entre numerosos extractos, un extracto de *Capsicum annuum Linne*, estando la composición destinada a prevenir el envejecimiento de la piel y evitar sus rugosidades.
- 20 Se sabe que durante el envejecimiento cronobiológico, el grosor de la epidermis se reduce. Las divisiones celulares de la capa basal disminuyen en número. Los tiempos de renovación de las células corneas se alargan. La maduración de estas células es imperfecta y la queratinización ya no conduce a crear una capa cornea regular y homogénea.
- 25 Se sabe también que en el caso de ciertas enfermedades como la ictiosis, la piel sufre daños por defecto de proliferación celular.
- Se sabe también que con la menopausia el envejecimiento cutáneo se acelera, que el grosor de la piel disminuye, que las mujeres se quejan de que su piel está estirada y que toma aspecto de una "piel seca", incluso de la aparición de una xerosis. Se sabe que las deficiencias hormonales asociadas a la menopausia se acompañan de una ralentización general del metabolismo celular, de lo cual se puede suponer que los efectos que experimenta la mujer están relacionados en particular a una disminución de la proliferación de los queratinocitos.
- 30 La consecuencia es por lo tanto que, durante el envejecimiento, la piel se hace más fina. La piel es la barrera natural a las agresiones que vienen del exterior, es lógico por lo tanto pensar que cuanto más gruesa sea la piel, más debería disminuir la sensibilidad de esta (efecto de barrera importante). A la inversa, cuanto más fina sea la piel, más debería aumentar su sensibilidad (accesibilidad incrementada a las terminaciones nerviosas).
- 35 Ahora bien, la solicitante acaba de mostrar que contrariamente a las ideas preconcebidas, cuando más fina sea la epidermis más disminuye la sensibilidad nerviosa.
- Así, la disminución del grosor de la epidermis observada durante el envejecimiento está correlacionada con una disminución de la inervación cutánea, teniendo esta última como consecuencia una disminución de la aportación de neuromediadores y/o factores de crecimiento nervioso que podría conllevar una disminución, incluso una interrupción, de la proliferación de las células de la epidermis, particularmente de los queratinocitos.
- 40 Asimismo, la solicitante propone luchar contra la disminución del grosor de la piel relacionado con el envejecimiento, particularmente del grosor de la epidermis, aplicando sobre la piel una composición que comprende un neuroestimulante y/o un neuroactivador de los nervios sensitivos cutáneos.
- 45 Por neuroestimulante y/o neuroactivador, se entiende una sustancia que aumenta la actividad fisiológica de los nervios.
- Así, la invención pretende mantener mediante el suministro de las sustancias antes citadas, una buena vitalidad, una buena integridad, una buena actividad, una buena proliferación, un buen funcionamiento y/o una buena excitabilidad de los nervios cutáneos, particularmente de los nervios sensitivos cutáneos.
- 50 Como neuroestimulante y/o neuroactivador, se pueden citar, por ejemplo, los capsicosidos, los capsidioles, la capsaxantina, los capsaicinoides, como la capsaicina, o unos extractos vegetales que los contienen, como los de páprika (*Capsicum annuum*), de pimiento rojo (*Red pepper*) o de pimienta (*Piper nigrum*).
- Preferiblemente, la composición de la invención contiene capsaicinoides o unos extractos vegetales que los contienen, aún más preferiblemente capsaicina.

Por supuesto, los neuroestimulantes y/o los neuroactivadores se pueden utilizar en las composiciones de la invención solos o en mezcla, y en cualquier proporción.

La cantidad de neuroestimulantes y/o de neuroactivadores comprendida en la composición según la invención está, por supuesto, en función del efecto buscado y puede por lo tanto variar en una amplia medida.

- 5 Para dar un orden de magnitud, en la composición según la invención, el neuroestimulante y/o el neuroactivador pueden estar en una cantidad que representa del 10⁻⁸% al 5% del peso total de la composición y preferiblemente en una cantidad que representa del 10⁻⁵% al 0,5% del peso total de la composición.

