

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 595 385**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/05** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 36/61** (2006.01)

**A61P 17/04** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.05.2012 PCT/EP2012/058647**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.11.2012 WO12156275**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2012 E 12725643 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2709606**

54 Título: **Composiciones que contienen resveratrol y aceite esencial de clavo de olor para el tratamiento del prurito**

30 Prioridad:

**19.05.2011 IT MI20110887**

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

**29.12.2016**

73 Titular/es:

**DIFASS INTERNATIONAL S.R.L. (100.0%)  
Via delle Fonti di Mezzana, 7  
59100 Prato, IT**

72 Inventor/es:

**AGOSTINI, ALIDA y  
BALZI, SONIA**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 595 385 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 que contienen resveratrol y aceite esencial de clavo de olor para el tratamiento del prurito.

5 Breve descripción de la invención

En un aspecto general de esta, la presente invención se refiere a una composición en forma de parche o de curita que contiene una combinación de resveratrol o derivados de este y aceite esencial de clavo de olor, para el tratamiento del prurito.

10

Antecedentes técnicos

El prurito es una sensación desagradable y compleja de la piel la cual provoca la respuesta refleja de rascado o el deseo de rascarse. El acto de rascado surge como un reflejo de protección, y conduce a la formación de una lesión de la piel.

15

El prurito es un trastorno frecuente, aunque generalmente se considera un síntoma benigno, y puede tener efectos adversos sobre el bienestar y la calidad de vida del paciente, e incluso, llega a ser incapacitante cuando es grave (1). Como durante mucho tiempo se consideró un subtipo de dolor, no se le prestó atención a sus aspectos neurobiológicos. Estudios recientes demostraron que el prurito tiene una fisiopatología diferente a la del dolor, y no tiene una tendencia paralela a la enfermedad subyacente. Este involucra una serie de afecciones dermatológicas, pero además puede ser un indicador de una enfermedad sistémica. El prurito se clasifica de la siguiente manera: cutáneo, neuropático, neurogénico y psicógeno.

20

El prurito cutáneo se origina por la inflamación de la piel, el prurito neuropático se origina a partir de una lesión de un nervio, y el prurito neurogénico se origina a nivel central sin evidencia de una enfermedad de la neurona, como en el caso de la colestasis. Finalmente, el prurito psicógeno está presente en estados de delirio (2). El prurito es en cualquier caso, una sensación subjetiva, y aún no existe una clasificación nosográfica exhaustiva.

25

El prurito localizado generalmente se origina por dermatosis, con características clínicas y de identificabilidad bien definidas, tales como urticaria, liquen plano, sarna y pediculosis, psoriasis, dermatitis atópica o por contacto, dermatitis seborreica y liquen simple.

30

En cuanto al tratamiento del prurito, generalmente se recomienda que la piel debe mantenerse fresca y bien hidratada, debido a que la intensidad del prurito aumenta con la temperatura corporal y con la sequedad de la piel. Los productos tópicos basados en capsaicina se usan para el prurito localizado, y en los casos resistentes también se utilizan TENS y CFS (estimulación del campo cutáneo). Los antihistamínicos usualmente no son muy eficaces a menos que el prurito sea mediado principalmente por la histamina, como en el caso de la urticaria (4). De hecho, estudios recientes demuestran que la histamina no es el mediador principal del prurito, por lo que la eficacia de los antihistamínicos es baja (5).

35

Estos medicamentos presentan efectos adversos sobre el corazón y el hígado (en menor grado y con efectos sedantes ligeros en el caso de los antihistamínicos de segunda generación). Por tanto, deben ser prescritos con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o en riesgo de arritmia cardíaca.

45

Los corticosteroides tópicos y sistémicos no son medicamentos antipruriginosos, y sólo son eficaces en aliviar el componente del prurito que resulta de alteraciones inflamatorias de la piel. Estos medicamentos además, tienen efectos secundarios graves, que se asocian principalmente a su uso prolongado o la interrupción brusca del tratamiento: pueden causar daño en la mucosa gástrica, acumulación de grasa en la cara y el cuello, adelgazamiento muscular, osteoporosis, hiperglucemia, susceptibilidad a la infección, aumento del tiempo de la cicatrización de heridas, etcétera.

