



(22) Date de dépôt/Filing Date: 2002/05/28
(41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 2002/11/29
(30) Priorité/Priority: 2001/05/29 (0106979) FR

(51) Cl.Int.⁷/Int.Cl.⁷ A61K 7/48
(71) Demandeur/Applicant:
L'OREAL, FR
(72) Inventeurs/Inventors:
DE LACHARRIERE, OLIVIER, FR;
NOUVEAU, STEPHANIE, FR
(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : COMPOSITION POUR LE TRAITEMENT DES SIGNES CUTANES DU VIEILLISSEMENT
(54) Title: COMPOSITION FOR THE TREATMENT OF CUTANEOUS SIGNS OF AGING

(57) **Abrégé/Abstract:**

L'invention a trait à une composition comprenant dans un support approprié au moins une substance active sur la trophicité des nerfs cutanés et/ou un neuro-stimulant et/ou un neuro-activateur et/ou un neuromédiateur. L'invention a également trait à l'utilisation dans la préparation d'une composition d'au moins une substance active sur la trophicité des nerfs cutanés et/ou un neuro-stimulant et/ou un neuro-activateur et/ou un neuromédiateur, la substance ou la composition étant destinées à maintenir et/ou à augmenter l'épaisseur de la peau, particulièrement de l'épaisseur de l'épiderme.



ABREGE DU CONTENU DESCRIPTIF DE L'INVENTION

L'invention a trait à une composition comprenant dans un support approprié au moins une substance active sur la trophicité des nerfs cutanés et/ou un neuro-stimulant et/ou un neuro-activateur et/ou un neuromédiateur.

L'invention a également trait à l'utilisation dans la préparation d'une composition d'au moins une substance active sur la trophicité des nerfs cutanés et/ou un neuro-stimulant et/ou un neuro-activateur et/ou un neuromédiateur, la substance ou la composition étant destinées à maintenir et/ou à augmenter l'épaisseur de la peau, particulièrement de l'épaisseur de l'épiderme.

Composition pour le traitement des signes cutanés du vieillissement

L'invention a trait à une composition comprenant dans un support approprié au moins une substance active sur la trophicité des nerfs cutanés et/ou un neuro-stimulant et/ou un neuro-activateur et/ou un neuromédiateur particulièrement des nerfs sensitifs cutanés.

- 5 L'invention a également trait à l'utilisation dans la préparation d'une composition d'au moins une substance active sur la trophicité des nerfs cutanés et/ou un neuro-stimulant et/ou un neuro-activateur et/ou un neuromédiateur, la substance ou la composition étant destinées à maintenir et/ou à augmenter l'épaisseur de la peau, particulièrement l'épaisseur de l'épiderme.

10

Chez les mammifères en général, particulièrement chez l'homme, la peau est constituée de deux compartiments à savoir un compartiment profond qui sert de soutien, le derme, et un compartiment en relation avec l'extérieur, l'épiderme.

- 15 L'épiderme naturel est composé principalement de trois types de cellules qui sont les kératinocytes, très majoritaires, les mélanocytes et les cellules de Langerhans. Chacun de ces types cellulaires contribue par ses fonctions propres au rôle essentiel joué dans l'organisme par la peau.

- 20 Le derme fournit à l'épiderme un support solide. C'est également son élément nourricier. Il est principalement constitué de fibroblastes et d'une matrice extracellulaire composée elle-même principalement de collagène, d'élastine et d'une substance, dite substance fondamentale, composants synthétisés par le fibroblaste. On y trouve aussi des leucocytes, des mastocytes ou encore des
25 macrophages tissulaires. Il est également traversé par des vaisseaux sanguins et des fibres nerveuses qui constituent ainsi le système nerveux cutané.