La composición de la invención puede estar en cualquier forma galénica imaginable, adaptada tanto a una aplicación tópica sobre la piel y/o las mucosas y/o el cabello y/o las uñas, como a una administración por vía oral.

- 10 De manera preferida, la composición de la invención está destinada a una administración por vía tópica sobre la piel.

La composición de la invención puede ser una composición cosmética o dermatológica. Preferiblemente, según la invención, la composición es una composición cosmética. La composición es una composición cosmética ya que está destinada a mejorar el aspecto cutáneo general del individuo que la usa.

- 15 Muy preferiblemente, la composición de la invención es una composición cosmética destinada a una administración por vía tópica.

Para una administración por vía oral, la composición de la invención puede presentarse bajo todas las formas adaptadas, particularmente en forma de una solución bebible, de un jarabe, de un comprimido, de una gragea, de una cápsula de gelatina, de una cápsula o también de un alimento nutricional o de un complemento nutricional.

Dicha composición puede comprender además al menos un excipiente apropiado adaptado a la administración oral.

- 20 Para una administración por aplicación tópica sobre la piel, el cabello y/o las mucosas, la composición según la invención comprende por supuesto un soporte cosméticamente aceptable, es decir un soporte compatible con la piel, las mucosas, las uñas, el cabello y puede presentarse bajo todas las formas galénicas normalmente utilizadas para una aplicación tópica, en particular en forma de una solución acuosa, hidroalcohólica u oleosa, de una emulsión
- 25 aceite en agua o agua en aceite, o múltiple, de un gel acuoso u oleoso, de un producto anhidro líquido, pastoso o sólido, de una dispersión de aceite en una fase acuosa con la ayuda de esférulas, pudiendo estas esférulas ser unas nanopartículas poliméricas tales como las nanoesferas y las nanocápsulas, o mejor unas vesículas lipídicas de tipo iónico y/o no iónico.

- 30 Esta composición puede ser más o menos fluida y tener el aspecto de una crema blanca o coloreada, de una pomada, de una leche, de una loción, de un suero, de una pasta, de una espuma. Eventualmente, puede ser aplicada sobre la piel en forma de aerosol. También puede presentarse en forma sólida, y por ejemplo en forma de barra. Se puede utilizar como producto de cuidado, como producto de limpieza, como producto de maquillaje o también como simple producto desodorante.

- 35 De manera conocida, la composición de la invención puede contener los adyuvantes habituales en los campos cosmético y dermatológico, tales como los gelificantes hidrófilos o lipófilos, los activos hidrófilos o lipófilos, los conservantes, los antioxidantes, los disolventes, los perfumes, las cargas, los filtros, los pigmentos, los agentes quelantes, los absorbedores de olor y las materias colorantes. Las cantidades de estos diferentes adyuvantes son las utilizadas clásicamente en los campos considerados, y por ejemplo del 0,01% al 20% del peso total de la composición. Estos adyuvantes, según su naturaleza, pueden ser introducidos en la fase grasa, en la fase acuosa, en las vesículas lipídicas y/o en las nanopartículas.

- 40 Cuando la composición de la invención es una emulsión, la proporción de la fase grasa puede ir del 5% al 80% en peso, y preferentemente del 5% al 50% del peso total de la composición. Los aceites, los emulsionantes y los coemulsionantes utilizados en la composición en forma de emulsión se seleccionan entre los utilizados clásicamente en el campo considerado. El emulsionante y el coemulsionante están presentes, en la composición, en una proporción que va del 0,3% al 30% en peso, y preferentemente del 0,5% al 20% del peso total de la composición.

- 45 Como aceites utilizables en la invención, se pueden citar los aceites minerales, los aceites de origen vegetal (aceite de albaricoque, aceite de girasol), los aceites de origen animal, los aceites de síntesis, los aceites siliconados y los aceites fluorados (perfluoropoliéteres). Se pueden utilizar también como materias grasas unos alcoholes grasos (alcohol cetílico), unos ácidos grasos, unas ceras (cera de abejas).