50

La doxepina oral, un antidepresivo tricíclico, es un agente antipruriginoso potente, pero debe prescribirse con mucho cuidado, sobre todo en pacientes con enfermedad cardiovascular y hepática, inicialmente a dosis bajas, y el tratamiento no debe interrumpirse abruptamente, ni prescribirse junto con otros antidepresivos, antibióticos o antifúngicos. Además se utilizan, otros antidepresivos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) y los antiépilépticos, como la gabapentina (4). En estos casos, los efectos adversos son dolor de cabeza, náuseas, vértigo, somnolencia, irritabilidad, temblores, etcétera.

55

En este escenario, no es sorprendente que los tratamientos antipruriginosos deban considerarse "inmaduros", y la elección de opciones terapéuticas, aún limitadas.

60

En consecuencia, existe una necesidad fuertemente sentida, de un tratamiento antipruriginoso que sea mínimamente invasivo, sin efectos adversos, bien tolerado por el mayor número posible de personas y, al mismo tiempo, eficaz y activo en un breve periodo de tiempo, donde estas últimas características son esenciales para asegurar la conformidad de los pacientes, en vista de las molestias que causa un síntoma como el prurito.

65

Una opción terapéutica con estas características estaría especialmente indicada en todos los casos de prurito localizado de corta evolución, afecciones en las que los tratamientos agresivos con efectos secundarios y contraindicaciones no serían muy ventajosos, con una alta relación riesgo/beneficio.

5

Una composición antipruriginosa que consiste en una combinación de resveratrol ácido glicirrónico o glicirretínico y artemisinina que se obtiene a partir de *Artemisia annua* ("Ginghaosu") se describe en la patente china núm. CN101829130.

10 La patente francesa núm. FR 2 873 025 describe un parche basado en resveratrol.

La solicitud de la patente china núm. CN 10189130 describe formulaciones tópicas de resveratrol para el tratamiento de enfermedades de la piel.

15 El documento de Starlife "Revive Might Cream", del 2009, página 9, 24 disponible en la siguiente dirección de Internet: <ftp://ftp.starlife.info/doc/Broszura%20kosmetycznych%20produktow%20STARLIFE%20PL.pdf>, y el documento de Rhonda Allison "Grape Seed parfait Mask", disponible en la dirección de Internet: URL: [http://www.rhondaallison.com/Enzymes\\_and\\_Masks.htm?products=151](http://www.rhondaallison.com/Enzymes_and_Masks.htm?products=151) describen una composición en forma de una crema que comprende resveratrol y aceite esencial de *Eugenia caryophyllata*.

20

Las siguientes referencias están disponibles en la Biblioteca Digital de Conocimientos Tradicionales, las cuales describen que la Mora negra (*Morus nigra* Linn.), (fuente de resveratrol), el pino (*Pinus roxburghii* Sarg.) (fuente de resveratrol), la uva de vino (*Vitis vinifera* Lynn.) (fuente de resveratrol), el ruibarbo chino (*Rheum officinale* Baill.) (fuente de resveratrol), la goma de eucalipto azul (*Eucalyptus globulus* Labill.) (fuente de resveratrol) y el clavo de olor (*Syzygium aromaticum* Linn.) se han usado a través de la aplicación local para el tratamiento del prurito en los sistemas de medicina en India:

25

*Morus nigra* Linn.: Mohammad Azam Khan; Muheet-e-Azam Vol. II (Parte I) (siglo 19 dC), Natba Nizami, Kampur, 1895 dC, página 37;

30 *Pinus roxburghii*: Mohammad Azam Khan; Muheet-e-Azam Vol. II (Parte II) (siglo 19 dC), Natba Nizami, Kampur, 1895 dC, página 40;

*Vitis vinifera* Linn.: Mohammad Azam Khan; Muheet-e-Azam Vol. IV (Parte I) (siglo 19 dC), Natba Nizami, Kampur, 1895 dC, página 63;

