



No. 14-158597- -00000-0000

Fecha: 2014-07-22 14:39:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCOR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN
EXTRACTO DE MALVA NEGLECTA

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL

71. SOLICITANTE: JOHNSON & JOHNSON CONSUMER
COMPANIES, INC.

DOMICILIO: New Jersey, Estados Unidos de América.

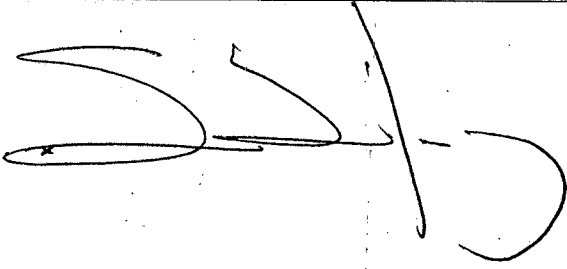
74. APODERADO SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO No. 14-158597- -00000-0000 Fecha: 2014-07-22 14:39:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO Act. 411 PRESENTACION Folios: 76
---	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD DE PATENTE - NACIONAL

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
2	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)			3	CIP Clasificación Internacional de Patentes
COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN EXTRACTO DE MALVA NEGLECTA					
4	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria				
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE		IDENTIFICACIÓN	TIPO
JOHNSON & JOHNSON CONSUMER COMPANIES, INC.					
5	DATOS DEL SOLICITANTE				
DIRECCIÓN: 199 Grandview Road, Skillman,		No. TELÉFONO			
CIUDAD: New Jersey 08558,		CORREO ELECTRÓNICO			
PAÍS DE RESIDENCIA: Estados Unidos de América		LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Estados Unidos de América			
6	INVENTOR (ES)				
APELLIDOS		NOMBRES		NACIONALIDAD	
1. SOUTHALL,		Michael D.		Estadounidense	
2. MAHMOOD,		Khalid		Estadounidense	
3. PAPPAS,		Apostolos		Estadounidense	
4. HU,		Yaping		Estadounidense	
5. REYNERTSON,		Kurt		Estadounidense	
6. CHON,		Suhyoun		Estadounidense	
7. PARSA,		Ramine		Estadounidense	
8. RANDHAWA,		Manpreet		Estadounidense	
7	DATOS INVENTOR (ES)				
DIRECCIÓN		CIUDAD	ESTADO	PAÍS RESIDENCIA	
1. 7 Walking Purchase Drive,		Pennington	New Jersey 08534,	Estados Unidos de América	
2. 23 Pheasant Run,		South Hadley,	Massachusetts 01075,	Estados Unidos de América	
3. 311 Bellis Court,		Bridgewater,	New Jersey 08807,	Estados Unidos de América	
4. 122 12 th Street,		Somerset,	New Jersey 08873,	Estados Unidos de América	
5. 42 Model Avenue,		Hopewell,	New Jersey 08525,	Estados Unidos de América	
6. 12319 Winterberry Way,		Princeton,	New Jersey 08540,	Estados Unidos de América	
7. 5 Dumont Court,		Lawrenceville,	New Jersey 08648,	Estados Unidos de América	
8. 14 Hampshire Drive,		Plainsboro,	New Jersey 08536,	Estados Unidos de América	
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)					
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de información complementaria.					
8	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO				
APELLIDOS		NOMBRES		IDENTIFICACIÓN	
LÓPEZ DÍAZ		SILVANA MARIA		C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ	
DIRECCIÓN Cra. 11 No. 86-53, Piso 6		No. TELÉFONO 6181088			
CIUDAD Bogotá		CORREO ELECTRÓNICO: notificaciones@clarkemodet.com.co			
PAÍS Colombia		No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL			
9	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO				
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA(AAA/MM/DD)	
Estados Unidos de América		US	13/947.489	2013/07/22	

10	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o numero de registro, expedido por la Autoridad competente.				
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o numero de registro.				
12	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
13	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
14	PARA PUBLICAR A PARTIR DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN O DE LA PRIORIDAD INVOCADA:		15	COMPROBANTE DE PAGO
☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses		☐ 6 meses ☐ 12 meses	N° 14-070747//14-058733// 14-0	
☐ Otro Cual:		☐ Otro Cual:	Fecha : 04/07/2014 // 04/07/2014 //22/07/2014	
16	FIRMA DEL APODERADO			
 SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ				
17	ANEXOS			
Documentación Técnica 1. ☒ Descripción N° de folios: 63 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 18 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Documento de Prioridad. 6. ☐ Traducción del documento de prioridad. 7. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 8. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 9. ☐ Arte final 12 x 12. 10. ☐ Anexo formato digital.		Documentación Jurídica 11. ☒ Poderes, si fuera el caso y sustitución 12. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 13. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o numero de registro, si fuera el caso. 14. ☐ Copia de la licencia o autorización de conocimientos tradicionales, o Certificado o numero de registro, si fuera el caso. 15. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 16. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 18. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 19. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN EXTRACTO DE MALVA NEGLECTA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones que comprenden extractos de plantas para usar en la piel. Más específicamente, la presente invención se refiere a composiciones que comprenden extractos de *Malva neglecta* para mejorar la condición y la apariencia de la piel, tal como mejorar la protección de la barrera de la piel, mejorar, reducir, inhibir o retardar la apariencia de al menos un signo de envejecimiento en la piel y/o aclarar la piel.

DESCRIPCIÓN DE LA MATERIA ANTERIOR

La *Malva neglecta* se designa, típicamente, como “hierba”. Originaria del “Viejo mundo”, se ha naturalizado por todo Norteamérica. La *Malva neglecta* es originaria de casi toda Europa, desde Europa del Norte (*por ejemplo*, Dinamarca, Irlanda, Noruega, Suecia, Reino Unido), Europa Central (*por ejemplo*, Austria, Bélgica), Europa del Sudeste (*por ejemplo*, Albania, Bulgaria, Croacia, etc.) hasta Europa del Suroeste (*por ejemplo*, Francia, Portugal, España). Se encuentra, además, en Asia Occidental, la Península Arábiga, Asia del Noroeste (*por ejemplo*, Armenia, Georgia, Kazakistán, Uzbekistán, Mongolia) y, además, en China y el Subcontinente Indio. En África, se encuentra principalmente en África del Norte, tal como Algeria y Marruecos.

Muchas especies de *Malva* se usan en sistemas de medicina tradicional en todo el mundo, que incluyen *Malva neglecta*. Además, se ha usado comúnmente como un alimento. No se ha comercializado como una hierba de comercio. Se conoce, además, con varios nombres comunes, malva común, diodia, malva baja del campo, malva de flor pequeña, malva enana y malva de hoja redonda.

De conformidad con Plants For A Future (<http://www.pfaf.org/user/default.aspx>), la base de datos en línea para plantas

silvestres medicinales y comestibles, la *Malva neglecta* se describe para usar como antiinflamatorio, astringente, demulcente, diurético, emoliente, expectorante, laxante, cataplasma, purgante, y ungüento.

Los usos de *Malva neglecta* descritos en Plants For A Future, así como otros usos conocidos de *Malva neglecta* descritos en otras referencias, son en su mayoría formas ingeridas, excepto para usar como emoliente, ungüento o cataplasma. Cierta literatura tradicional describe, además, el uso de un cataplasma para el eccema.

Las plantas o medicamentos a base de plantas se pueden convertir en composiciones para aplicación tópica en una gran variedad de maneras. Un cataplasma es una masa húmeda suave, frecuentemente, caliente y medicada, que se unta con un paño sobre la piel para tratar una parte con dolor o inflamada del cuerpo. Puede usarse sobre lesiones, tales como cortes. Una decocción incluye llevar a ebullición un material de plantas en agua para extraer ciertos productos químicos o propiedades. Una infusión se prepara al impregnar material de plantas en agua caliente (como una bolsa de té). Una extracción a base de solvente se lleva a cabo por molienda o maceración de material de plantas en un solvente, típicamente, un solvente orgánico, tal como un alcohol, acetona, hexano o cloroformo. Los métodos tradicionales típicos para formar composiciones a partir de plantas o medicamentos a base de plantas, tales como los descritos en Plants For A Future y las otras referencias de la materia anterior usan, generalmente, métodos de preparación de cataplasma, decocción o infusión. Particularmente, la materia tradicional describe el uso de *Malva neglecta* en formas tales como una decocción de agua después de eliminar las partes insolubles de la planta, que se toman oralmente, como un cataplasma, o una infusión que se aplica en quemaduras, picaduras de insectos, y lesiones. Al usar agua, estos métodos extraen, típicamente, solo los constituyentes más polares, *por ejemplo*, tanino.

Los usos tópicos de *Malva neglecta* reportados en la materia anterior (S. Foster and JA Duke, Medicinal Plants and Herbs, págs. 170-171, Nueva York, Houghton Mifflin Company 2000) se limitan a lesiones y tumores. Sin embargo, las especies más comunes del género *Malva*, por ejemplo, *Malva sylvestris*, que algunas veces se extienden, además, a *Malva neglecta* en forma de decocciones o compresas para tratar abscesos, forúnculos, quemaduras, eccema y picaduras de insectos. (E. Launert, The Hamlyn Guide to Edible & Medicinal Plants, pág. 50; D. Bown, New Encyclopedia of Herbs and Their Uses, págs. 270-271, Nueva York, DK Publishing, Inc. 2001). La literatura tradicional describe, además, la preparación de *Malva neglecta* como un cataplasma o decocción para los usos medicinales descritos anteriormente. Los cataplasmas y decocciones se obtienen cuando las materias primas se sumergen en agua con o sin calor y pueden o no incluir la separación de los materiales de plantas antes de la aplicación. De conformidad con la presente descripción para preparar *Malva neglecta* para propósitos terapéuticos, es obvio que la preparación más efectiva sería aquella en donde los componentes hidrófilos, por ejemplo, taninos, se extraen en agua, más aún, en agua en ebullición, tales como los descritos en E. Launert, Edible & Medicinal Plants. Los taninos son polifenoles de plantas de origen natural y son componentes hidrófilos con sabor astringente.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con el descubrimiento de los solicitantes de que ciertos extractos de *Malva neglecta* son beneficiosos para usar en composiciones tópicas para aplicar en la piel y proporcionan beneficios significativos e inesperados para la piel que incluyen mejorar la protección de la barrera de la piel y la humectación de la piel, mejorar, reducir, inhibir o retardar la apariencia de al menos un signo de envejecimiento en la piel (que de aquí en adelante se mencionará, únicamente, como “mejorar la apariencia de al menos un signo de envejecimiento”; para garantizar la simplicidad, se debe comprender que

el término “mejorar” incluye reducir, inhibir, retardar y similares) y aclarar la piel. Particularmente, los solicitantes han descubierto que una composición tópica preparada de *Malva neglecta*, de conformidad con los métodos tradicionales de preparación, no produce un resultado positivo para mejorar la función de barrera de la piel, ni para mejorar la humectación de la piel, ni para afectar al menos un signo de envejecimiento en la piel o pigmentación de la piel.

Inesperadamente, se descubrió que un extracto de *Malva neglecta* efectivo para la humectación de la piel, que mejora la función de barrera de la piel, que mejora la apariencia de al menos un signo de envejecimiento en la piel y que afecta la pigmentación de la piel usa solventes no polares. Los solventes no polares pueden incluir un solvente seleccionado del grupo que consiste en dióxido de carbono líquido con o sin modificador de polaridad, etanol acuoso, alcoholes de C₁-C₈ (tales como metanol, etanol, propanoles y butanoles), alcanos de C₁-C₈ (tales como pentanos, hexanos y heptanos), glicoles/poliolos de C₂-C₈ (tales como glicerina, glicoles de butileno y glicoles de propileno), cicloalcanos de C₅-C₈ (tales como ciclopentanos, ciclohexanos y cicloheptanos), alquilésteres de C₁-C₈, alifáticos de C₁-C₈, cetonas, cloruro de metileno, acetato de etilo, xileno, tolueno, aceite vegetal, aceite mineral, y combinaciones de estos.

Inesperadamente, se descubrió, además, que un extracto de *Malva neglecta* efectivo para la humectación de la piel, que mejora la función de barrera de la piel, que mejora la apariencia de al menos un signo de envejecimiento en la piel y que afecta la pigmentación de la piel usa un extracto lipófilo de *Malva neglecta*.