- Le système nerveux cutané possède des fonctions sensorielle et neurovégétative. La fonction sensorielle est médiée par des récepteurs qui vont
30 transformer les stimuli reçus en influx. Ces influx vont rejoindre le centre nerveux sensitif de la moelle épinière (ganglion rachidien) puis le cerveau où l'information est intégrée. Parmi les récepteurs, on trouve des mécanorécepteurs, des thermorécepteurs et des récepteurs nociceptifs. La fonction neurovégétative permet l'innervation des vaisseaux dermiques, des glandes sudoripares et des
35 muscles arrecteurs des poils.

L'innervation cutanée permet de moduler les fonctions immunitaires par l'intermédiaire des neurotransmetteurs. Ainsi, compte tenu de sa distribution ubiquitaire, l'innervation cutanée est impliquée dans de nombreuses fonctions

physiologiques (thermorégulation, vasomotricité, immunomodulation ou inflammation neurogène)(Pincelli C, Fantini F, Giannetti A. Neuropeptides and skin inflammation. *Dermatology* 1993,187 : 153-8).

5 L'innervation cutanée sensitive constitue la plus grande partie du réseau dermique et épidermique. La majorité des fibres nerveuses sensibles sont entourées par des cellules de Schwann. Ces fibres sont de type A delta (myélinisées) ou de type C (non myélinisées).

10 Les fibres nerveuses intra épidermiques sont distribuées jusqu'aux couches les plus superficielles de l'épiderme. Elles ont pour origine des faisceaux nerveux du derme supérieur et apparaissent comme des terminaisons libres. Ce sont des ramifications très fines qui peuvent monter directement dans les couches superficielles de l'épiderme ou selon un parcours plus sinueux entre les kératinocytes en perdant leur gaine de myéline et leurs cellules de Schwann.

15

Récemment, une étude ultra-structurale couplée à des marquages immunohistochimiques a confirmé l'existence de terminaisons nerveuses dans l'épiderme. Ces structures sont retrouvées dans les espaces intercellulaires de toutes les couches vivantes de l'épiderme, jusqu'aux plus superficielles. Elles
20 établissent des contacts avec les corps cellulaires et les prolongements cytoplasmiques des kératinocytes par apposition de type «membrane à membrane », mais sans qu'aucune structure d'apparence synaptique ne soit observée (Hilliges M ; Wang L, Johansson O. Ultrastructural evidence for nerve fibers within all vital layers of the human epidermis. *J Invest Dermatol*
25 1995,104 :134-7).

Les neuromédiateurs exercent des effets paracrines et autocrines sur les cellules cutanées. Dans l'autre sens, ils sont les vecteurs de l'information nerveuse depuis la périphérie jusqu'au système nerveux central. Ils permettent au système
30 nerveux d'être informé en permanence des évènements qui surviennent à la périphérie (sensations cutanées) et ainsi en réponse de contrôler les principales fonctions physiologiques de la peau.

Les kératinocytes possèdent des récepteurs de la substance 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), du Vasoactive intestinal peptide (VIP), du Calcitonin gene related peptide (CGRP) et du neuropeptide 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), du Gastrin-releasing peptide (GRP) (Staniek V et al., Expression of Gastrin-releasing peptide receptor in human skin. Acta Derm Venereol 1996, 76 :282-6) et de l'acétylcholine (muscariniques ou nicotiniques)(Grando SA, et al., Keratinocyte muscarinic acetylcholine receptors : immunolocalization and partial characterization. J. invest. Dermatol., 1995, 104 : 95-100).

10

Des méthodes immunohistochimiques ont démontré que le récepteur du facteur de croissance des cellules nerveuses (NGF), est exprimé sur les kératinocytes basaux de la peau humaine normale. Les ARN messagers des récepteurs de haute et de faible affinité pour le NGF, ont été détectés dans des kératinocytes humains en culture (Pincelli C, et al., Expression and function of nerve growth factor receptor on cultured keratinocytes. J Invest Dermatol 1994, 103 : 13-8). Le NGF induit la prolifération des kératinocytes plutôt que leur différenciation. Cette prolifération est plus importante que celle provoquée par le facteur de croissance épidermique (EGF). Une fonction autocrine du NGF a pu être mise en évidence puisque les kératinocytes sont également capables de synthétiser et de sécréter du NGF (Pincelli, Expression and function of nerve growth factor receptor on cultured keratinocytes. J Invest Dermatol 1994, 103 : 13-8).