35 *Rheum officinale* Baill.: Mohammad Najmul Ghani Khan; Khazaain-al-Advia, Vol. II (siglo 20 dC), Naddem Yunus Printer / Sheikh Mohd Bashher & sons, Lahore, 1911 AD, página 683;

*Eucalyptus globulus* Labill.: Rasatantrasarah Evam Siddhaprayogasangraha; Parte II; Krishan Gopal Ayurveda Bhawan; 8<sup>a</sup> ed; 1990, página 502;

40 *Syzygium aromaticum* Linn.: Aminuddaulah Abul Farj Ibn Al-Quff Maseehi; Kitab-al-'Umdah-fil-Jeraahat, Parte II (13 dC), Dayerah-alMa'aarif Usmania, Hyderabad, 1937 AD, página 89. Sin embargo, la combinación de resveratrol o extractos que lo contienen, con eugenol para usar en el tratamiento del prurito no se ha descrito hasta la fecha.

#### Descripción de la invención

45 Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que la combinación de resveratrol o derivados de este y el aceite esencial de clavo de olor (*Eugenia caryophyllata*; aceite de clavo de olor) ejerce un efecto antipruriginoso intenso, rápido y duradero. Por tanto, la presente invención se refiere a composiciones para el tratamiento del prurito las cuales contienen, como ingrediente activo, una combinación de resveratrol o un derivado de este y el aceite esencial de *Eugenia caryophyllata* (aceite esencial de clavo, aceite de clavo de olor).

50 De acuerdo con un aspecto preferente, las composiciones de la invención contendrán los ingredientes activos dentro de los siguientes intervalos de porcentaje dados en peso/volumen:

a) resveratrol o un derivado de este: 0,01 % a 10 %;

b) aceite esencial de *Eugenia caryophyllata*: 0.02 % a 2 %.

55

De acuerdo con un aspecto de mayor preferencia, las composiciones de la invención contendrán los ingredientes activos dentro de los siguientes intervalos de porcentaje dados en peso/volumen:

a) resveratrol o un derivado de este: 0,05 % a 1 %;

60

b) aceite esencial de *Eugenia caryophyllata*: 0.01 % a 0.2 %.

En el ámbito de la presente descripción y las reivindicaciones posteriores, el término resveratrol, que se conoce además como 3,4',5 trihidroxiestilbeno y 3,4',5 estilbenetriol, indica tanto resveratrol propiamente dicho (nombre IUPAC: 5-[(E)-2-(4-hidroxifenil) etenil] benceno-1,3-diol; o 3,5,4'-trihidroxiestilbeno; número CAS 501-36-0), y las formas estereoisómeras trans-resveratrol, cis-resveratrol, o 3,4',5-estilbenetriol, 3,4',5-trihidroxiestilbeno, 3,5,4'-trihidroxiestilbeno, ésteres, glucósidos y 3'-oxiresveratrol.

65

El resveratrol es un flavonoide polifenólico con una estructura de estilbeno, presente en plantas como *Vitaceae*, mora, vino rojo, pino, eucalipto, *Polygonáceas*, *Liliáceas* y legumbres, cacahuetes y ruibarbo. El resveratrol además puede extraerse de *Polygonatum cuspidatum*, una planta que se usa en la medicina tradicional Oriental para dermatitis, arteriosclerosis, hiperlipidemia y trastornos inflamatorios. Las propiedades del resveratrol de interés para los propósitos de la invención incluyen su efecto antiinflamatorio: este inhibe la actividad de la ciclooxigenasa *in vivo*; reduce el edema que se induce químicamente, la inflamación de las vías respiratorias que se induce por lipopolisacáridos, y la osteoartritis, y ayuda a prevenir el rechazo posterior al trasplante (6). Cuando se administra por vía intravenosa, el resveratrol reduce la inflamación inducida por la isquemia (6). Otro efecto de resveratrol que se observa *in vivo* es su efecto analgésico (7-9). De acuerdo con la literatura, el resveratrol tiene una acción antinociceptiva, con mecanismos de acción los cuales solo están dilucidados parcialmente, que involucran la protección neuronal, la inhibición de la ciclooxigenasa y la apertura de los canales de potasio dependientes de calcio y sensibles al voltaje.