La composición tópica de la presente invención incluye, preferentemente, un portador tópico cosméticamente aceptable. El portador tópico puede incluir ingredientes activos para tratar una condición de la piel con *Malva neglecta*.

El extracto de *Malva neglecta* a aplicar tópicamente en la piel para tratar una condición de la piel es, preferentemente, un extracto no polar y/o lipófilo de cualquier parte de la planta de *Malva neglecta*.

La composición tópica de *Malva neglecta* a aplicar de conformidad con los principios de la presente invención se produce, preferentemente, como resultado de una extracción a base de solvente y contiene una variedad más amplia de compuestos no polares que en las composiciones tópicas tradicionales de la materia anterior. Preferentemente, la biomasa de plantas se separa completamente de la extracción y no se usa después de la extracción.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Todos los porcentajes enumerados en esta descripción, a menos que se indique de cualquier otra manera, son porcentajes en peso basados en el peso total de la composición.

5 Como se usa en la presente descripción, “piel que requiere mejora la función de barrera de la piel y humectación” se refiere a una piel que tiene, pero que no se limita a, falta de humedad, falta de sebo, grietas, resequedad, prurito, escamas, xerodermia, deshidratación, falta de elasticidad, falta de luminosidad, falta de brillo o falta de lípidos.

10 Como se usa en la presente descripción, “piel que necesita el tratamiento de al menos un signo de envejecimiento de la piel” se refiere a una piel que está, pero no se limita a, caída, floja, laxa, áspera, arrugada, delgada o irregular. Mejorar la apariencia de un signo de envejecimiento de la piel se refiere a mejorar la firmeza de la piel, mejorar la textura de la piel, mejorar la apariencia de las arrugas
15 en la piel, mejorar el tono de la piel o tratar las agresiones externas en la piel. Como se mencionó anteriormente, debe entenderse que “mejorar” incluye reducir, inhibir y/o retardar, y similares.

 Como se usa en la presente descripción, “mejorar la firmeza de la piel” significa mejorar la firmeza o elasticidad de la piel, prevenir la pérdida de
20 firmeza o elasticidad de la piel o prevenir o tratar la piel caída, laxa y floja. La firmeza o elasticidad de la piel se puede medir con un cutometer. Ver Handbook of Non-Invasive Methods and the Skin, eds. J. Serup, G. Jemec & G. Grove, capítulo 66.1 (2006). La pérdida de elasticidad o firmeza de la piel puede ser el resultado de varios factores que incluyen, pero no se limitan a, envejecimiento,
25 daño ambiental o el resultado de la aplicación de un cosmético en la piel.

 Como se usa en la presente descripción, “mejorar la textura de la piel” significa alisar la superficie de la piel para eliminar la hinchazón o fisuras de la superficie de la piel.

Como se usa en la presente descripción, “mejorar la aparición de arrugas en la piel” significa evitar, retardar, detener o revertir el proceso de formación de arrugas y líneas finas en la piel.

Como se usa en la presente descripción, “tratar agresiones
5 externas en la piel” significa la reducción o prevención del daño frente a agresiones externas en la piel. Los ejemplos de agresiones externas incluyen, pero no se limitan a, daño en la piel causado por el uso de limpiadores (*por ejemplo*, limpiadores tópicos que contienen surfactantes), maquillaje, afeitado y daño ambiental tal como luz UV (*por ejemplo*, daño solar producido por la luz
10 solar o daño causado por otras fuentes artificiales, tales como lámparas UV y simuladores solares), ozono, gases de escape, polución, cloro y compuestos que contienen cloro y humo de cigarrillo. Los efectos de agresiones externas en la piel incluyen, pero no se limitan a, daño oxidativo y/o nitrosativo y modificaciones en lípidos, carbohidratos, péptidos, proteínas, ácidos nucleicos, y vitaminas.
15 Además, los efectos de las agresiones externas en la piel incluyen, pero no se limitan a, pérdida de viabilidad celular, pérdida o alteración de las funciones celulares y cambios en la expresión de genes y/o proteínas.

Como se usa en la presente descripción, “mejorar el tono de la piel” se refiere al aclarado del aspecto de la piel (*por ejemplo*, aclarar marcas o
20 lesiones pigmentadas, reducir la palidez de la piel y/o emparejar el color de la piel).

Como se usa en la presente descripción, el término “aclarado del aspecto de la piel” se refiere, generalmente, al aclarado, mejora del brillo, blanqueado y/o emparejamiento del tono de la piel, el color de la piel y/o el matiz
25 de la piel y/o a la reducción de la palidez, y/o al aclarado y/o decoloración de marcas y/o lesiones hiperpigmentadas que incluyen, pero no se limitan a, manchas pigmentadas, manchas de melanina, manchas de la edad, manchas solares, lentigos seniles, pecas, lentigos simplex, queratosis solar pigmentada,

queratosis seborreica, melasma, marcas de acné, hiperpigmentación posterior a una inflamación, lentigos, efélides, combinaciones de dos o más de estos y similares. En ciertas modalidades, “aclorado del aspecto de la piel” se refiere, además, a una mayor luminosidad, brillo, translucencia y/o luminiscencia de la piel y/o a la obtención de una aspecto del tono de la piel más radiante, brillante, transluciente o luminoso o un tono de la piel menos amarillento o cetrino. En ciertas modalidades preferidas, “aclorado del aspecto de la piel” se refiere al aclarado y emparejamiento del tono de la piel, el aumento de la luminosidad de la piel y/o el aclarado de las manchas de la edad.

10 Como se usa en la presente descripción, el término “piel que necesita tratamiento de aclarado de la piel” se refiere, generalmente, a la piel que exhibe una o más propiedades seleccionadas del grupo que consiste en: piel que tiene un valor del ángulo tipológico individual (ITA, por sus siglas en inglés) menor que 41 tal como se determina según la publicación “COLIPA GUIDELINE: 15 GUIDELINE FOR THE COLORIMETRIC DETERMINATION OF SKIN COLOUR TYPING AND PREDICTION OF THE MINIMAL ERYTHEMAL DOSE (MED) WITHOUT UV EXPOSURE”, publicada en 2007, incorporada en la presente descripción como referencia y descrita más abajo en mayor detalle, piel oscurecida y/o cetrina que incluye piel oscurecida por los rayos UV, piel con un 20 tono desperejo o piel con una o más marcas y/o lesiones hiperpigmentadas que incluyen, pero no se limitan a, manchas pigmentadas, manchas de melanina, manchas de la edad, manchas solares, lentigos seniles, pecas, lentigos simplex, queratosis solar pigmentada, queratosis seborreica, melasma, marcas de acné, hiperpigmentación posterior a una inflamación, lentigos, efélides, combinaciones 25 de dos o más de estos y similares. En la publicación COLIPA, el color de la piel es una función definida por el valor del ITA tal como: piel muy clara >55; piel clara 41-55, intermedia 28-41 y piel oscura <28. En ciertas modalidades preferidas, “piel que necesita aclarado” se refiere a la piel de las personas que

exhiben un valor del ITA menor que 41, tal como aproximadamente 40 o menos, aproximadamente 35 o menos, aproximadamente 30 o menos o, con mayor preferencia, aproximadamente 28 o menos. En otras modalidades preferidas, la presente invención está dirigida a composiciones y métodos para usar en la piel que necesita tratamiento de aclarado seleccionada de la piel cetrina y/u oscurecida. En otras modalidades preferidas, la presente invención está dirigida a composiciones y métodos para usar en la piel que necesita tratamiento de aclarado seleccionada del grupo que consiste en manchas de la edad, pecas, marcas causadas por el acné y combinaciones de dos o más de estas.

Como se usa en la presente descripción, “cosméticamente / dermatológicamente aceptable” significa que es adecuado para usar en contacto con tejidos (*por ejemplo*, la piel o cabello) sin la indebida toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, reacción alérgica y similares.

Como se usa en la presente descripción, el término “cantidad segura y eficaz” significa una cantidad suficiente para inducir el efecto deseado, pero suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves. La cantidad segura y eficaz del compuesto, extracto o composición variará, *por ejemplo*, con la edad, estado de salud y exposición al ambiente del usuario final, la duración y naturaleza del tratamiento, el extracto, ingrediente o composición específica empleada, el portador específico farmacéuticamente aceptable usado y factores similares.

Como se describe en la presente descripción, los solicitantes han descubierto que los extractos de *Malva neglecta* y las composiciones tópicas que contienen estos extractos proporcionan, inesperadamente, una buena función de barrera de la piel, humectación de la piel, beneficios antienviejimiento de la piel, y aclaramiento de la piel.

Particularmente, los solicitantes han descubierto que ciertos extractos de *Malva neglecta* proporcionan un incremento significativo en las

concentraciones de ceramida en células de piel humana, lo que indica una función de barrera de la piel mejorada. Una función de barrera de la piel mejorada es deseable para una salud general de la piel y, específicamente, para mejorar la apariencia de al menos un signo de envejecimiento. Roger, y otros (Rogers J, Harding C, Mayo A, Banks J, Rawlings A. Stratum corneum lipids: the effect of ageing and the seasons, Arch Dermatol Res. noviembre de 1996; 288(12):765-70) demostraron concentraciones reducidas significativas de las principales especies de lípidos en la piel, particularmente, ceramidas en aumento con la edad. Independientemente, Jensen, y otros. (Jensen JM, Förl M, Winoto-Morbach S, Seite S, Schunck M, Proksch E, Schütze S., Exp Dermatol Exp Dermatol., Acid and neutral sphingomyelinase, ceramide synthase, and acid ceramidase activities in cutaneous aging, agosto de 2005; 14(8):609-18.) demostraron actividades reducidas de enzimas generadoras de ceramidas en la epidermis interna de piel envejecida. En conjunto, es altamente deseable incrementar las concentraciones de lípidos en la piel, *por ejemplo*, las concentraciones de ceramida, para lograr mejoras significativas en la estructura y función de barrera de la piel que mejora, específicamente, la apariencia de al menos un signo de envejecimiento.

Los solicitantes han descubierto, además, que la aplicación tópica de ciertos extractos de *Malva neglecta* mejora las concentraciones de ácido hialurónico (“HA”) endógeno, lo que indica mejoras en la apariencia de al menos un signo de envejecimiento de la piel. De conformidad con: Tzellos T. G., Klagas I., Vahtsevanos K., Triaridis S., Printza A., Kyrgidis A., Karakiulakis G., Zouboulis C. C., and Papakonstantinou E., “Extrinsic Aging in the Human Skin Is Associated With Alterations in the Expression of Hyaluronic Acid and Its Metabolizing Enzymes”, Experimental Dermatology 18, núm. 12 (2009), además del envejecimiento intrínseco de la piel normal, también en “envejecimiento extrínseco de la piel” o “fotoenvejecimiento” (como resultado de la exposición a factores externos, principalmente irradiación de rayos ultravioleta), la expresión

de genes productores de ácido hialurónico reduce y la de genes que degradan ácido hialurónico incrementa. De conformidad con Sidgwick G.P., Ingbal S.A., and Bayat A., "Altered Expression of Hyaluronan Synthase and Hyaluronidase mRNA May Affect Hyaluronic Acid Distribution in Keloid Disease Compared with Normal Skin", *Experimental Dermatology* 22, núm. 5 (2013), en la enfermedad de queloides ("KD", por sus siglas en inglés), una enfermedad fibroproliferativa de la piel caracterizada parcialmente por un perfil de la matriz extracelular ("ECM", por sus siglas en inglés) alterado, la expresión de ácido hialurónico ("HA") se reduce en tejido con KD en comparación con la piel normal (PN). En personas de la tercera edad, se observa, frecuentemente, la piel reseca y con escamas. La degradación o pérdida de la función de barrera de la piel con el aumento de la edad se justifica parcialmente por esta manifestación. Se ha demostrado que la recuperación de la función de barrera dañada es más lenta en piel envejecida, lo que produce mayor susceptibilidad a la sequedad en desarrollo. Este es un proceso de múltiples factores que se debe, en parte, a las concentraciones menores de lípidos en cuerpos laminares (de conformidad con "The Aged Epidermal Permeability Barrier. Structural, Functional, And Lipid Biochemical Abnormalities In Humans And A Senescent Murine Model", *J. Clin. Invest.* 1995; 95(5):2281-2290) y una reducción de filagrina epidérmica (de conformidad con "Terminal Differentiation Of Facial Epidermis Of The Aged: Immunohistochemical Studies", *Dermatology*, 1994;188(1):21-24). La piel envejecida muestra, además, un incremento en la pérdida de agua transepidérmica (TEWL, por sus siglas en inglés), lo que hace que el estrato corneo sea más susceptible a resecarse. Además, la formación de arrugas se considera la manifestación más notable y común, y casi una característica esencial, del envejecimiento de la piel. Para prevenir la formación de arrugas, es necesario detener la degradación de los tres constituyentes estructurales primarios de la piel, colágeno, elastina y HA. El HA puede unir 1000 veces su peso en agua y puede ayudar a la piel a retener y

conservar el agua. El HA se encuentra en piel joven en la periferia de las fibras de colágeno y elastina y en donde estos tipos de fibras se cruzan. En la piel envejecida, tales conexiones con HA desaparecen (de conformidad con Ghersetich I, Lotti T, Campanile G, Grappone C, Dini G., "Hyaluronic acid in cutaneous intrinsic aging", Int J Dermatol 1994; 33(2):119-122). Se teoriza que las reducciones en las concentraciones de HA, que contribuyen a su disociación con colágeno y elastina, así como la unión a agua reducida, pueden involucrarse en los cambios notados en la piel envejecida, que incluyen arrugamiento, elasticidad alterada, turgencia reducida y capacidad disminuida para dar soporte a la microvasculatura de la piel. Por lo tanto, el incremento en las concentraciones de ácido hialurónico en la piel es altamente deseable. Los solicitantes han descubierto que ciertos extractos de *Malva neglecta* pueden incrementar las concentraciones de ácido hialurónico hasta una dirección de concentraciones que se encuentran en piel más joven para proporcionar a la piel el soporte estructural para reducir la apariencia de al menos un signo de envejecimiento en la piel.