- 50 Como emulsionantes y coemulsionantes utilizables en la invención, se pueden citar por ejemplo los ésteres de ácido graso y de polietilenglicol, tales como el estearato de PEG-40, el estearato de PEG-100, los ésteres de ácido graso y de polioliol, tales como el estearato de glicerilo y el triestearato de sorbitán.

Como gelificantes hidrófilos, se pueden citar en particular los polímeros carboxivinílicos (carbómero), los copolímeros acrílicos, tales como los copolímeros de acrilatos/alquilacrilatos, las poliacrilamidas, los polisacáridos,

las gomas naturales y las arcillas y, como gelificantes lipófilos, se pueden citar las arcillas modificadas como las bentonitas, las sales metálicas de ácidos grasos, la sílice hidrófoba y los polietilenos.

5 La composición puede contener otros activos hidrófilos, como las proteínas o los hidrolizados de proteína, los aminoácidos, los polioles, la urea, la alantoína, los azúcares y los derivados de azúcar, los extractos vegetales y los hidroxiácidos.

Como activos lipófilos, se pueden utilizar el retinol (vitamina A) y sus derivados, el α -tocoferol (vitamina E) y sus derivados (ésteres, sales, etc.), los ácidos grasos esenciales, las ceramidas, los aceites esenciales, el ácido salicílico y sus derivados o incluso las vitaminas B1, B6 y/o B12.

10 Igualmente, es posible utilizar en la composición de la invención la vitamina C (o ácido ascórbico) y sus derivados (ésteres, sales, etc.).

Se puede añadir también un extracto vegetal rico en isoflavonoides, como por ejemplo el extracto de soja (*Glycine max*) disponible en Archer Daniels Midland Company bajo la denominación de Novasoy®.

Finalmente, es posible añadir a la composición de la invención un progestativo, como por ejemplo la 17-hidroxiprogesterona o la pregnenolona.

15 La figura 1 muestra los valores medios del grosor de la epidermis para diferentes umbrales de detección de frío.

La figura 2 muestra el umbral de detección térmica (calor y frío) en función del grupo de edad.

La figura 3 muestra los valores medios de los resultados totales obtenidos en el ensayo con la capsaicina para las diferentes clases de edad.

20 Los ejemplos y composiciones siguientes ilustran la invención sin limitarla de ninguna manera. En las composiciones, las proporciones indicadas son unos porcentajes en peso.

Ejemplo 1: Correlación entre la bajada de sensibilidad térmica cutánea y el grosor de la epidermis medido en las personas mayores:

Método:

* Número de sujetos: 122 mujeres de 60 a 80 años de edad

25 * Medición de los umbrales de detección cutánea del frío:

Esta medición se lleva a cabo con el Thermal Sensory Analyser (TSA 2001 Medoc Ltd, Ramat Yishai, Israel) cuya sonda es capaz, por efecto Peltier, de enfriar la piel según un gradiente calibrado de temperatura.

30 Se detecta así el umbral de sensibilidad al frío a partir de una temperatura "neutra" para la piel de 32°C. Al sujeto le basta señalar, por medio de un botón pulsador, en cuanto experimenta un cambio de temperatura, gesto que conlleva automáticamente la interrupción del estímulo térmico.

Una serie de 5 estímulos (inferiores a 32°C) se registra y se calcula una media para determinar el umbral de detección. Esta medición se lleva a cabo sobre la cara.

* Medición del grosor de la epidermis:

35 El grosor de la epidermis se mide en ecografía ultrasonora de alta resolución (25 MHz) sobre el dorso de la mano (Querleux B., Lévêque JL, de Rigal J: *In vivo* cross sectional ultrasonic imaging of human skin. *Der- matologica* 1988, 77: 332-337.)

Resultados:

Los valores medios del grosor de la epidermis para diferentes umbrales de detección del frío están presentados en la figura 1.