15
20

On sait qu'au cours du vieillissement chronobiologique, l'épaisseur de l'épiderme se réduit. Les divisions cellulaires de la couche basale diminuent en nombre. Le temps de renouvellement des cellules cornées se rallonge. La maturation de ces cellules est imparfaite et la kératinisation n'aboutit plus à créer une couche cornée régulière et homogène.

25

On sait aussi que dans le cas de certaines maladies comme l'ichtyose la peau subit des dommages par défaut de prolifération cellulaire.

30

On sait aussi qu'à la ménopause le vieillissement cutané s'accélère, que l'épaisseur de la peau diminue, que les femmes se plaignent de ce que leur peau tire et qu'elle prend l'aspect d'une "peau sèche", voire de l'apparition d'une xérose. On sait que les déficits hormonaux associés à la ménopause s'accompagnent d'un ralentissement général du métabolisme cellulaire, d'où on peut quand même supposer que les effets que ressent la femme sont liés notamment à une diminution de la prolifération des kératinocytes.

35

La conséquence est donc qu'au cours du vieillissement la peau s'affine. La peau étant la barrière naturelle aux agressions venant de l'extérieur, il est logique de penser que plus la peau est épaisse, plus la sensibilité de celle-ci devrait diminuer (effet barrière important). A l'inverse, plus la peau est fine plus sa sensibilité devrait être augmentée (accessibilité aux terminaisons nerveuse accrue).

Or la demanderesse vient maintenant de montrer que contrairement aux idées reçues, plus l'épiderme est fin plus la sensibilité nerveuse diminue.

Ainsi la diminution de l'épaisseur de l'épiderme observée au cours du vieillissement est corrélée à une diminution de l'innervation cutanée, cette dernière ayant pour conséquence une diminution de l'apport en neuromédiateurs et/ou facteurs de croissance nerveux qui pourrait entraîner une diminution, voire un arrêt, de la prolifération des cellules de l'épiderme, particulièrement des kératinocytes.

Aussi la demanderesse propose-t-elle de lutter contre la diminution de l'épaisseur de la peau liée au vieillissement, particulièrement de l'épaisseur de l'épiderme, en appliquant sur la peau une composition comprenant au moins une substance active sur la trophicité des nerfs cutanés et/ou un neuro-stimulant, et/ou neuro-activateur particulièrement des nerfs sensitifs cutanés.

Par trophicité des nerfs on entend le maintien en bonne état de viabilité et fonctionnement des nerfs cutanés, particulièrement des nerfs cutanés sensitifs.

Par substance active sur la trophicité des nerfs on entend une substance qui permet aux nerfs de garder un bon état de viabilité et fonctionnement.

Par neuro-stimulant et/ou neuro-activateur on entend une substance qui accroît l'activité physiologique des nerfs.

Ainsi, l'invention vise à maintenir par la fourniture des substances précitées une bonne vitalité, une bonne intégrité, une bonne activité, une bonne prolifération, un bon fonctionnement et/ou une bonne excitabilité aux nerfs cutanés, particulièrement aux nerfs sensitifs cutanés.

Ainsi l'invention a pour premier objet une composition comprenant dans un support approprié au moins une substance active sur la trophicité des nerfs

cutanés et/ou un neuro-stimulant et/ou un neuro-activateur et/ou un neuromédiateur.

5 La substance active sur la trophicité des nerfs cutanés est particulièrement active sur les nerfs sensitifs cutanés.

Comme substances actives sur la trophicité des nerfs on peut citer les facteurs de croissance, le PEG et les glycosaminoglycans (GAG). Comme facteurs de croissance on peut citer par exemple le NGF ou le Glial cell line Derived
10 Neurotrophic factor (GDNF), comme glycosaminoglycans on peut citer par exemple l'acide hyaluronique.