Los solicitantes han descubierto, además, que la aplicación tópica de ciertos extractos de *Malva neglecta* reduce la producción/acumulación de melanina en células, lo que indica que los extractos de *Malva neglecta* pueden ayudar a aclarar el color de la piel con un contenido alto de melanina o aclarar el color de manchas oscuras de envejecimiento de la piel. La producción y acumulación de melanina se correlaciona fuertemente con el tono oscuro de la piel, así como ciertas manchas de envejecimiento de la piel. Los solicitantes determinaron la inhibición de la síntesis de melanina en células murinas y, además, en tejidos equivalentes a piel 3D con extracto de *Malva neglecta* y descubrieron que el extracto es un inhibidor efectivo de la síntesis de melanina. Tal como se muestra en los ejemplos, los presentes extractos de *Malva neglecta* proporcionan beneficios significativamente superiores para mejorar la función de barrera de la

piel, beneficios de humectación, antienvjecimiento y aclaramiento de la piel no únicamente en comparación con los extractos de otras especies selectas del género *Malva*, sino, además, de otros tipos de extractos de *Malva neglecta*.

Se puede usar cualquier manera adecuada para preparar los

5 extractos de *Malva neglecta* para usar de conformidad con la presente invención.

Los extractos adecuados se pueden obtener con el uso de métodos convencionales que incluyen, pero no se limitan a, la extracción directa de la biomasa por medio de trituración, maceración, prensado, compresión, machacado, centrifugación y/o procesos tales como filtración en frío,

10 agitación/destilación, extracción asistida por microondas, sonicación, extracción de gas comprimido CO₂ supercrítico/subcrítico con o sin modificador de polaridad, extracción por solvente presurizado, extracción por solvente acelerado, extracción por agua caliente presurizada asistida con surfactante, extracción por aceite, extracción por membrana, extracción con Soxhlet, la

15 destilación/extracción con dedos de oro y/o los procesos descritos, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos núms. 7.442.391, 7.473.435 y 7.537.791 otorgadas a Integrated Botanical Technologies, LLC, que se incorporan en la presente descripción como referencia, y similares, o por otros métodos tales como extracción por solvente, y similares. Particularmente, un extracto de

20 conformidad con la presente invención es, preferentemente, una extracción a base de solvente que se prepara por molienda o maceración de material de plantas en un solvente, típicamente, un solvente orgánico, tal como un alcohol, acetona, dióxido de carbono líquido con o sin modificador de polaridad, hexano o cloroformo. El extracto resultante comprendió, principalmente, compuestos no

25 polares. Preferentemente, la biomasa de plantas se separa completamente a partir de la extracción y no se usa después de la extracción.

Cualquiera de una gran variedad de solventes que incluyen etanol acuoso, dióxido de carbono líquido con o sin modificador de polaridad, solventes

orgánicos o combinaciones de dos o más de estos puede usarse en métodos que comprenden extracción por solvente. Preferentemente, se usa solventes orgánicos no polares. Los solventes orgánicos no polares adecuados son alcanos de C₁-C₈ y, particularmente, hexano; cicloalcanos de C₅-C₈; dióxido de carbono líquido, alcoholes de C₁-C₈, glicoles/polioles de C₂-C₈, alquilésteres de C₁-C₈, particularmente, éter etílico y éteres de petróleo; cetonas, que incluyen cetonas de C₃-C₈, cloruro de metileno, acetato de etilo, xileno, tolueno, cloroformo, aceite vegetal, aceite mineral y similares. Los solventes particularmente efectivos y, por lo tanto, preferidos incluyen etanol acuoso, dióxido de carbono líquido, aceite vegetal, alcoholes de C₁-C₈, alcanos de C₁-C₈, glicoles/polioles de C₂-C₈, cicloalcanos de C₅-C₈, y combinaciones de estos. En ciertas modalidades, el extracto no polar se extrae de raíces de *Malva neglecta* con el uso de hexano, glicerina, glicoles de C₃-C₄, etanol, dióxido de carbono líquido con o sin modificador de polaridad, cloroformo o una combinación de estos. En ciertas modalidades preferidas, el extracto no polar se extrae de raíces de *Malva neglecta* con el uso de hexanos, etanol, etanol acuoso o dióxido de carbono líquido con o sin modificador de polaridad. En ciertas modalidades, el extracto no polar se extrae de partes aéreas de *Malva neglecta* (partes por encima del suelo, *por ejemplo*, hojas, flores, brotes, semillas, etc.) con el uso de hexano, glicerina, glicoles de C₃-C₄, etanol, etanol acuoso, dióxido de carbono líquido con o sin modificador de polaridad, cloroformo, o una combinación de estos. En ciertas modalidades preferidas, el extracto no polar se extrae de partes aéreas (partes por encima del suelo, *por ejemplo*, hojas, flores, brotes, semillas, etc.) de *Malva neglecta* con el uso de hexanos, etanol, etanol acuoso o dióxido de carbono líquido con o sin modificador de polaridad. En ciertas modalidades, el extracto no polar se extrae de hierba completa de *Malva neglecta* con el uso de hexano, glicerina, glicoles de C₃-C₄, etanol, etanol acuoso, dióxido de carbono líquido con o sin modificador de polaridad, cloroformo o una combinación de

estos. En ciertas modalidades preferidas, el extracto no polar se extrae de hierba completa de *Malva neglecta* con el uso de hexanos, etanol, etanol acuoso o dióxido de carbono líquido con o sin modificador de polaridad. Se apreciará que los extractos o compuestos no polares no están caracterizados por un dipolo y son extractos que no son ionizantes cuando se disuelven en agua, una sustancia no iónica. Un compuesto no polar se puede identificar, además, como un compuesto que comprende moléculas unidas a través de enlaces químicos dispuestos de manera que la distribución de cargas es simétrica. Los compuestos no polares pueden disolverse en agua pero no se dissociarían en iones, *por ejemplo*, aminoácidos no polares.

En ciertas modalidades preferidas, el extracto de la presente invención es un extracto que se prepara al pulverizar materia prima de *Malva neglecta* y extraer con el uso de un solvente que tiene una constante dieléctrica de un valor entre aproximadamente 1 y aproximadamente 80 a 20 °C, preferentemente, una constante dieléctrica de un valor entre aproximadamente 2 y aproximadamente 60 a 20 °C, con mayor preferencia, una constante dieléctrica de un valor entre aproximadamente 2 y aproximadamente 40 a 20 °C y, aún con mayor preferencia, una constante dieléctrica de un valor entre aproximadamente 2 y 35 a 20 °C.

Los solicitantes han descubierto, además, que los extractos lipófilos de *Malva neglecta* y las composiciones tópicas que contienen extractos lipófilos de *Malva neglecta* proporcionan, inesperadamente, una buena función de barrera de la piel, humectación de la piel, mejoría de la apariencia de al menos un signo de envejecimiento de la piel y beneficios para el aclaramiento de la piel. Tales extractos están compuestos, típicamente, de lípidos de la planta de *Malva neglecta* y son libremente solubles y/o se extraen con grasas, aceites, lípidos o solventes tales como alcanos, tolueno, éter de petróleo o CO₂ líquido con o sin modificador de polaridad. Se apreciará que los extractos o compuestos lipófilos no son,

generalmente, solubles en agua y son compuestos que tienen una afinidad por, o tendencia a combinarse con, o la capacidad de disolverse en lípidos. La lipofilicidad, hidrofobicidad y no polaridad pueden describir la misma tendencia a la participación en la fuerza de dispersión de London debido a que los términos se usan,

5 frecuentemente, indistintamente. Por el contrario, los términos “lipófilo” e “hidrófobo” no son sinónimos debido a que se pueden observar con siliconas y fluorocarburos, que son hidrófobos pero no lipófilos. Además, si bien hay una superposición con extractos lipófilos y no polares, tales extractos también pueden ser exclusivos. Por ejemplo, los aminoácidos no polares no son lipófilos de
10 naturaleza y los ácidos grasos libres son compuestos lipófilos pero son no polares. Los esteroides se pueden clasificar como ambos, *por ejemplo*, colesterol. Un ejemplo de un solvente que produce extractos no polares pero no lipófilos es el acetato de etilo. Un ejemplo de un solvente que produce extractos lipófilos pero no no-polares es el hexano.

15 En ciertas modalidades, la composición puede incluir extractos de partes seleccionadas de *Malva neglecta*, por ejemplo, una o más de hojas, brotes, raíces, frutas, flores o semillas. En otras modalidades, la composición puede incluir extractos de la hierba completa de *Malva neglecta* que incluye hojas, brotes, raíces, frutas, flores y semillas.

20 Cualquier cantidad adecuada de extracto de *Malva neglecta* puede usarse en las composiciones de la presente invención. Preferentemente, las composiciones comprenden una cantidad segura y eficaz de extracto de *Malva neglecta*. Particularmente, la cantidad de extracto de *Malva neglecta* a usar se selecciona, preferentemente, para lograr el tratamiento adecuado de una condición
25 de la piel específica. Por ejemplo, la cantidad de extracto de *Malva neglecta* a usar para mejorar la función de barrera de la piel se selecciona en base al efecto deseado alcanzado. Además, la cantidad de extracto de *Malva neglecta* a usar para mejorar la apariencia de al menos un signo de envejecimiento en la piel se selecciona para

lograr la cantidad deseada de mejoría; y la cantidad de extracto de *Malva neglecta* a usar para aclarar la piel se selecciona para lograr el aclaramiento de la piel deseado. Tales cantidades se determinan al aplicar el extracto de *Malva neglecta* en la piel y observar el efecto hasta lograr los resultados deseados para determinar una cantidad con eficacia terapéutica de extracto de *Malva neglecta*.

La eficacia de *Malva neglecta* para mejorar la función de barrera de la piel se puede determinar por medio de un incremento en las concentraciones de ceramida. En una modalidad de la presente invención, la cantidad de extracto de *Malva neglecta* que se usa en una composición de la presente invención es efectiva para lograr un incremento en las concentraciones de ceramida de al menos 1 % o más, preferentemente, de aproximadamente 5 % o más y, con mayor preferencia, de aproximadamente 10 % o más de conformidad con la prueba de determinación del perfil de ceramidas por cromatografía de capa fina de alto rendimiento (ensayo 5) que se describe en la presente descripción.