El aceite esencial de *Eugenia caryophyllata* (aceite esencial de clavo de olor, aceite de clavo de olor) se caracteriza por propiedades antioxidantes, antimicrobianas, antiinflamatorias y analgésicas (10). Su actividad antiinflamatoria se demuestra en la prevención de la inflamación y el enrojecimiento que causan los carragenanos, sustancias que promueven la inflamación en modelos preclínicos (11).

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, las composiciones en cuestión pueden contener otros ingredientes activos, con una acción complementaria o, en cualquier caso útil para perfeccionar el efecto antipruriginoso. Los ejemplos de estos ingredientes adicionales son polidocanol y lactato de mentilo (mentol).

Las composiciones de la invención se formularán en las formas que se usan convencionalmente para la administración tópica: preferentemente en forma de parches y curitas, pero además en formulaciones tales como crema, gel en crema, gel, aerosol o talco, en función de la naturaleza de los diversos ingredientes que se usan, mediante el empleo de técnicas y métodos de preparación conocidos por los expertos.

De acuerdo con un aspecto adicional preferido, las composiciones de la invención podrán formularse en forma de parches que contienen principalmente hidrocoloides ricos en agua, alcohol de polivinilo y alginato de sodio.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos en la tecnología farmacéutica y cosmética.

Otras características y ventajas de la invención aparecerán más claramente a partir de la siguiente descripción de algunos ejemplos de composiciones de acuerdo con la invención.

#### Ejemplo 1

Se preparó una composición en forma de parches que tiene como ingredientes activos resveratrol 0,02 % p/v y aceite esencial de *Eugenia caryophyllata* 0,1 % p/v.

Debido a su estructura molecular particular, esta matriz es capaz de contener una gran cantidad de agua la cual, al evaporarse durante la aplicación, enfría la parte del cuerpo que se trata y hace que los ingredientes activos difundan a través de la piel por ósmosis. De esta manera las sustancias se liberan rápidamente, y por tanto permite los tratamientos que requieren una acción rápida.

El parche está hecho como sigue.

Agua, conservantes, carboximetilcelulosa sódica y alcohol polivinílico, en las cantidades que se indican en el registro del lote, se introducen en un mezclador de acero inoxidable. La mezcla se calienta bajo agitación media. Las sustancias funcionales se añaden después de enfriar, bajo agitación continua. A continuación se añade el alginato de sodio, y el preparado se mezcla hasta que gelifique por completo.

El gel semisólido que se obtiene se dispersa entre una capa de PET y una capa de NWF (tela no tejida) después de ajustar todos los parámetros de la máquina (peso y velocidad de la dispersión).

En la salida de la máquina de dispersión, el producto semielaborado se corta en hojas de tamaño apropiado (como se indica en el registro de lotes), y se recoge en cajas de plástico.

Las láminas se perforan para obtener parches de la forma y tamaño deseados.

#### Ejemplo 2

De acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 1, se preparó una composición en forma de parches que contiene resveratrol 0,04 % p/v, aceite esencial de *Eugenia caryophyllata*, 0,1 % p/v, polidocanol 3 % p/v, y lactato de mentilo 1 % p/v como ingredientes activos.

Ejemplo 3

5 Se preparó una composición en forma de una crema o gel. Los ingredientes activos, tales como resveratrol 0,02 % p/v y aceite esencial de *Eugenia caryophyllata* 0,1 % p/v, se mezclaron para obtener una solución única homogénea.

Después, estos se añaden a una solución acuosa a la temperatura de 70/80 ° C. En este punto, una mezcla, que consiste principalmente en excipientes y grasa vegetal o animal, se añadió a 65/75 ° C para obtener la crema final o gel. La crema o el gel se mezclaron después para obtener una pasta final homogénea lista para el envasado y embalaje.