Préférentiellement, la composition de l'invention contient du NGF.

15 Comme neuro-stimulant et/ou neuro-activateur, on peut citer par exemple les capsicosides, les capsidiols, la capsaxanthine, les capsaïcinoïdes comme la capsaïcine, ou des extraits végétaux en contenant comme ceux de paprika (*Capsicum annuum*), de piment rouge (*Red pepper*), ou de poivre (*Piper nigrum*).

20 Préférentiellement, la composition de l'invention contient des capsaïcinoïdes ou des extraits végétaux en contenant encore plus préférentiellement de la capsaïcine.

Comme neuromédiateur on peut citer par exemple la substance P, le VIP, le CGRP, le neuropeptide Y, le GRP ou encore l'acétylcholine.
25

Préférentiellement, la composition comprend de la substance P.

Bien évidemment les substances actives sur la trophicité des nerfs cutanés et/ou
30 les neuro-stimulants et/ou les neuro-activateurs et/ou les neuromédiateurs peuvent être utilisés dans les compositions de l'invention seuls ou en mélange et en toute proportion.

La quantité de substances actives sur la trophicité des nerfs et/ou de neuro-stimulants et/ou de neuro-activateurs et/ou de neuromédiateurs comprise dans la
35 composition selon l'invention est bien entendu fonction de l'effet recherché et peut donc varier dans une large mesure.

Pour donner un ordre de grandeur, dans la composition selon l'invention la

substance active sur la trophicité des nerfs et/ou le facteur de croissance et/ou le neuro-stimulant et/ou le neuro-activateur peuvent être en une quantité représentant de $10^{-8}\%$ à 5% du poids total de la composition et préférentiellement en une quantité représentant de $10^{-5}\%$ à 0,5% du poids total de la composition.

La composition de l'invention peut être sous toutes formes galéniques imaginables, adaptée aussi bien à une application topique sur la peau et/ou les muqueuses et/ou les cheveux et/ou les ongles qu'à une administration par la voie orale.

De manière préférentielle, la composition de l'invention est destinée à une administration par la voie topique sur la peau.

La composition de l'invention peut être une composition cosmétique ou dermatologique. Préférentiellement selon l'invention, la composition est une composition cosmétique. La composition est une composition cosmétique car elle est destinée à améliorer l'aspect cutané général de l'individu qui en fait usage.

Très préférentiellement la composition de l'invention est une composition cosmétique destinée à une administration par la voie topique.

Pour une administration par la voie orale, la composition de l'invention peut se présenter sous toutes les formes adaptées, particulièrement sous forme d'une solution buvable, d'un sirop, d'un comprimé, d'une dragée, d'une gélule, d'une capsule ou encore d'un aliment nutritionnel ou d'un complément nutritionnel. Ladite composition peut comprendre en outre au moins un excipient approprié adapté à l'administration orale.

Pour une administration par application topique sur la peau, les cheveux et/ou les muqueuses, la composition selon l'invention comprend bien évidemment un support cosmétiquement acceptable, c'est à dire un support compatible avec la peau, les muqueuses, les ongles, les cheveux et peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique, notamment sous forme d'une solution aqueuse, hydroalcoolique ou huileuse, d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou multiple, d'un gel aqueux ou huileux, d'un produit anhydre liquide, pâteux ou solide, d'une dispersion d'huile

dans une phase aqueuse à l'aide de sphérules, ces sphérules pouvant être des nanoparticules polymériques telles que les nanosphères et les nanocapsules ou mieux des vésicules lipidiques de type ionique et/ou non-ionique.

- 5 Cette composition peut être plus ou moins fluide et avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse. Elle peut éventuellement être appliquée sur la peau sous forme d'aérosol. Elle peut également se présenter sous forme solide, et par exemple sous forme de stick. Elle peut être utilisée comme produit de soin,
10 comme produit de nettoyage, comme produit de maquillage ou encore comme simple produit déodorant.