La eficacia de *Malva neglecta* para mejorar la función de barrera de la piel y/o mejorar la apariencia de al menos un signo de envejecimiento en la piel se puede determinar por medio de un incremento en la secreción de ácido hialurónico. En una modalidad de la presente invención, la cantidad de extracto de *Malva neglecta* que se usa en una composición de la presente invención es efectiva para proporcionar un incremento de la secreción de ácido hialurónico hasta más de 1,2 veces o, con mayor preferencia, más de 1,5 veces y, con mayor preferencia, más de 2,0 veces el control, cuando se determina de conformidad con la prueba de secreción de ácido hialurónico (HA) (ensayo 2) que se describe en la presente descripción.

La eficacia de *Malva neglecta* para proporcionar un beneficio de aclaramiento de la piel se puede determinar por una reducción en la producción de melanina. En una modalidad de la presente invención, la cantidad de extracto de *Malva neglecta* usada en una composición formada de conformidad con los

principios de la presente invención es una cantidad efectiva para proporcionar una reducción en la producción de melanina hasta más de 10 % o más, preferentemente, 30 % o más y, con mayor preferencia, más de 50 %, cuando se determina de conformidad con el ensayo de melanina B16 (ensayo 7).

5 En ciertas modalidades preferidas, las composiciones comprenden desde más de cero hasta aproximadamente 20 % de extracto de *Malva neglecta*. En ciertas modalidades preferidas adicionales, las composiciones comprenden de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 20 %, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 %, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 5 %, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 % o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2 % de extracto de *Malva neglecta*.

En las composiciones se puede usar cualquier portador adecuado. Preferentemente, el portador es un portador cosméticamente aceptable. Como reconocerán aquellos con experiencia en la materia, los portadores 15 cosméticamente aceptables comprenden los portadores adecuados para usar en contacto con el cuerpo, particularmente, la piel, sin causar toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica, y similares. Una cantidad segura y eficaz del portador es de aproximadamente 50 % a aproximadamente 99,999 %, preferentemente, de aproximadamente 80 % a 20 aproximadamente 99,9 %, con mayor preferencia, de aproximadamente 99,9 % a aproximadamente 95 %, con la máxima preferencia, de aproximadamente 98 % a aproximadamente 99,8 % de la composición.

El portador puede estar en una amplia variedad de formas. Por ejemplo, los portadores en la forma de emulsiones que incluyen, pero no se limitan a, 25 emulsiones de aceite en agua, agua en aceite, agua en aceite en agua y aceite en agua en silicona, son útiles en la presente descripción. Estas emulsiones pueden cubrir una variedad amplia de viscosidades, *por ejemplo*, de aproximadamente 100 cps a aproximadamente 200.000 cps.

Los ejemplos de portadores cosméticamente aceptables adecuados incluyen los disolventes cosméticamente aceptables y materiales para soluciones cosméticas, suspensiones, lociones, cremas, sueros, esencias, geles, tonalizadores, barras, aerosoles, ungüentos, jabones líquidos y en barra, champús,

- 5 acondicionadores para el cabello, pastas, espumas, espumas modeladoras, polvos, cremas de afeitar, paños, parches, tiras, parches eléctricos, parches con microagujas, apósitos, hidrogeles, productos formadores de películas, máscaras para la piel y el rostro, base de maquillaje, gotitas líquidas y similares que sean cosméticamente aceptables. Estos tipos de productos pueden contener varios tipos de portadores
- 10 cosméticamente aceptables que incluyen, pero no se limitan a, soluciones, suspensiones, emulsiones tales como microemulsiones y nanoemulsiones, geles, sólidos, liposomas, otras tecnologías de encapsulación y similares.

- Los siguientes son ejemplos no limitantes de portadores. Otros portadores pueden formularse por personas con conocimiento ordinario en la
- 15 materia.

- En una modalidad el portador contiene agua. En otra modalidad el portador puede contener, además, uno o más disolventes acuosos u orgánicos. Los ejemplos de disolventes orgánicos incluyen, pero no se limitan a: isosórbido de dimetilo; miristato de isopropilo; surfactantes catiónicos, aniónicos y no iónicos;
- 20 aceites vegetales; aceites minerales; ceras; gomas; agentes de gelificación sintéticos y naturales; alcanoles; glicoles y polioles. Los ejemplos de glicoles incluyen, pero no se limitan a, glicerina, propilenglicol, butilenglicol, pentilenglicol, hexilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, glicol caprílico, glicerol, butanodiol y hexanotriol, y copolímeros o mezclas de estos. Los
- 25 ejemplos de alcanoles incluyen, pero no se limitan a, aquellos que tienen de aproximadamente 2 átomos de carbono a aproximadamente 12 átomos de carbono (*por ejemplo*, de aproximadamente 2 átomos de carbono a aproximadamente 4 átomos de carbono), tales como isopropanol y etanol. Los ejemplos de polioles

incluyen, pero no se limitan a, aquellos que tienen de aproximadamente 2 átomos de carbono a aproximadamente 15 átomos de carbono (*por ejemplo*, de aproximadamente 2 átomos de carbono a aproximadamente 10 átomos de carbono), tal como propilenglicol. Los solventes orgánicos pueden estar presentes en el

5 portador en una cantidad, basada en el peso total del portador, de aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 99,99 por ciento (*por ejemplo*, de aproximadamente 20 por ciento a aproximadamente 50 por ciento). El portador puede contener agua (antes del uso) en una cantidad, basada en el peso total del portador, de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 95 por ciento (por

10 ejemplo, de aproximadamente 50 por ciento a aproximadamente 90 por ciento). Las soluciones pueden contener cualquier cantidad de disolvente que incluye de aproximadamente 40 a aproximadamente 99,99 %. Ciertas soluciones preferidas contienen de aproximadamente 50 a aproximadamente 99,9 %, de aproximadamente 60 a aproximadamente 99 %, de aproximadamente 70 a

15 aproximadamente 99 %, de aproximadamente 80 a aproximadamente 99 % o de aproximadamente 90 a 99 % de solvente.

A partir de esa solución puede prepararse una loción. Las lociones contienen, típicamente, al menos un emoliente además de un disolvente. Las lociones pueden comprender de aproximadamente 1 % a aproximadamente

20 20 % (*por ejemplo*, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 %) de un emoliente y de aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 % (por ejemplo, de aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 %) de agua.

Otro tipo de producto que se puede formular a partir de una solución es una crema. Una crema contiene, típicamente, de aproximadamente 5 % a

25 aproximadamente 50 % (*por ejemplo*, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 20 %) de un emoliente y de aproximadamente 45 % a aproximadamente 85 % (*por ejemplo*, de aproximadamente 50 % a aproximadamente 75 %) de agua.

Otro tipo de producto que se puede formular a partir de una solución es un ungüento. Un ungüento puede contener una base simple de aceite animal, vegetal o sintético o hidrocarburos semisólidos. Un ungüento puede contener de aproximadamente 2 % a aproximadamente 10 % de un emoliente más de
5 aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2 % de un agente espesante.

Las composiciones útiles en la presente invención se pueden formular, además, como emulsiones. Si el portador es una emulsión, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % (*por ejemplo*, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 5 %) del portador contiene uno o más
10 emulsionantes. Los emulsionantes pueden ser no iónicos, aniónicos o catiónicos.

Las lociones y cremas pueden formularse como emulsiones. Típicamente, esas lociones contienen de 0,5 % a aproximadamente 5 % de uno o más emulsionantes mientras que esas cremas contendrán, típicamente, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % (*por ejemplo*, de
15 aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 %) de uno o más emolientes; de aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 % (*por ejemplo*, de 30 % a aproximadamente 70 %) de agua; y de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % (*por ejemplo*, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 5 %) de uno o más emulsionantes.

20 Las preparaciones para el cuidado de la piel en forma de una emulsión simple, tales como lociones y cremas, del tipo aceite en agua y del tipo agua en aceite, son muy conocidas en la materia y son útiles en la invención de referencia. Las composiciones en emulsión de múltiples fases, tales como las del tipo de agua en aceite en agua o aceite en agua en aceite son, además, útiles en
25 la presente invención. Generalmente, dichas emulsiones simples o de múltiples fases contienen agua, emolientes y emulsionantes como ingredientes esenciales.

Las composiciones de esta invención pueden formularse, además, como un gel (*por ejemplo*, un gel acuoso, de alcohol, de alcohol/agua, o gel de

aceite por medio del uso de agentes de gelificación adecuados). Los agentes gelificantes adecuados para geles acuosos y/o alcohólicos incluyen, pero no se limitan a, gomas naturales, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y acrilato, y derivados de celulosa (*por ejemplo*, hidroximetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa).

- 5 Los agentes de gelificación adecuados para aceites (tales como aceite mineral) incluyen, pero no se limitan a, copolímero de butileno/etileno/estireno hidrogenado y copolímero de etileno/propileno/estireno hidrogenado. Dichos geles contienen, típicamente, de aproximadamente 0,1 % a 5 %, en peso, de dichos agentes de gelificación.

- 10 Las composiciones de la presente invención pueden formularse, además, en una formulación sólida (*por ejemplo*, una barra a base de cera, composición de jabón en barra, polvo o paño). La composición de la presente invención puede combinarse, además, con un sustrato sólido, semisólido o soluble (*por ejemplo*, un paño, mascarilla, protector, guante o tira).

- 15 Las composiciones de la presente invención pueden comprender, además, cualquiera de los diversos agentes cosméticamente activos adicionales. Los ejemplos de agentes activos adicionales adecuados incluyen: agentes de aclaramiento de la piel, agentes de oscurecimiento, agentes antienvjecimiento adicionales, promotores de tropoelastina, promotores de colágeno, agentes
- 20 antiacné, agentes de control de brillo, agentes antimicrobianos, tales como agentes antilevadura, agentes antifúngicos y agentes antibacterianos, agentes antiinflamatorios, agentes antiparasitarios, analgésicos externos, protectores solares, fotoprotectores, antioxidantes, agentes queratolíticos,
- 25 detergentes/surfactantes, humectantes, nutrientes, vitaminas, potenciadores de la energía, agentes antitranspirantes, astringentes, desodorantes, eliminadores de cabello, agentes potenciadores del crecimiento del cabello, agentes retardantes del crecimiento del cabello, agentes afirmantes, reforzadores de la hidratación, reforzadores de la eficacia, agentes anticallos, agentes de acondicionamiento de

la piel, agentes anticelulitis, agentes para el control de olores, tales como agentes de enmascaramiento de olores o modificadores del pH, y similares.

Los ejemplos de diversos activos adecuados cosméticamente aceptables adicionales incluyen hidroxiácidos; peróxido de benzoílo; d-pantenol; filtros UV, tales como, pero sin limitarse a, avobenzona (Parsol 1789), bisdisulizol disódico (Neo Heliopan AP), dietilamino hidroxibenzoil hexilbenzoato (Uvinul A Plus), ecamsul (Mexoryl SX), antranilato de metilo, ácido 4-aminobenzoico (PABA), cinoxato, triazona de etilhexilo (Uvinul T 150), homosalato, alcanfor de 4-metilbencilideno (Parsol 5000), metoxicinamato de octilo (Octinoxate), salicilato de octilo (Octisalate), padimato O (Escalol 507), ácido sulfónico de fenilbencimidazol (Ensulizole), polisilicona-15 (Parsol SLX), trolamina salicilato, Bemotrizinol (Tinosorb S), benzofenonas 1–12, dioxibenzona, drometrizol trisiloxano (Mexoryl XL), isotrizinol (Uvasorb HEB), octocrileno, oxibenzona (Eusolex 4360), sulisobenzona, bisoctrizol (Tinosorb M), dióxido de titanio, óxido de zinc; carotenoides; depuradores de radicales libres; spin traps; retinoides y precursores de retinoides, tales como retinol, ácido retinoico y palmitato de retinilo; ceramidas; ácidos grasos poliinsaturados; ácidos grasos esenciales; enzimas; inhibidores de enzimas; minerales; hormonas, tales como estrógenos; esteroides, tales como hidrocortisona; 2-dimetilaminoetanol; sales de cobre, tales como cloruro de cobre; péptidos que contienen cobre, tales como Cu:Gly-His-Lys, coenzima Q10; aminoácidos, tales como prolina; vitaminas; ácido lactobiónico; acetil-coenzima A; niacina; riboflavina; tiamina; ribosa; transportadores de electrones, tales como NADH y FADH₂; y otros extractos botánicos, tales como extractos de avena, áloe vera, matricaria, soya, hongos Shiitake y derivados y mezclas de estos.