40 Cuando más elevada sea la temperatura, más sensible al frío es la piel y la epidermis es más gruesa. Al contrario, cuando menos sensible al frío sea la piel, más atrofiada está la epidermis.

Ejemplo 2: Mediciones de la intensidad térmica en función de la edad:

Método:

* Número de sujetos: 160 mujeres clasificadas en 4 grupos de 40:

45 1. 40 sujetos de 20 a 30 años,

2. 40 sujetos de 30 a 40 años,
3. 40 sujetos de 40 a 50 años,
4. 40 sujetos de 50 a 60 años.

* Medición de los umbrales de detección cutánea al calor y al frío (sensibilidad térmica):

- 5 Esta medición se realiza según el protocolo descrito en el ejemplo 1 sobre el labio superior (parte cutánea) en zona lateral derecha o izquierda según el plan de asignación aleatoria.

Resultados: (figura 2)

Cuanto más mayores son los sujetos, menos sensibles son a la temperatura (disminución de los umbrales de detección del frío).

- 10 Ejemplo 3: Mediciones de la sensibilidad a la capsaicina en función de la edad

Método:

Sujetos: 152 mujeres de 18 a 65 años de edad: 35 tienen menos de 30 años; 32 tienen entre 30 y 40 años; 43 tienen entre 41 y 50 años; 20 tienen entre 51 y 60 años; 21 tienen más de 60 años.

Ensayo con la capsaicina:

- 15 El ensayo con la capsaicina utiliza un compuesto natural de la familia de los alcaloides presente en los frutos de diferentes especies de la familia de la belladona. La capsaicina es la sustancia picante presente en los pimientos. La aplicación de capsaicina sobre la piel conlleva una breve liberación de sustancia P a nivel de las terminaciones nerviosas con, como consecuencia, la aparición de sensaciones de quemaduras y de picores acompañadas a veces de un eritema localizado en la región de aplicación. Estas reacciones son transitorias y totalmente reversibles durante las horas que siguen. Estas reacciones están directamente relacionadas con la inervación sensitiva; cuando más importante sea ésta, más importante es la reacción, y a la inversa.

* aplicación de 20 mg/cm² de Zostrix HP (crema al 0,075% de capsaicina) sobre un sitio de 4 cm² en el ángulo de la mandíbula.

- 25 * Cotizaciones (escala de 4 niveles) por el sujeto de las sensaciones de picores, de calenturas y de pruritos a 3 min, 5 min, 10 min, 15 min, 20 min, 25 min y 30 min después de la aplicación de capsaicina, experimentadas según la escala siguiente:

0 = ausencia de reacción;

1 = Sensación ligera o dudosa;

2 = Sensación media o clara;

- 30 3 = Sensación fuerte o importante.

* Evaluaciones clínicas del eritema a 3 min, 5 min, 15 min, 20 min, 25 min y 30 min por el investigador según la escala siguiente:

0 = ausencia de reacción;

1 = Eritema ligero o dudoso;

- 35 2 = Eritema moderado localizado en la zona de aplicación;

3 = Eritema importante con extensión más allá de los límites de la zona de aplicación.

Resultados (véase la figura 3)

Estos resultados muestran una clara disminución de los resultados para las diferentes clases de edad.

- 40 Los tres ejemplos anteriores muestran una disminución de la sensibilidad cutánea correlacionada con una disminución del grosor de la epidermis durante el envejecimiento. El primer ejemplo muestra además una disminución del grosor de la epidermis correlacionada con una pérdida de la sensibilidad al frío.

Ejemplo 4: Ejemplos de formulaciones que ilustran la invención y particularmente las composiciones según la invención. Estas composiciones se obtuvieron por simple mezcla de los diferentes componentes.