De façon connue, la composition de l'invention peut contenir les adjuvants habituels dans les domaines cosmétique et dermatologique, tels que les
15 gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les pigments, les agents chélateurs, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés, et par exemple de 0,01% à 20% du
20 poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse, dans les vésicules lipidiques et/ou dans les nanoparticules.

Lorsque la composition de l'invention est une émulsion, la proportion de la phase
25 grasse peut aller de 5% à 80% en poids, et de préférence de 5% à 50% du poids total de la composition. Les huiles, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine considéré. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de
30 0,3% à 30% en poids, et de préférence de 0,5% à 20% du poids total de la composition.

Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales, les huiles d'origine végétale (huile d'abricot, huile de tournesol), les huiles d'origine
35 animale, les huiles de synthèse, les huiles siliconées et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut aussi utiliser comme matières grasses des alcools gras (alcool cétylique), des acides gras, des cires (cire d'abeilles).

Comme émulsionnants et coémulsionnants utilisables dans l'invention, on peut

citer par exemple les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol tels que le stéarate de PEG-40, le stéarate de PEG-100, les esters d'acide gras et de polyol tels que le stéarate de glycéryle et le tristéarate de sorbitane.

- 5 Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer en particulier les polymères carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras, la
10 silice hydrophobe et les polyéthylènes.

La composition peut contenir d'autres actifs hydrophiles comme les protéines ou les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne, les sucres et les dérivés de sucre, les extraits végétaux et les hydroxy-acides.

15

Comme actifs lipophiles, on peut utiliser le rétinol (vitamine A) et ses dérivés, l' α -tocophérol (vitamine E) et ses dérivés (esters, sels, etc.), les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles, l'acide salicylique et ses dérivés ou encore les vitamines B1, B6 et /ou B12.

20

Il est également possible d'utiliser dans la composition de l'invention la vitamine C (ou acide ascorbique) et ses dérivés (esters, sels, etc.).

- On peut également y ajouter un extrait végétal riche en isoflavonoïdes, comme
25 par exemple l'extrait de soja (*Glycina max*) disponible auprès de Archer Daniels Midland Company sous la dénomination Novasoy®.

Il est enfin possible d'ajouter à la composition de l'invention un progestatif comme par exemple la 17-hydroxyprogestérone ou la prégnénolone.

30

- L'invention a encore pour objet l'utilisation dans la préparation d'une composition d'au moins une substance active sur la trophicité des nerfs cutanés et/ou d'un neuro-stimulant et/ou d'un neuro-activateur et/ou d'un neuromédiateur tels que définis précédemment, la substance ou la composition étant destinées à maintenir
35 une bonne vitalité, une bonne intégrité, une bonne activité, une bonne prolifération, un bon fonctionnement et/ou une bonne excitabilité aux nerfs cutanés.

L'invention a outre pour objet l'utilisation dans la préparation d'une composition d'au moins une substance active sur la trophicité des nerfs cutanés et/ou un neuro-stimulant et/ou un neuro-activateur et/ou un neuromédiateur, la substance ou la composition étant destinées à maintenir et/ou à augmenter l'épaisseur de la peau, particulièrement l'épaisseur de l'épiderme.

La figure 1 montre les valeurs moyennes de l'épaisseur de l'épiderme pour différents seuils de détection au froid.

La figure 2 montre le seuil de détection thermique (chaud et froid) en fonction du groupe d'âge.

La figure 3 montre les valeurs moyennes des scores totaux obtenus dans le test à la capsaïcine pour les différentes classes d'âge.

Les exemples et compositions suivants illustrent l'invention sans la limiter aucunement. Dans les compositions les proportions indiquées sont des pourcentages en poids.