En ciertas modalidades preferidas, las composiciones para el cuidado de la piel comprenden un extracto de *Malva neglecta* y al menos un agente activo de hidratación de la piel adicional.

En ciertas modalidades preferidas, las composiciones para el cuidado de la piel comprenden un extracto de *Malva neglecta* y al menos un agente adicional para mejorar la apariencia de al menos un signo de envejecimiento en la piel. Los ejemplos de agentes adicionales adecuados que mejoran la apariencia de al menos un signo de envejecimiento en la piel incluyen, pero no se limitan a, promotores de tropoelastina, promotores de colágeno, retinoides, ácido hialurónico, dimetilaminoetanol, N,N,N',N'-tetrakis(2-hidroxipropil)etilendiamina, alfa-hidroxiácidos, polihidroxiácidos, y combinaciones de dos o más de estos.

Como se usa en la presente descripción, "promotores de tropoelastina" se refiere a una clase de compuestos cuya actividad biológica mejora la producción de tropoelastina. Los promotores de tropoelastina de conformidad con la presente invención incluyen todos los compuestos naturales o sintéticos que pueden mejorar la producción de tropoelastina en el cuerpo humano.

Los ejemplos de promotores de tropoelastina adecuados incluyen, pero no se limitan a, extractos de zarzamora, extractos de árbol de humo, extractos de tanaceto, extractos de *Phyllanthus niruri* y complejos bimetálicos que tienen constituyentes de cobre y/o zinc. El complejo bimetálico que tiene constituyentes de cobre y/o zinc puede ser, por ejemplo, citrato de cobre-zinc, oxalato de cobre-zinc, tartrato de cobre-zinc, malato de cobre-zinc, succinato de cobre-zinc, malonato de cobre-zinc, maleato de cobre-zinc, aspartato de cobre-zinc, glutamato de cobre-zinc, glutarato de cobre-zinc, fumarato de cobre-zinc, glucarato de cobre-zinc, ácido poliacrílico de cobre-zinc, adipato de cobre-zinc, pimelato de cobre-zinc, suberato de cobre-zinc, azealato de cobre-zinc, sebacato de cobre-zinc, dodecanoato de cobre-zinc, o combinaciones de estos. En una modalidad preferida, el promotor de tropoelastina se selecciona de extractos de zarzamora, extractos de árbol de humo, extractos de tanaceto, y combinaciones de estos. En una modalidad particularmente

preferida, el promotor de tropoelastina se selecciona de extractos de zarzamora, extractos de tanaceto, y combinaciones de estos.

“Extracto de árbol de humo” se refiere a un extracto de las hojas de “*Cotinus coggygria*” tal como un extracto de agua de este disponible de

5 Bilkokoop de Sofía, Bulgaria.

“Extracto de zarzamora” se refiere a una mezcla de compuestos aislados de la planta del género *Rubus* y, preferentemente, *Rubus fruticosus*. En una modalidad, los compuestos se aíslan de las flores de la planta. En otra modalidad, los compuestos se aíslan de flores secas de la planta. Esos

10 compuestos se pueden aislar de una o más partes de la planta (*por ejemplo*, la planta entera, flor, semilla, raíz, rizoma, tallo, fruto y/u hoja de la planta). En una modalidad preferida, el extracto de zarzamora es un extracto de hoja de zarzamora. Un extracto de zarzamora particularmente adecuado se produce por medio de la extracción de las hojas de *Rubus fruticosus* con una mezcla de agua y

15 etanol compuesta hasta una actividad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 %, con una matriz de maltodextrina, comercialmente disponible de Symrise Inc. de Teterboro, NJ, comercializada con el nombre “SymMatrix.”

Los extractos de *Phyllanthus niruri* se pueden recolectar y usar como

20 la planta entera u, opcionalmente, se puede usar una o más partes de planta (*por ejemplo*, flor, semilla, raíz, rizoma, tallo, fruto y/u hoja de la planta). La planta de *Phyllanthus niruri* o partes de esta se pueden dividir finalmente, tal como por trituración o molienda, hasta formar un polvo. Una forma molida de *Phyllanthus niruri* adecuada está comercialmente disponible de Raintree Nutrition, Inc., de

25 Carson City, Nevada. Preferentemente, se usa una fracción de peso molecular bajo de *Phyllanthus niruri*, por ejemplo, una fracción de *Phyllanthus niruri* prácticamente libre de especies moleculares que tienen un peso molecular mayor que

aproximadamente 100.000 daltons. Preferentemente, esa fracción de peso molecular bajo se puede extraer con agua de la planta de *Phyllanthus niruri*.

Las composiciones de la presente invención pueden incluir una cantidad cosméticamente eficaz de uno o más promotores de tropoelastina, tal como aquellos descritos anteriormente. Las composiciones incluyen, preferentemente, sobre una base de activo, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % de los promotores de tropoelastina, con mayor preferencia, de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % de promotores de tropoelastina y, con la máxima preferencia, de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2 % de los promotores de tropoelastina.

Como se usa en la presente descripción, “promotor de colágeno” se refiere a un compuesto cuya actividad biológica mejora la producción de colágeno. “Promotores de colágeno no retinoides”, de conformidad con la presente invención, incluyen todos los compuestos naturales o sintéticos que no son retinoides o se derivan de retinoides y que son capaces de mejorar la producción de colágeno en el cuerpo humano.

Los ejemplos de los promotores de colágeno adecuados incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: los retinoides que incluyen retinol, retinaldehído y ácido retinoico, extractos de matricaria (*Tanacetum parthenium*), extractos de *Centella asiatica* y extractos de *Siegesbeckia orientalis*; extractos de soya; péptidos promotores de colágeno; ácido ursólico; y asiaticosida.

La *Centella asiatica*, conocida además como *Violette marronne* en Reunion Island, Gotu Kola o Indian pennywort en India, *Centella repanda* en América del Norte y Talapetraka en Madagascar, es una hierba polimorfa y pertenece a la familia de *Umbelliferae* (*Apiaceae*), particularmente, a la subfamilia de *Hydrocotyle*. Crece en estado silvestre entre los trópicos y, preferentemente, en regiones húmedas y con sombra a una altitud de aproximadamente 600 a 1200 metros sobre el nivel del mar. La *Centella asiatica* tiene tres variedades:

Typica, Abyssinica y Floridana. La hierba se usa debido a sus propiedades curativas, sedantes, analgésicas, antidepresivas, antivirales y antimicrobianas conocidas.

5 Aparentemente, la actividad biológica de la hierba se debe a la presencia de moléculas de triterpeno en la hierba. Un extracto de *Centella asiatica* adecuado está disponible como TECA de Bayer Consumer HealthCare de Basel, Suiza.

“Extractos de *Siegesbeckia orientalis*” se refiere a cualquiera de los diversos extractos de la planta *Siegesbeckia orientalis*, que incluye Darutoside disponible de Sederma (Croda International Group de Edison, NJ).

10 Los péptidos promotores de colágeno adecuados incluyen los siguientes péptidos matriquina (es decir, un péptido derivado de la degradación de proteínas de la matriz extracelular - colágeno, elastina o proteoglicano) que incluyen pentapéptidos de palmitoil, particularmente, Pal-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser-OH, disponibles como MATRIXYL de Sederma (Croda International Group of Edison, NJ); péptido de cobre GHK disponible como PROCYTE de Photomedex
15 of Montgomeryville, PA; péptido de palmitoil GHK disponible como Biopopeptide CL de Sederma (Croda International Group of Edison, NJ); tetrapéptidos biomiméticos, tales como los disponibles como Chronoline Tri Peptide de Unipex of Québec, Canadá; y tripéptido de palmitoil, disponible como Syn-Coll de DSM de Basel, Suiza.

20 El ácido ursólico se conoce, además, como ácido triterpeno pentacíclico, Prunol, Malol, Urson, ácido beta-ursólico y ácido 3-beta-hidroxi-Urs-12-En-28-Oico. Está comercialmente disponible, por ejemplo, de Sigma-Aldrich de St. Louis, MO.

25 La asiaticosida, que se conoce químicamente como: [6-[[[3,4-dihidroxi-6-(hidroximetil)-5-(3,4,5-trihidroxi-6-metiloxan-2-il)oxioxan-2-il]oximetil]-3,4,5-trihidroxi-oxan-2-il] 10,11-dihidroxi-9-(hidroximetil)-1,2,6a,6b,9,12a-hexametil-2,3,4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13,14b-tetradecahidro-1H-piceno-4a-carboxilato) está

comercialmente disponible, por ejemplo, de Bayer Santé Familiale Division Serdex, 69, Boulevard Victor Hugo 93400 SAINT-OUEN, Francia.

Las composiciones de la presente invención pueden incluir una cantidad cosméticamente eficaz de uno o más promotores de colágeno. Las composiciones incluyen, preferentemente, sobre una base de activo, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % de los promotores de colágeno, con mayor preferencia, de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 5 % de promotores de colágeno y, con la máxima preferencia, de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2 % de los promotores de colágeno.

Las composiciones de la presente invención pueden comprender, además, al menos un agente activo de aclarado de la piel. Los ejemplos de agentes activos de aclaramiento de la piel adecuados incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de tirosinasa, agentes de degradación de melanina, agentes inhibidores de transferencia de melanosoma que incluyen antagonistas de PAR-2, exfoliantes, protectores solares, retinoides, antioxidantes, ácido tranexámico, cetiléster clorhidrato de ácido tranexámico, agentes blanqueadores de la piel, ácido linoleico, sal disódica de monofosfato de adenosina, extracto de manzanilla, alantoína, opacificadores, talcos y sílices, sales de zinc y similares, y otros agentes, como se describe en Solano y otros. Pigment Cell Res. 19 (550-571) y Ando y otros Int J Mol Sci 11 (2566-2575).

Los ejemplos de inhibidores de tirosinasa adecuados incluyen, pero no se limitan a, vitamina C y sus derivados, vitamina E y sus derivados, ácido cójico, arbutina, resorcinoles, hidroquinona, flavonas, por ejemplo, flavonoides de regaliz, extracto de raíz de regaliz, extracto de raíz de mora, extracto de raíz de Dioscorea Coposita, extracto de Saxifraga y similares, ácido elágico, salicilatos y derivados, glucosamina y derivados, fullereno, hinokitiol, ácido dioico, acetil glucosamina, 5,5'-dipropil-bifenil-2,2'-diol (magnolignan), 4-(4-hidroxifenil)-2-butanol (4-HPB),

combinaciones de dos o más de estos, y similares. Los ejemplos de derivados de vitamina C incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico y sales, ácido ascórbico-2-glucosida, ascorbil fosfato de sodio, ascorbil fosfato de magnesio y extracto natural enriquecido en vitamina C. Los ejemplos de derivados de vitamina E incluyen, pero
5 no se limitan a, alfa-tocoferol, beta tocoferol, gamma-tocoferol, delta-tocoferol, alfa-tocotrienol, beta-tocotrienol, gamma-tocotrienol, delta-tocotrienol y mezclas de estos, acetato de tocoferol, fosfato de tocoferol y extractos naturales enriquecidos en derivados de vitamina E. Los ejemplos de derivados de resorcinol incluyen, pero no se limitan a, resorcinol, resorcinolos sustituidos en 4 tales como los 4-
10 alquilresorcinolos, tales como 4-butilresorcinol (rucinol), 4-hexilresorcinol (Synovea HR, Sytheon), feniletil resorcinol (Symwhite, Symrise), 1-(2,4-dihidroxifenil)-3-(2,4-dimetoxi-3-metilfenil)-propano (nivitol, Unigen) y similares y extractos naturales enriquecidos en resorcinolos. Los ejemplos de salicilatos incluyen, pero no se limitan a, 4-metoxi salicilato de potasio, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, ácido 4-
15 metoxisalicílico y sus sales. En algunas modalidades preferidas, los inhibidores de tirosinasa incluyen un resorcinol sustituido en 4, un derivado de la vitamina C o un derivado de vitamina E. En modalidades especialmente preferidas, el inhibidor de tirosinasa comprende feniletil resorcinol, 4-hexil resorcinol o ascorbil-2-glucósido.

Los ejemplos de agentes de degradación de la melanina adecuados
20 incluyen, pero no se limitan a, peróxidos y enzimas tales como peroxidasas y ligninasas. En algunas modalidades preferidas, los agentes inhibidores de melanina incluyen un peróxido o una ligninasa.