10 Ejemplo 4

De acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 1, se preparó una composición en forma de parches que contiene resveratrol 0,1 % p/v, aceite esencial de *Eugenia caryophyllata* 0,1 % p/v, polidocanol 3 % p/v, y lactato de mentilo 1 % p/v, como ingredientes activos.

Ejemplo 5

20 De acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 1, se preparó una composición en forma de parches que contienen resveratrol 0,1 % p/v y aceite esencial de *Eugenia caryophyllata* 0,1 % p/v como ingredientes activos.

Ejemplo 6

25 De acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 1, se preparó una composición en forma de parches que contienen resveratrol 0,5 % p/v, aceite esencial de *Eugenia caryophyllata* 0,1 % p/v, polidocanol 3 % p/v, y lactato de mentilo 1 % p/v como ingredientes activos.

Ejemplo 7

30 De acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 1, se preparó una composición en forma de parches que contiene resveratrol 0,5 % p/v, y aceite esencial de *Eugenia caryophyllata* 0,1 % p/v, como ingredientes activos.

Sección farmacológica

35 El parche dermatológico que se describe en el Ejemplo 1, con una dosis muy baja de los ingredientes activos, se evaluó en pacientes con queratosis seborreica inflamada tributaria de tratamiento por curetaje.

El objetivo fue medir el efecto antinociceptivo del parche, registrando si su uso ocasionó anestesia local, la cual debe lograrse usualmente para lesiones más grandes y superfluas.

40 El descubrimiento totalmente inesperado, después del uso del parche fue el efecto lítico sobre prurito sólo 10 minutos después de la aplicación, un efecto que se mantuvo durante al menos 24 horas, como aparece en los resultados que se presentan abajo, a continuación del encabezamiento "Ensayo Clínico".

45 Este resultado es incluso más inesperado en vista del poco tiempo que tomó lograr que el efecto se manifestara (10 minutos), la baja concentración de los ingredientes activos, y su baja eficacia en la analgesia (dolor) y la inflamación.

De hecho, los efectos antinociceptivos y antiinflamatorios pueden explicar en parte las propiedades líticas del parche sobre el prurito; Sin embargo, estos efectos fueron leves y de corta duración, y en cualquier caso, actualmente se reconoce que las vías nerviosas para el dolor y el prurito son diferentes, y consecuentemente la fisiopatología y el tratamiento son diferentes.

50 Por último, los antiinflamatorios y antihistamínicos como tratamientos para el prurito generan un alto grado de insatisfacción.

55 Sobre la base del ensayo clínico, no se registraron efectos adversos y/o efectos indeseables, lo que demuestra la alta tolerabilidad del producto, que resulta de su seguridad en el uso. Este factor se combina con los beneficios del producto para diferenciarlo de todos los otros tratamientos vigentes, tópicos y/o sistémicos, los cuales no están desprovistos de efectos secundarios y de efectos indeseables.

60 Ensayo clínico

Prurito que se produce por la queratosis seborreica inflamada

65 El parche dermatológico que se describe en el Ejemplo 1, que mide 5 cm x 6 cm, se aplicó durante aproximadamente 20 minutos a un paciente con queratosis seborreica inflamada.

Se observó un efecto antiinflamatorio parcial, que se demostró por la reducción del "halo anémico" perilesional, y un efecto anestésico ligero el cual, aunque se detectó, no fue suficiente para satisfacer las expectativas de los pacientes o para ocasionar anestesia local superflua.

5

El hallazgo totalmente inesperado tras el uso del parche fue su efecto lítico sobre el prurito: el paciente manifestó espontáneamente que el prurito desapareció por completo sólo 10 minutos después de la aplicación. Es el prurito desagradable lo que causa que los pacientes con queratosis seborreica inflamada soliciten a sus médicos el curetaje.

10

Prurito causado por liquen simple

El parche dermatológico que se describe en el Ejemplo 1, que mide 5 cm x 6 cm, se evaluó en dos pacientes con liquen simple. El parche se aplicó a la lesión y se dejó hasta que se cayó de forma espontánea debido al secado (tiempo de residencia máxima: 30 minutos). El tratamiento se realizó 3 veces a intervalos de 24 horas.