Exemple 1 : Corrélation entre la baisse de sensibilité thermique cutanée et l'épaisseur de l'épiderme mesurée chez les sujets âgés :

20

Méthode :

- Nombre de sujets : 122 femmes âgées de 60 à 80 ans

- Mesure des seuils de détection cutanée du froid :

25 Cette mesure se fait avec le Thermal Sensory Analyser (TSA 2001 Medoc Ltd, Ramat Yishai, Israël) dont la sonde est capable par effet Peltier de refroidir la peau selon un gradient calibré de température.

On détecte ainsi le seuil de sensibilité au froid à partir d'une température "neutre" pour la peau de 32°C. Il suffit au sujet de signaler par l'intermédiaire d'un bouton poussoir dès qu'il ressent un changement de température, geste qui entraîne automatiquement l'arrêt du stimulus thermique.

30 Une série de 5 stimuli (inférieurs à 32°C) est enregistrée et une moyenne est calculée pour déterminer le seuil de détection. Cette mesure est faite sur le visage.

35

- Mesure de l'épaisseur de l'épiderme :

L'épaisseur de l'épiderme est mesurée en échographie ultrasonore à haute résolution (25MHZ) sur le dos de la main (Querleux B., Lévêque JL, de Rigal J :

In vivo cross sectional ultrasonic imaging of human skin. Dermatologica 1988, 77: 332-337.).

Résultats :

- 5 Les valeurs moyennes de l'épaisseur de l'épiderme pour différents seuils de détection au froid sont présentées dans la figure 1.

Plus la température de détection est élevée, plus la peau est sensible au froid et plus l'épiderme est épais, Au contraire, moins la peau est sensible au froid, plus l'épiderme est atrophié.

10

Exemple 2 : Mesures de l'acuité thermique en fonction de l'âge :

Méthode :

- Nombre de sujets : 160 femmes classées en 4 groupes de 40 :
- 15
1. 40 sujets de 20 à 30 ans,
 2. 40 sujets de 30 à 40 ans,
 3. 40 sujets de 40 à 50 ans
 4. 40 sujets de 50 à 60 ans
- 20
- Mesure des seuils de détection cutanée au chaud et au froid (sensibilité thermique) :
- Cette mesure est faite selon le protocole décrit à l'exemple 1 sur la lèvre supérieure (partie cutanée) en zone latérale droite ou gauche selon le plan de randomisation.

25

Résultats : (figure 2)

Plus les sujets sont âgés, moins ils sont sensibles à la température (diminution des seuils de détection du froid).

- 30 **Exemple 3 : Mesures de la sensibilité à la capsaïcine en fonction de l'âge**

Méthode :

- Sujets : 152 femmes âgées de 18 à 65 ans : 35 ont moins de 30 ans ; 32 ont entre 30 et 40 ans ; 43 ont entre 41 et 50 ans ; 20 ont entre 51 et 60 ans ; 21 ont plus de 60 ans.
- 35

Test à la capsaïcine :

Le test à la capsaïcine, utilise un composé naturel de la famille des alcaloïdes

présent dans les fruits de différentes espèces de la famille de la belladone. La capsaïcine est la substance piquante présente dans les piments. L'application de capsaïcine sur la peau entraîne une brève libération de substance P au niveau des terminaisons nerveuses avec comme conséquence l'apparition de sensations de brûlures et de picotements accompagnées parfois d'un érythème localisé à la région d'application. Ces réactions sont transitoires et totalement réversibles au cours des heures qui suivent. Ces réactions sont directement liées à l'innervation sensitive ; plus celle-ci est importante, plus la réaction est importante et inversement.

10

- application de 20 mg/cm² de Zostrix HP (crème à 0.075% de capsaïcine) sur un site de 4 cm² à l'angle de la mâchoire.

- Cotations (échelle à 4 niveaux) par le sujet des sensations de picotements, d'échauffements et démangeaisons à 3mn, 5mn, 10mn, 15mn, 20mn, 25mn et 30mn après l'application de capsaïcine ressenties selon l'échelle suivante :

- 0 = Absence de réaction ;
- 1 = Sensation légère ou douteuse ;
- 2 = Sensation moyenne ou franche ;
- 20 3 = Sensation forte ou importante.