ES 2 439 566 T3

Composición 1: Crema para la piel:

Capsaicina	0,0005
Estearato de glicerol	2,00
Polisorbato 60 (Tween 60 vendido por la compañía ICI)	1,00
Ácido esteárico	1,40
Ácido glicirretínico	2,00
Trietanolamina	0,70
Carbómero	0,40
Fracción líquida de la manteca de karité	12,00
Aceite de girasol	10,00
Antioxidante	0,05
Perfume	0,5
Conservante	0,30
Agua	csp 100%

Composición 2: Crema para la piel:

Capsaicina	0,0001
17-OH progesterona o acetato de pregnenolona	1
Estearato de glicerol	2,00
Polisorbato 60 (Tween 60 vendido por la compañía ICI)	1,00
Ácido esteárico	1,40
Ácido glicirretínico	2,00
Trietanolamina	0,70
Carbómero	0,40
Fracción líquida de la manteca de karité	12,00
Aceite de girasol	10,00
Antioxidante	0,05
Perfume	0,5
Conservante	0,30
Agua	csp 100%

Composición 3: Crema para la piel

Extracto de <i>Capsicum annuum</i>	0,005
Estearato de glicerol	2,00
Polisorbato 60 (Tween 60 vendido por la compañía ICI)	1,00
Ácido esteárico	1,40
Ácido glicirretínico	2,00
Trietanolamina	0,70
Carbómero	0,40

ES 2 439 566 T3

Fracción Líquida de la manteca de karité	12,00
Aceite de girasol	10,00
Antioxidante	0,05
Perfume	0,5
Conservante	0,30
Agua	csp 100%

REIVINDICACIONES

- 5 1. Neuroestimulante y/o neuroactivador, seleccionados entre los capsicosidos, los capsidioles, la capsaxantina, los capsaicinoides como la capsaicina, o de los extractos vegetales que los contienen, como los de páprika (*Capsicum annuum*), de pimiento rojo (*Red pepper*) o de pimienta (*Piper nigrum*), para mantener la vitalidad, la integridad, la actividad, la proliferación, el buen funcionamiento y/o la excitabilidad en los nervios sensitivos cutáneos.
2. Neuroestimulante y/o neuroactivador, seleccionados entre los capsicosidos, los capsidioles, la capsaxantina, los capsaicinoides como la capsaicina, o de los extractos vegetales que los contienen, como los de páprika (*Capsicum annuum*), de pimiento rojo (*Red pepper*) o de pimienta (*Piper nigrum*), para mantener y/o aumentar el grosor de la epidermis.
- 10 3. Neuroestimulante y/o neuroactivador, para una utilización según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que es un capsaicinoide o un extracto vegetal que lo contiene.
4. Neuroestimulante y/o neuroactivador, para una utilización según la reivindicación 3, caracterizado por que el capsaicinoide es la capsaicina.
- 15 5. Neuroestimulante y/o neuroactivador, para una utilización según la reivindicación 3, caracterizado por que el extracto vegetal es un extracto de páprika (*Capsicum annuum*), de pimiento rojo (*Red pepper*) o de pimienta (*Piper nigrum*).
6. Neuroestimulante y/o neuroactivador, para una utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que est  en una composición en una cantidad que representa del 10⁻⁸% al 5% del peso total de la composición.
- 20 7. Neuroestimulante y/o neuroactivador, para una utilización según la reivindicación anterior, caracterizado por que est  en una composición en una cantidad que representa del 10⁻⁹% al 0,5% del peso total de la composición.
8. Neuroestimulante y/o neuroactivador, para una utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la composición está adaptada a una aplicación t pica sobre la piel.
- 25 9. Utilización cosmética no terapéutica de al menos un neuroestimulante y/o neuroactivador seleccionado entre los capsicosidos, los capsidioles, la capsaxantina, los capsaicinoides como la capsaicina, o de los extractos vegetales que los contienen, como los de páprika (*Capsicum annuum*), de pimiento rojo (*Red pepper*) o de pimienta (*Piper nigrum*), para mantener y/o aumentar el grosor de la epidermis, a fin de luchar contra la disminución del grosor de la piel relacionada al envejecimiento.