15

Ambos pacientes informaron el efecto lítico del parche sobre la sensación de prurito aproximadamente 10 minutos después de su aplicación; además, este efecto se prolongó durante al menos 24 horas, es decir, hasta que se aplicó el próximo parche.

20

Cuando los pacientes se examinaron el tercer día, se observó una reducción parcial de la infiltración inflamatoria que normalmente acompaña a los síndromes clínicos en cuestión.

En todos los casos examinados, se observó perfecta tolerabilidad del producto, y no se reportaron efectos adversos o molestias de cualquier tipo.

25

Referencias

- 1) E. Weisshaar y F. Dalgard,-Epidemiology of Itch: Adding to the Burden of Skin Morbidity, *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 339-350.
- 2) Ikoma A, Steinhoff M, Stander S, Yosipovitch G, SchmelWz M.- Neuronal sensitization for histamine-induced itch in lesional skin of patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 2003 Nov; 139 (11): 1455-8.
- 3) Yvette A. Tivoli, Do; Brichard M. Rubenstein MD, - Pruritus: An Updated Look at an Old Problem, *J Clin Aesthet Dermatol.* 2009 Jul; 2 (7): 30-6.
- 4) Greaves Malcolm W. Recent Advances in Pathophysiology and Current Management of Itch. Review Article. *Annals Academy of Medicine Singapore* 2007;36:788-92.
- 5) Rukwied R y otros Mast cell mediators other than histamine induce pruritus in atopic dermatitis patients: a dermal microdialysis study. - *Br J Dermatol* 2000; 142: 1114-1120.
- 6) Baur JA y Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nature Reviews. Drug Discovery.* Volumen 5. Junio 2006.
- 7) Gentili, M. y otros Resveratrol decreases hyperalgesia induced by carrageenan in the rat hind paw. *Life Sci.* 68, 1317-1321 (2001).
- 8) Torres-Lopez, JE y otros Comparison of the antinociceptive effect of celecoxib, diclofenac and resveratrol in the formalin test. *Life Sci.* 70, 1669-1676 (2002).
- 9) Granados-Soto, V., Arguelles, C.F. & Ortiz, M.I. The peripheral antinociceptive effect of resveratrol is associated with activation of potassium channels. *Neuropharmacology* 43, 917-923 (2002).
- 10) Chaieb K y otros The chemical composition and biological activity of clove essential oil, *Eugenia caryophyllata* (*Syzgium aromaticum* L. Myrtaceae): a short review. *Phytother Res.* 2007 Jun;21(6):501-6.
- 11) Amorim AC y otros Antinociceptive and hypothermic evaluation of the leaf essential oil and isolated terpenoids from *Eugenia uniflora* L. (Brazilian Pitanga). *Phytomedicine* 16 (2009) 923-928.

50

**Reivindicaciones**

1. Composiciones que comprenden:
  - a) resveratrol o un derivado de este;
  - b) aceite esencial de *Eugenia caryophyllata* para usar en el tratamiento del prurito.
2. Composiciones para usar de acuerdo con la reivindicación 1, que comprenden los ingredientes activos dentro de los siguientes porcentajes en peso/volumen:
  - a) resveratrol o un derivado de este: 0,01 % a 10 %;
  - b) aceite esencial de *Eugenia caryophyllata*: 0,02 % a 2 %.
3. Composiciones para usar de acuerdo con la reivindicación 2, que comprenden los ingredientes activos dentro de los siguientes porcentajes en peso/volumen:
  - a) resveratrol o un derivado de este: 0,05 a 1 %;
  - b) aceite esencial de *Eugenia caryophyllata*: 0,01 % a 0,2 %.
4. Composiciones para usar de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, en la forma de un parche, crema, gel en crema, gel, aerosol o en polvo.
5. Composiciones para usar de acuerdo con la reivindicación 4, en la forma de un parche.