- Evaluations cliniques de l'érythème à 3mn, 5mn, 15mn, 20mn, 25mn et 30mn par l'investigateur selon l'échelle suivante :

- 0 = Absence de réaction ;
- 25 1 = Erythème léger ou douteux ;
- 2 = Erythème modéré localisé à la zone d'application ;
- 3 = Erythème important avec extension au-delà des limites de la zone d'application.

30 Résultats (voir figure 3) :

Ces résultats montrent une nette diminution des scores pour les différentes classes d'âge.

Les trois exemples précédents montrent bien une diminution de la sensibilité cutanée corrélée à une diminution de l'épaisseur de l'épiderme au cours du vieillissement. Le premier exemple montre de plus une diminution de l'épaisseur de l'épiderme corrélée à une perte de la sensibilité au froid.

Exemple 4 : Exemples de formulations illustrant l'invention et particulièrement les

compositions selon l'invention. Ces compositions ont été obtenues par simple mélange des différents composants.

Composition 1 : Crème pour la peau :

5	Capsaïcine	0,0005
	Stéarate de glycérol	2,00
	Polysorbate 60 (Tween 60 vendu par la société ICI)	1,00
	Acide stéarique	1,40
	Acide glycyrrhétinique	2,00
10	Triéthanolamine	0,70
	Carbomer	0,40
	Fraction liquide du beurre de karité	12,00
	Huile de tournesol	10,00
	Antioxydant	0,05
15	Parfum	0,5
	Conservateur	0,30
	Eau	qsp 100 %

Composition 2 : Crème pour la peau :

20	Capsaïcine	0,0001
	17-OH progestérone ou acétate de prégnénolone	1
	Stéarate de glycérol	2,00
	Polysorbate 60 (Tween 60 vendu par la société ICI)	1,00
	Acide stéarique	1,40
25	Acide glycyrrhétinique	2,00
	Triéthanolamine	0,70
	Carbomer	0,40
	Fraction liquide du beurre de karité	12,00
	Huile de tournesol	10,00
30	Antioxydant	0,05
	Parfum	0,5
	Conservateur	0,30
	Eau	qsp 100 %

35 Composition 3 : Crème pour la peau :

	PEG	8,00
	Stéarate de glycérol	2,00
	Polysorbate 60 (Tween 60 vendu par la société ICI)	1,00

	Acide stéarique	1,40
	Acide glycyrrhétinique	2,00
	Triéthanolamine	0,70
	Carbomer	0,40
5	Fraction liquide du beurre de karité	12,00
	Huile de tournesol	10,00
	Antioxydant	0,05
	Parfum	0,5
	Conservateur	0,30
10	Eau	qsp 100 %

Composition 4 : Crème pour la peau

	Extrait de <i>Capsicum annum</i>	0,005
	Stéarate de glycérol	2,00
15	Polysorbate 60 (Tween 60 vendu par la société ICI)	1,00
	Acide stéarique	1,40
	Acide glycyrrhétinique	2,00
	Triéthanolamine	0,70
	Carbomer	0,40
20	Fraction liquide du beurre de karité	12,00
	Huile de tournesol	10,00
	Antioxydant	0,05
	Parfum	0,5
	Conservateur	0,30
25	Eau	qsp 100 %

Composition 5 : Crème pour la peau

	Acide Hyaluronique	2,00
	PEG	5,00
30	Stéarate de glycérol	2,00
	Polysorbate 60 (Tween 60 vendu par la société ICI)	1,00
	Acide stéarique	1,40
	Acide glycyrrhétinique	2,00
	Triéthanolamine	0,70
35	Carbomer	0,40
	Fraction liquide du beurre de karité	12,00
	Huile de tournesol	10,00
	Antioxydant	0,05