Figura 1

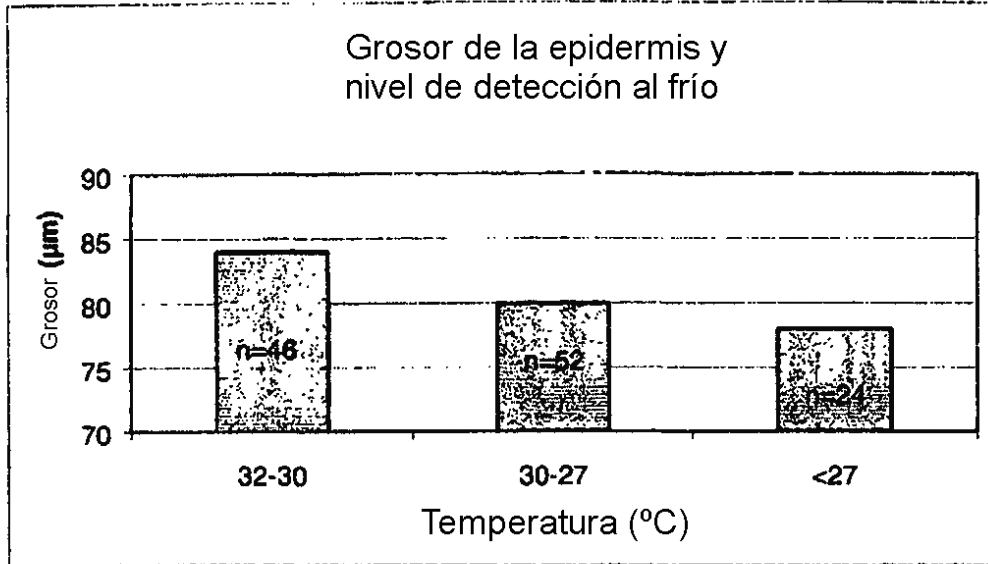


Figura 2

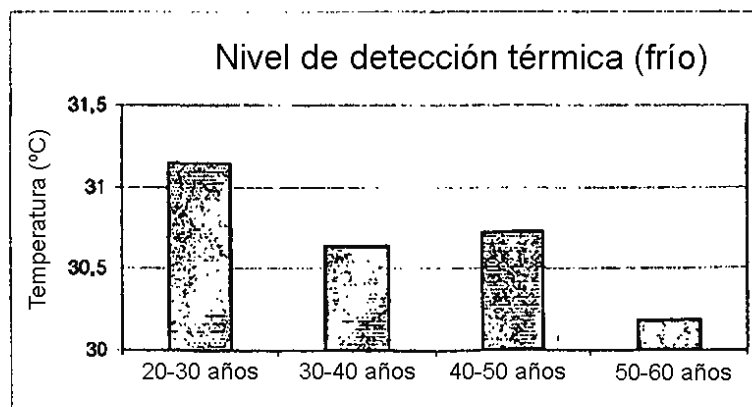
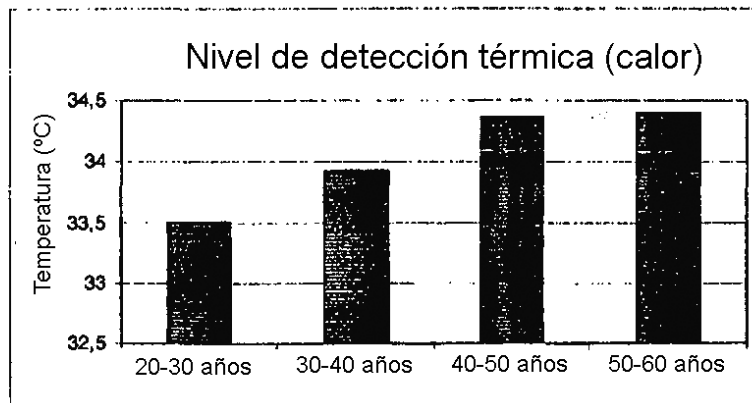


Figura 3

Resultado total