Los ejemplos de agentes inhibidores de la transferencia de
melanosoma adecuados incluyen antagonistas de PAR-2, tales como inhibidor de
25 tripsina de soya o inhibidor Bowman-Birk, vitamina B3 y derivados, tales como niacinamida, soya esencial, soya entera, extracto de soya. En ciertas modalidades preferidas, los agentes inhibidores de la transferencia de melanosoma incluyen un extracto de soya o niacinamida.

Los ejemplos de exfoliantes incluyen, pero no se limitan a, alfa-hidroxiácidos tales como ácido láctico, ácido glicólico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico o cualquier combinación de los anteriores, beta-hidroxiácidos tales como ácido salicílico, polihidroxiácidos tales como ácido lactobiónico y ácido glucónico y exfoliación mecánica tal como microdermoabrasión. En algunas modalidades preferidas, los exfoliantes incluyen ácido glicólico o ácido salicílico.

Los ejemplos de protectores solares incluyen, pero no se limitan a, avobenzona (Parsol 1789), bisdisulizol disódico (Neo Heliopan AP), dietilamino hidroxibenzoil hexil benzoato (Uvinul A Plus), ecamsul (Mexoryl SX), antranilato de metilo, ácido 4-aminobenzoico (PABA), cinoxato, etilhexil triazona (Uvinul T 150), homosalato, 4-metilbenciliden alcanfor (Parsol 5000), metoxicinamato de octilo (Octinoxate), salicilato de octilo (Octisalate), padimato O (Escalol 507), ácido fenilbenzimidazol sulfónico (Ensulizole), polisilicona-15 (Parsol SLX), salicilato de trolamina, Bemotrizinol (Tinosorb S), benzofenonas 1-12, dioxibenzona, drometrizol trisiloxano (Mexoryl XL), iscotrizinol (Uvasorb HEB), octocrileno, oxibenzona (Eusolex 4360), sulisobenzona, bisoctrizol (Tinosorb M), dióxido de titanio, óxido de zinc, y similares.

Los ejemplos de retinoides incluyen, pero no se limitan a, retinol (alcohol de la vitamina A), retinal (aldehído de la vitamina A), acetato de retinilo, propionato de retinilo, linoleato de retinilo, ácido retinoico, palmitato de retinilo, isotretinoína, tazaroteno, bexaroteno, adapaleno, combinaciones de dos o más de estos y similares. En algunas modalidades preferidas, el retinoide se selecciona del grupo que consiste en retinol, retinal, acetato de retinilo, propionato de retinilo, linoleato de retinilo y combinaciones de dos o más de estos. Con mayor preferencia, en algunas modalidades el retinoide es retinol.

Los ejemplos de antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes solubles en agua tales como compuestos de sulfhidrilo y sus

derivados (*por ejemplo*, metabisulfito de sodio y N-acetil-cisteína, glutatión), ácido lipoico y ácido dihidrolipoico, estilbenoides tales como resveratrol y derivados, lactoferrina, quelantes de hierro y cobre y ácido ascórbico y derivados de ácido ascórbico (*por ejemplo*, ascorbil-2-glucósido, palmitato de ascorbilo y polipéptido de ascorbilo). Los antioxidantes solubles en aceite adecuados para usar en las composiciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a, hidroxitolueno butilado, retinoides (*por ejemplo*, retinol y palmitato de retinilo), tocoferoles (*por ejemplo*, acetato de tocoferol), tocotrienoles, y ubiquinonas. Los extractos naturales que contienen antioxidantes adecuados para usar en las composiciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a, extractos que contienen flavonoides e isoflavonoides y sus derivados (*por ejemplo*, genisteína y daidzeína), extractos que contienen resveratrol y similares. Los ejemplos de esos extractos naturales incluyen semilla de uva, té verde, té negro, té blanco, corteza de pino, tanaceto, tanaceto sin partenolida, extractos de avena, extracto de zarzamora, extracto de árbol de humo, extracto de soya, extracto de pomelo, extracto de germen de trigo, hesperedina, extracto de uva, extracto de Portulaca, licochalcona, chalcona, 2,2'-dihidroxi chalcona, extracto de primula, propóleo, y similares.

El agente cosméticamente activo adicional puede estar presente en una composición en cualquier cantidad adecuada, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 0,0001 % a aproximadamente 20 % en peso de la composición, por ejemplo, de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 10 % tal como de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5 %. En algunas modalidades preferidas, se incluye en una cantidad de 0,1 % a 5 % y en otras modalidades preferidas esa cantidad es de 1 % a 2 %.

Las composiciones de la presente invención pueden incluir una cantidad cosméticamente eficaz de uno o más compuestos antiinflamatorios.

Los ejemplos de agentes antiinflamatorios adecuados incluyen resorcinoles sustituidos, (E)-3-(4-metilfenilsulfonil)-2-propenonitrilo (tal como

“Bay 11-7082,” comercialmente disponible de Sigma-Aldrich de St. Louis, Missouri), tetrahidrocurcuminoides (tales como Tetrahydrocurcuminoid CG, disponible de Sabinsa Corporation de Piscataway, NJ), extractos y materiales derivados de: extracto de corteza de *Phellodendron amurense* (PCE), soya no desnaturalizada (*Glycine max*), tanaceto (*Tanacetum parthenium*), jengibre (*Zingiber officinale*), Ginko (*Ginkgo biloba*), Madecassoside (ingrediente de extracto de *Centella asiatica*), Cotinus (*Cotinus coggygia*), extracto de Butterbur (*Petasites hybridus*), baya de Goji (*Lycium barbarum*), extracto de leche de cardo (*Silybum marianum*), madreselva (*Lonicera japonica*), bálsamo de Perú (*Myroxylon pereirae*), salvia (*Salvia officinalis*), extracto de arándano (*Vaccinium oxycoccos*), aceite de amaranto (*Amaranthus cruentus*), granada roja (*Punica granatum*), yerba mate (extracto de hoja de *Ilex paraguariensis*), extracto de flor de lirio blanco (*Lilium candidum*), extracto de hoja de olivo (*Olea europaea*), Floretina (extracto de manzana), harina de avena (*Avena sativa*), extracto de Lifenol (Hops: *Humulus lupulus*), Bugrane P (*Ononis spinosa*), licochalcona (Licorice: ingrediente de extracto de *Glycyrrhiza inflata*), Symrelief (extracto de bisabolol y jengibre), combinaciones de dos o más de estos, y similares.

En una modalidad, el agente antiinflamatorio es un resorcinol. Los resorcinol sustituidos particularmente adecuados incluyen 4-hexil resorcinol y 4-octilresorcinol, particularmente, 4-hexil resorcinol. El 4-hexil resorcinol está comercialmente disponible como “SYNOVEA HR” de Sytheon de Lincoln Park, NJ. El 4-octilresorcinol está comercialmente disponible de City Chemical LLC de West Haven, Connecticut.

“Extractos de tanaceto” se refiere a los extractos de la planta “*Tanacetum parthenium*” tal como se pueden producir de conformidad con los detalles expuestos en la publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos núm. 2007/0196523 titulada “PARTHENOLIDE FREE BIOACTIVE INGREDIENTS FROM FEVERFEW (TANACETUM PARTHENIUM) AND PROCESSES FOR THEIR

PRODUCTION". Un extracto de tanaceto particularmente adecuado está comercialmente disponible como tanaceto activo a aproximadamente 20 % de Integrated Botanical Technologies de Ossining, NY.

En la composición para el cuidado de la piel de la presente invención, la relación de las cantidades de extracto de *Malva neglecta* y compuesto antiinflamatorio puede variar. Por ejemplo, el extracto y el compuesto antiinflamatorio pueden estar presentes en una relación en peso (que se determina por medio de la división de la cantidad en peso del extracto seco por la cantidad en peso del compuesto antiinflamatorio) de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100, preferentemente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10, con mayor preferencia, de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2.

Además, en las composiciones de la presente invención se puede incluir una amplia variedad de otros materiales. En algunas modalidades preferidas, la composición comprende uno o más ingredientes tópicos seleccionados del grupo que consiste en: surfactantes, agente quelantes, emolientes, humectantes, acondicionadores, conservantes, opacificantes, fragancias y similares.

El término emoliente se refiere a un compuesto que ayuda a mantener el aspecto de suavidad, lisura y flexibilidad de la piel (*por ejemplo*, ya que permanece en la superficie de la piel o en el estrato corneo para actuar como un lubricante). Los ejemplos de emolientes adecuados incluyen aquellos que se mencionan en el capítulo 35, páginas 399-415 (Skin Feel Agents, de G Zocchi) en Handbook of Cosmetic Science and Technology (editado por A. Barel, M. Paye y H. Maibach, publicado en 2001 por Marcel Dekker, Inc Nueva York, NY) e incluyen, pero no se limitan a, petrolato, estearato de hexildecilo y aceites de plantas, nueces y vegetales tales como el aceite de nuez de macadamia, aceite de salvado

de arroz, aceite de semilla de uva, aceite de palma, aceite de prímula, aceite de cacahuate hidrogenado y aceite de aguacate.

El término humectante se refiere a un compuesto previsto para aumentar el contenido de agua de las capas superiores de la piel (*por ejemplo*, compuestos higroscópicos). Los ejemplos de humectantes adecuados incluyen aquellos mencionados en el capítulo 35, páginas 399-415 (Skin Feel Agents, de G Zocchi) en Handbook of Cosmetic Science and Technology (editado por A. Barel, M. Paye y H. Maibach, publicado en 2001 por Marcel Dekker, Inc Nueva York, NY) e incluyen, pero no se limitan a, glicerina, sorbitol o trehalosa (*por ejemplo*, α,α -trehalosa, β,β -trehalosa, α,β -trehalosa) o una sal o éster de estos (*por ejemplo*, 6-fosfato de trehalosa).

El término surfactante se refiere a un agente surfactante previsto para limpiar o emulsionar. Los ejemplos de surfactantes adecuados incluyen los que se encuentran en el capítulo 37, páginas 431-450 (Classification of surfactants, por C. Oldenhove de Guertechin) en Handbook of Cosmetic Science and Technology (editado por A. Barel, M. Paye y H. Maibach, publicado en 2001 por Marcel Dekker, Inc Nueva York, NY) e incluyen, pero no se limitan a, surfactantes aniónicos, tales como sulfatos, surfactantes catiónicos, tales como betaínas, surfactantes anfotéricos, tales como glicinato de sodio y coco, surfactantes no iónicos, tales como poliglucósidos de alquilo.

Los ejemplos de agentes quelantes adecuados incluyen los que son capaces de proteger y conservar las composiciones de esta invención.

Preferentemente, el agente quelante es ácido etilendiaminotetraacético ("EDTA") y, con mayor preferencia, EDTA tetrasódico, comercialmente disponible de Dow Chemical Company de Midland, Michigan con el nombre comercial "Versene 100XL".

Los conservantes adecuados incluyen, por ejemplo, parabenos, especies de amonio cuaternario, fenoxietanol, benzoatos, DMDM hidantoína,

ácidos orgánicos y están presentes en la composición en una cantidad, basada en el peso total de la composición, de aproximadamente 0 a aproximadamente 1 por ciento o de aproximadamente 0,05 por ciento a aproximadamente 0,5 por ciento.

5 Cualquiera de una gran variedad de acondicionadores que imparten atributos adicionales, tales como brillo al cabello, es adecuado para usar en la presente invención. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, un agente acondicionador de silicona volátil que tiene un punto de ebullición a presión atmosférica menor que aproximadamente 220 °C. Los ejemplos de siliconas volátiles
10 adecuadas incluyen, por ejemplo, polidimetilsiloxano, polidimetilciclosiloxano, hexametildisiloxano, fluidos de ciclometicona tales como polidimetilciclosiloxano comercialmente disponible de Dow Corning Corporation de Midland, Michigan con el nombre comercial "DC-345", y mezclas de estos, e incluyen, preferentemente, fluidos de ciclometicona. Otros acondicionadores adecuados incluyen polímeros catiónicos
15 que incluyen policuarternio, guar catiónico, y similares.