Parfum

0,5

Conservateur

0,30

Eau

qsp 100 %

REVENDICATIONS

1. Composition comprenant dans un support approprié au moins une substance active sur la trophicité des nerfs cutanés et/ou un neuro-stimulant et/ou un neuroactivateur et/ou un neuromédiateur.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que la substance active sur la trophicité des nerfs cutanés est active sur les nerfs sensitifs cutanés.
- 10 3. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisée par le fait que la substance active sur la trophicité des nerfs est choisie parmi les facteurs de croissance, le PEG (polyéthylèneglycole) et les GAG.
4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que le facteur de croissance est choisi parmi le NGF, le Glial cell line Derived Neurotrophic factor (GDNF), les glycosaminoglycans, l'acide hyaluronique ou le PEG.
5. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que le facteur de croissance est du NGF.
- 20 6. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le neurostimulant et/ou le neuro-activateur est choisi parmi les capsicosides, les capsidiols, la capsaxanthine, les capsaïcinoïdes, ou des extraits végétaux en contenant.

7. Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce que le neurostimulant et/ou le neuro-activateur est un capsaïcinoïde ou un extrait végétal en contenant.
8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que le capsaïcinoïde est la capsaïcine.
9. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que l'extrait végétal est un extrait de paprika (*Capsicum annuum*), de piment rouge (Red pepper), ou de poivre (*Piper nigrum*).
- 10 10. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le neuromédiateur est choisi parmi la substance P, le VIP, le CGRP, le neuropeptide Y, le GRP ou encore l'acétylcholine.
11. Composition selon la revendication 10, caractérisée en ce que le neuromédiateur est de la substance P.
12. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée par le fait que la substance active sur la trophicité des nerfs et/ou le neuro-stimulant et/ou le neuromédiateur et/ou le neuroactivateur est en une
20 quantité représentant de $10^{-8}\%$ à 5% du poids total de la composition.
13. Composition selon la revendication 12, caractérisée par le fait que la substance active sur la trophicité des nerfs et/ou le neuro-stimulant et/ou le neuromédiateur et/ou le neuroactivateur est en une quantité représentant de $10^{-5}\%$ à $0,5\%$ du poids total de la composition.

14. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée par le fait qu'elle est adaptée à une application topique sur la peau.

15. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisée par le fait qu'elle est une composition cosmétique destinée à une administration par la voie topique.

10 16. Utilisation dans la préparation d'une composition d'au moins une substance active sur la trophicité des nerfs cutanés et/ou d'un neuro-stimulant et/ou d'un neuromé-
diateur et/ou le neuroactivateur tels que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 15, la substance ou la composition étant destinées à maintenir une bonne vitalité, une bonne intégrité, une bonne activité, une bonne prolifération, un bon fonctionnement et/ou une bonne excitabilité aux nerfs cutanés.

20 17. Utilisation dans la préparation d'une composition d'au moins une substance active sur la trophicité des nerfs cutanés et/ou d'un neuro-stimulant et/ou d'un neuro-mé-
diateur et/ou le neuroactivateur telle que définis dans l'une quelconque des revendications 1 à 15, la substance ou la composition étant destinées maintenir et/ou augmenter l'épaisseur de la peau.

18. Utilisation dans la préparation d'une composition d'au moins une substance active sur la trophicité des nerfs cutanés et/ou d'un neuro-stimulant et/ou d'un neuro-mé-
diateur et/ou le neuroactivateur telle que définis dans

l'une quelconque des revendications 1 à 15, la substance ou la composition étant destinées maintenir et/ou augmenter l'épaisseur de l'épiderme.

Application number / numéro de demande: 2389 552

Figures: 1 et 2

Pages: 1

Unscannable items
received with this application
(Request original documents in File Prep. Section on the 10th floor)

Documents reçu avec cette demande ne pouvant être balayés
(Commander les documents originaux dans la section de préparation des dossiers au
10ème étage)

Figure 3