Cualquiera de una gran variedad de agentes nacarantes u opacantes comercialmente disponibles es adecuado para usar en la composición. Los ejemplos de agentes nacarantes u opacificantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, mono o diésteres de (a) ácidos grasos que tienen de aproximadamente 16 a
20 aproximadamente 22 átomos de carbono y (b) etileno o propilenglicol; mono o diésteres de (a) ácidos grasos que tienen de aproximadamente 16 a aproximadamente 22 átomos de carbono (b) un polialquilenglicol de la fórmula: HO-(JO)_a-H, en donde J es un grupo alquileo que tiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 átomos de carbono; y a es 2 o 3; alcoholes grasos que contienen
25 de aproximadamente 16 a aproximadamente 22 átomos de carbono; ésteres grasos de la fórmula: KCOOCH₂L, en donde K y L contienen, independientemente, de aproximadamente 15 a aproximadamente 21 átomos de carbono; sólidos inorgánicos insolubles en la composición de champú, y mezclas de estos.

De conformidad con la presente invención, se puede usar cualquier composición de fragancia adecuada para la piel.

En algunas modalidades preferidas, la presente invención está en la forma de un sustrato que comprende una composición de la presente invención.

5 Se puede usar cualquier sustrato adecuado. Los ejemplos de sustratos y materiales de sustratos adecuados se describen, por ejemplo, en las solicitudes de patentes de los Estados Unidos núms. 2005/0226834 y 2009/0241242 que se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad.

En algunas modalidades preferidas, el sustrato es un paño, guante o
10 una mascarilla facial. Preferentemente, dichas modalidades comprenden un sustrato insoluble en agua tal como se define en las referencias citadas anteriormente. Para algunas modalidades, el sustrato insoluble en agua puede tener un tamaño y forma tal que cubra el rostro de un usuario humano de tal manera que facilite la colocación del sustrato insoluble en agua en el rostro del usuario como un
15 sustrato de mascarilla. Por ejemplo, el sustrato de mascarilla insoluble en agua puede tener aberturas para una boca, nariz y/u ojos del usuario. Alternativamente, el sustrato insoluble en agua puede carecer de dichas aberturas. Tal configuración sin aberturas puede ser útil para modalidades de la invención en las cuales el sustrato insoluble en agua está previsto para cubrir una extensión de piel no facial o si el
20 sustrato insoluble en agua está previsto para usarse como paño. El sustrato insoluble en agua puede tener varias formas, tal como una forma angular (*por ejemplo*, rectangular) o una forma arqueada, tal como circular u ovalada. Para algunas modalidades, el sustrato es un guante tal como se describió en la solicitud de patente publicada de los Estados Unidos núm. 2006/0141014 incorporada en su
25 totalidad en la presente descripción. En una modalidad de la invención, el producto incluye una pluralidad de sustratos insolubles en agua de formas diferentes.

La presente invención comprende, además, un método para mejorar la función de barrera y humectación de la piel al aplicar en la piel que requiere

mejorar la función de barrera y la humectación un extracto de *Malva neglecta*, particularmente, un extracto de las partes aéreas y/o raíces de *Malva neglecta*. El método comprende, por ejemplo, aplicar tópicamente una composición de la presente invención que comprende un extracto de *Malva neglecta*, particularmente, un extracto de las partes aéreas y/o raíces de *Malva neglecta* en la piel que requiere mejorar la función de barrera y humectación de la piel. Dicha aplicación tópica se puede realizar en la piel de cualquier parte del cuerpo que necesita tratamiento, por ejemplo, la piel del rostro, los labios, el cuello, el pecho, la espalda, los brazos, las axilas, las manos, los pies y/o las piernas. Preferentemente, el extracto es un extracto no polar y/o lipófilo de *Malva neglecta*. El extracto de *Malva neglecta* se aplica, preferentemente, en una cantidad efectiva que produce la mejoría deseada en la función de barrera de la piel que se logra.

La presente invención comprende, además, un método para mejorar la apariencia de al menos un signo de envejecimiento de la piel al aplicar en la piel que requiere mejorar la apariencia de al menos un signo de envejecimiento de la piel un extracto de *Malva neglecta*, particularmente, un extracto de las partes aéreas y/o raíces de *Malva neglecta*. El método comprende, por ejemplo, aplicar tópicamente una composición de la presente invención que comprende un extracto de *Malva neglecta*, particularmente, un extracto de las partes aéreas y/o raíces de *Malva neglecta* en la piel que requiere tratar al menos un signo de envejecimiento de la piel. Dicha aplicación tópica se puede realizar en la piel de cualquier parte del cuerpo que necesita tratamiento, por ejemplo, la piel del rostro, los labios, el cuello, el pecho, la espalda, los brazos, las axilas, las manos, los pies y/o las piernas. Preferentemente, el extracto es un extracto no polar y/o lipófilo de *Malva neglecta*. El extracto de *Malva neglecta* se aplica, preferentemente, en una cantidad efectiva que produce la mejoría deseada en la apariencia de al menos un signo de envejecimiento de la piel.

La presente invención comprende, además, un método para aclarar la piel al aplicar en la piel que requiere un tratamiento de aclaramiento un extracto de *Malva neglecta*, particularmente, un extracto de las partes aéreas y/o raíces de *Malva neglecta*. El método comprende, por ejemplo, aplicar

5 tópicamente una composición de la presente invención que comprende un extracto de *Malva neglecta*, particularmente, un extracto de las partes aéreas y/o raíces de *Malva neglecta* en la piel que requiere un tratamiento de aclaramiento.

Dicha aplicación tópica se puede realizar en la piel de cualquier parte del cuerpo que necesita tratamiento, por ejemplo, la piel del rostro, los labios, el cuello, el

10 pecho, la espalda, los brazos, las axilas, las manos, los pies y/o las piernas.

Preferentemente, el extracto es un extracto no polar y/o lipófilo de *Malva neglecta*. El extracto de *Malva neglecta* se aplica, preferentemente, en una cantidad efectiva que produce el aclaramiento de la piel deseado.

Se puede usar cualquier método adecuado para aplicar la

15 composición en la piel que necesita de ella. Por ejemplo, la composición se puede aplicar directamente desde un envase en la piel que necesita de ella, con la mano en la piel que necesita de ella o se puede transferir desde un sustrato tal como un paño o mascarilla o una combinación de dos o más de estos. En otras

modalidades, la composición se puede aplicar por medio de un gotero, tubo, rodillo, aerosol y parche o añadirse en un baño o de cualquier otra manera en el agua que se aplicará en la piel, y similares. La composición se puede aplicar en una gran variedad de maneras/formas que incluyen, pero no se limitan a, una crema para aplicar y no enjuagar, mascarilla y/o suero.

En ciertas modalidades preferidas, los métodos de la presente invención comprenden aplicar en la piel al menos dos composiciones o productos diferentes que comprenden un extracto de *Malva neglecta*. Por ejemplo, los métodos pueden comprender aplicar una primera composición que comprende extracto de *Malva neglecta* en la piel que requiere mejorar la eficacia de barrera de

la piel y humectación y, después, aplicar una segunda composición que comprende extracto de *Malva neglecta* que es diferente a la primera composición en la piel que requiere tratamiento. En algunas modalidades preferidas, la primera y la segunda composición se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en lociones, limpiadores, mascarillas, paños, cremas, sueros, geles, y similares. En algunas modalidades preferidas, al menos la primera o la segunda composición es un limpiador, loción, crema, esencia o suero y la otra es una mascarilla facial o paño. En otras modalidades preferidas, al menos la primera o la segunda composición es un limpiador y la otra es una loción o crema.

EJEMPLOS

Los siguientes métodos de prueba se usaron en los ejemplos.

Ensayo 1. Ensayo de transactivación de PPAR δ

Las muestras de control de HEK293 transfectadas con el dominio de unión a ligandos del receptor delta humano activado por proliferadores de peroxisoma (hPPAR δ) se prepararon y recolectaron tal como se indica más abajo, pero sin añadir extracto. Cuando se realizó el tratamiento, se midió la transactivación de hPPAR δ . Las células se lisaron y se midió la luminiscencia de la señal de luciferasa. Se determinó la potencia de los extractos por medio de la comparación del aumento en veces obtenido por los extractos en función del control tratado con vehículo.

Específicamente, el plásmido que contenía el dominio de unión a ligandos (LBD) humano PPAR δ fusionado con el dominio de unión al ADN Gal4 de levadura y los vectores de luciferasa Gal4 fueron suministrados por Janssen Research & Development, LLC. Las células HEK239 humanas se cultivaron en DMEM+FBS al 10 % + glutamina al 1 % + piruvato de Na al 1 % a una preconfluencia de aproximadamente 70 % en matraces T75. Las células se transfectaron transitoriamente con dos plásmidos (relación 1:1) con el uso del reactivo Lipofectamin

2000 (Life Technologies, Grand Island, NY) en un matraz T75. El protocolo de transfección para un matraz T75 incluyó tratar las células con 1) 10 µg de ADN (5 µg de cada vector) + 1,25 ml de OptiMEM; 2) 25 µl de lipofectamina + 1,25 ml de OptiMEM; 3) incubar por 5 min; 4) mezclar todo junto; 5) incubar por 20 min; y 6) añadir en 10 ml de medio de cultivo sin P/S. Después de la transfección por 20-24 h el medio se eliminó y las células se recolectaron y contaron. El tratamiento del compuesto se preparó en medio de cultivo sin rojo de fenol con una concentración de DMSO final del 0,1 % (vehículo) y, después, se añadió en las placas de 96 pocillos designadas. En cada pocillo se agregó 40.000 células en 100 µl adicionales de medio de crecimiento libre de rojo de fenol. El volumen final para cada reacción fue de 200 µl. Después del tratamiento por 20-24 h, se eliminó el medio y se mantuvo para el ensayo de LDH. En cada pocillo se agregó 25 µl de regulador de lisis 1xPLB y se incubaron durante 10 min con agitación moderada. Se agregó 100 µl de regulador de detección de luciferasa (sistema de ensayo de luciferasa Promega catálogo núm. E1501) para determinar la actividad de luciferasa.

Ensayo 2. Ensayo de transactivación de PPARα

La actividad de transactivación de hPPARα se midió por medio del ensayo de luciferasa con el uso del kit de ensayo de hPPARα (cat. núm. IB00111) de INDIGO biosciences (State College, PA) y se siguieron las instrucciones del fabricante para el ensayo. Es decir, se prepararon materiales de prueba en la serie de dilución adecuada del agonista de referencia concentrado 2x (GW590735) y una serie de dilución adecuada de materiales de prueba concentrados 2x para ensayarse en el medio de análisis de los compuestos (suministrado en el kit). Se añadió 10 ml de medio de recuperación celular (suministrado en el kit) al gránulo celular congelado (células hPPARα) y se descongeló a baño maría. Se colocó 100 µl de células de hPPARα y materiales de prueba preparados en cada pocillo de la placa de ensayo de 96 pocillos (el volumen final fue de 200 µl por pocillo). Después de la

incubación durante la noche, se eliminó el medio de tratamiento y se agregó 100 µl de reactivo de detección de luciferasa (LDR, suministrado) por pocillo. La intensidad de emisión de luz de cada pocillo de muestra se cuantificó con el uso de un luminómetro de lectura de placas (SpectraMax).

5

Ensayo 3. Expresión génica

Se aisló muestras a partir de queratinocitos humanos primarios y equivalentes de piel que se habían tratado con extractos disueltos en DMSO o DMSO sin extractos (como control) por 24 horas con el uso de un kit Qiagen RNeasy con digestión de ADNasa I (cat. núm. 79254) (Valencia, CA). Se realizó la transcripción inversa con el uso de un kit de ADNc de alta capacidad (Life technologies, cat núm. 4368814). Se usó 40 a 60 ng de muestras de ADNc para la reacción QPCR. Se adquirió el ensayo de expresión génica Taqman de Life Technologies (Grand Island, NY). La reacción de QPCR se realizó con el uso de un amplificador rápido ABI 7500. Los iniciadores de PCR que se usaron se indican en la Tabla 1. Todos los datos de expresión génica se normalizaron en función de genes de referencia, polipéptido A de la polimerasa (ARN) II (POLR2A) y/o proteína ribosómica, grande, PO (RPLPO). La expresión génica relativa se calculó por el método CT comparativo.

20 **La involucrina** es una proteína de epidermis humana codificada por el gen *IVL* y contribuye a la formación del recubrimiento celular que protege los corneocitos en la piel.

La transglutaminasa cataliza la formación de enlaces entre un grupo de amina libre y el grupo de gamma-carboxamida de glutamina que exhibe una alta resistencia a la degradación proteolítica y mejora la barrera natural de la piel.

La esfingomielina fosfodiesterasa 3 es una enzima que en humanos está codificada por el gen *SMPD3* y está implicada en la síntesis de ceramidas.

La acuaporina (AQP3) es un canal de agua y glicerol que desempeña una
5 función esencial en la hidratación de la piel.

HBEGF es el factor de crecimiento predominante en la epitelización que se requiere para la cicatrización cutánea. Los efectos mitogénicos y migratorios de HB-EGF en queratinocitos y fibroblastos promueven la reparación dérmica y la angiogénesis
10 necesaria para la cicatrización y es un componente principal de fluidos de lesiones. HB-EGF muestra una especificidad de células objetivo durante las etapas prematuras de cicatrización que se liberan por medio de macrófagos, monocitos y queratinocitos. La unión en la superficie celular de HB-EGF a proteoglucanos de sulfato de heparano mejora las capacidades que promueven mitógeno lo que incrementa la velocidad de
15 cicatrización de la piel, reduce los tiempos de cicatrización de injertos de piel humana y promueve una cicatrización rápida de úlceras, quemaduras y lesiones epidérmicas de grosor parcial.

Tabla 1. Iniciadores de PCR

Life Technologies (Applied Biosystems)	
Símbolo del gen	Número de catálogo
ANGPTL4	Hs01101127_m1
PLIN2	Hs00912671_m1
PPARδ	Hs04187066_g1
PPARα	Hs00947539_m1
IVL (involucrina)	Hs00846307_s1
TGM1	Hs01070310_m1
SMPD3	Hs00920354_m1
GBA	Hs00986836_g1
SPTLC2	Hs00191585_m1
ABCA12	Hs00917552_m1
ELOVL4	Hs00224122_m1
UGCG	Hs00234293_m1
CERS3	Hs00698859_m1
POLR2A	Hs00172187_m1
CLDN7	Hs00600772_m1
AQP3	Hs01105469_g1
HBEGF	Hs00181813_m1

Ensayo 4. Secreción de ácido hialurónico (HA)

Los fibroblastos dérmicos humanos se mantuvieron en un matraz en medio de cultivo que consistió en DMEM más suero fetal bovino al 10 %, 50 unidades/ml de penicilina y 50 µg/ml de estreptomicina. Las células se sembraron a 10.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos. Después de 24 horas de incubación, las células se trataron con artículos de prueba disueltos en DMSO o DMSO sin extractos (como control) preparados en DMEM+FBS al 2 %. El medio de cultivo se recolectó 48 horas después del tratamiento y se midió para determinar la secreción de HA (ácido hialurónico) con el uso de un kit ELISA (Echelon, cat. núm. K-1200) según el protocolo del fabricante. Para evaluar la actividad se midió la

probabilidad colorimétrica a 405 nm y los resultados se expresaron como un cambio en veces con respecto a los controles no tratados.

Ensayo 5. Expresión génica de la matriz extracelular

5 Los cambios en la transcripción de genes de la matriz extracelular se midieron por medio de ensayos de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR). Los fibroblastos dérmicos y equivalentes de piel epidérmicos se trataron con extractos disueltos en DMSO o con DMSO solo (como control) en medio preparado por 24 horas antes de la extracción de ARNm. El ARNm de fibroblastos dérmicos humanos primarios y equivalentes de piel epidérmica (MatTak, Epi-200) se aislaron con el uso del kit RNeasy Mini (250), (Qiagen catálogo núm. 74106). El ARNm se procesó por transcripción inversa a ADN complementario (ADNc) con el uso de SuperScript III First Stand, (Invitrogen, catálogo núm. 18080-400). El análisis de qPCR se realizó con el uso de la mezcla Power SYBR Green PCR Master Mix, (Applied Biosystems catálogo núm. 4367659), y se ejecutó en un sistema de PCR 7500 Real Time PCR (Applied Biosystems) con el uso de las siguientes condiciones: 95 °C por 15 segundos, 60 °C por 1 minuto con 40 ciclos.

Los iniciadores de los genes objetivo se indican en la Tabla 2 incluida más abajo. La potencia de los compuestos de prueba se determinó por medio de la comparación del cambio en veces alcanzado por los compuestos de prueba con respecto al control.

Tabla 2. Iniciadores para ensayos de PCR

Gen	Símbolo del gen	SABiosciences/ QIAGEN catálogo número
Colágeno VII	COL7A1	PPH01968A
Elastina	ELN	PPH06895F-200
Hialuronano sintasa 3	HAS3	PPH10335E

45

Ensayo 6. Determinación del perfil de ceramidas por medio de cromatografía de capa fina de alta resolución

Extracción y condensación de la muestra

Se homogeneizó equivalentes de piel o células $0,5-1 \times 10^6$ con 2 ml de
5 cloroformo:metanol (2:1) y se transfirieron a un frasco que contenía 1 ml de
solución salina regulada con fosfato. El homogeneizador se enjuagó con 2
porciones de 2 ml de cloroformo:metanol (2:1) y los enjuagues se añadieron al
frasco que contenía el extracto y el PBS. La mezcla se procesó en vórtice y se
esperó para que las fases se separaran. La fase orgánica se evaporó hasta
10 secarse bajo vacío. El residuo de la muestra se disolvió en 200 μ l de
cloroformo:metanol (2:1)

Cromatografía de capa fina de alta resolución

El residuo se disolvió en 200 μ l de cloroformo:metanol (2:1). Se aplicó veinte
15 microlitros y 40 μ l de solución de muestra en la placa de HPTLC (Whatman Partisil)
con el uso de un muestreador CAMAG Automatic TLC Sampler 4 y se separó con
el uso del siguiente sistema de desarrollo secuencial: (1) diclorometano:acetato de
etilo:acetona (80:16:4), (2) cloroformo:metanol:acetona (76:16:8) y (3)
hexano:cloroformo:ácido acético:acetona:metanol (6:80:0,1:10:4). Las placas se
20 mancharon con acetato de cobre al 3 % en ácido fosfórico al 8 % y se quemaron a
160 °C.

Cuantificación

Las muestras se colocaron paralelas para realizar correcciones de posición y se
25 compararon con un extracto en blanco preparado de manera similar (tira de cinta
sin exposición a los lípidos de la piel). La cuantificación se realizó en función de
cantidades conocidas de estándar Ceramida III (Cosmoferm) por densitometría
(CAMAG).

Ensayo 7. Ensayos de pigmentación

Ensayos de melanina en la línea celular B16-F10: Las células murinas B16-F10 se sembraron en una placa de 24 pocillos y se dejó que se pegaran durante la noche.

- 5 Después, las células se expusieron a 20 mJ de UVB de un simulador solar (Oriel instruments). Después de la exposición a SSR, las células se trataron con una concentración diferente del extracto disuelto en DMSO al 0,1 %. Además, el DMSO (0,1 %) se incluyó como un control de vehículo. Las células se extrajeron después de 48 horas de tratamiento, se lisaron en regulador RIPA y se recolectaron en un tubo de
- 10 ensayo de 1,5 ml. La extracción se centrifugó a 14000 rpm durante 10 min. Los comprimidos celulares se disolvieron en NaOH 1 N, se incubaron a 60 °C durante 1 hora y se usaron para calcular la concentración de melanina, determinada por espectrofotometría (Versa max, Molecular devices) a 470 nm. La concentración de melanina se normalizó hasta la concentración proteica por medio de un ensayo de
- 15 ácido bicínico (BCA).

- Ensayos de melanina en modelo 3D equivalente a piel: Los modelos epidérmicos pigmentados (MelanoDerm™) de MatTek Corporation (Ashland, MA), con melanocitos derivados de donante negro, se mantuvieron en medio EPI-100-LLMM de conformidad con el protocolo del fabricante. Los equivalentes se
- 20 trataron tópicamente con vehículo (etanol al 70 %/propilenglicol al 30 %) o 2,5 %, 1,25 % & 0,625 % de extracto de *Malva neglecta* una vez diariamente durante 5 días, por duplicado. En el día 9, los tejidos se evaluaron por medición de la claridad de la piel (valor C) con el uso de un espectrofotómetro (Konica Minolta CM-2600d) & 3).

25

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación y eficacia de extractos de *Malva neglecta*.

Ejemplo 1. Preparación de extracto de *Malva neglecta* de las partes aéreas (E1)

Las plantas de *Malva neglecta* se recolectaron en medios silvestres en Nueva York. La identificación de las especies se basó en las características morfológicas integrales [Gleason & Cronquist, *Manual of Vascular Plants*; D Van Nostrand Company, NY: págs. 462-463]. Las plantas se limpiaron para eliminar la suciedad y los detritos y se separaron en partes aéreas y raíces. Aproximadamente 80 g de material fresco de plantas aéreas se homogeneizaron en un mezclador con 200 ml de metanol acuoso al 80 %; la suspensión se mantuvo en movimiento constante durante 24 horas. Después, la suspensión resultante se filtró y se secó bajo presión baja con el uso de un evaporador rotatorio a una temperatura máxima de 40 °C. Después de la filtración, la materia prima restante se extrajo nuevamente como se describió anteriormente. La masa seca combinada a partir de ambas extracciones se designó como extracto crudo, aproximadamente 2,1 g, para un rendimiento de 6,6 %. El extracto crudo se suspendió nuevamente en 100 ml de agua y se sometió a distribución de solvente líquido-líquido en un embudo separador con el uso de tres partes iguales de hexano. Las tres partes de hexano se combinaron y se secaron bajo presión baja con el uso de un evaporador rotatorio a una temperatura máxima de 40 °C para lograr una masa total de aproximadamente 200 mg (E1) para un rendimiento de 0,6 %.

Ejemplo 2. Preparación de extractos de *Malva neglecta* de las partes aéreas (E2 y E3)

La planta de *Malva neglecta* se recolectó y se extrajo como se describió en el Ejemplo 1 para obtener el extracto crudo. El extracto crudo se suspendió nuevamente en 100 ml de agua y se sometió a distribución de solvente líquido-líquido en un embudo separador con el uso de tres partes iguales de hexano seguido por tres partes iguales de acetato de etilo.

Las tres partes de acetato de etilo se combinaron y se secaron bajo presión baja con el uso de un evaporador rotatorio a una temperatura máxima de 40 °C para lograr una masa total de aproximadamente 73 mg (E2), para un rendimiento de 0,2 %. La fase de agua restante se secó bajo presión baja con el uso de un evaporador rotatorio a una temperatura máxima de 40 °C para lograr una masa total de aproximadamente 1,8 g (E3), para un rendimiento de 5,6 %.

Ejemplo 3. Preparación de extracto de *Malva neglecta* a partir de raíces (E4)

Las plantas de *Malva neglecta* se recolectaron en medios silvestres en Nueva York. La identificación de las especies se basó en las características morfológicas integrales [Gleason & Cronquist, *Manual of Vascular Plants*; D Van Nostrand Company, NY: págs. 462-463]. Las plantas se limpiaron para eliminar la suciedad y los detritos y se separaron en partes aéreas y raíces. Aproximadamente 30 g del material de raíces fresco se homogeneizó en un mezclador con 100 ml de metanol acuoso al 80 %; la suspensión se mantuvo en movimiento constante durante 24 horas. Después, la suspensión resultante se filtró y se secó bajo presión baja con el uso de un evaporador rotatorio a una temperatura máxima de 40 °C. El material de plantas restante se suspendió nuevamente en 100 ml de metanol acuoso al 80 % y se mantuvo en movimiento constante una segunda vez. Después de 24 horas, la suspensión se filtró y secó a presión baja con el uso de un evaporador rotatorio a una temperatura máxima de 40 °C. La masa seca combinada a partir de ambas extracciones se designó como extracto crudo, aproximadamente 3,3 g, para un rendimiento de 4,1 %. El extracto crudo se suspendió nuevamente en 100 ml de agua y se sometió a distribución de solvente líquido-líquido en un embudo separador con el uso de tres partes iguales de hexano. Las tres porciones de hexano se combinaron y se secaron bajo presión baja con el uso de un evaporador rotatorio a una temperatura máxima de 40 °C para lograr una masa total de aproximadamente 200 mg (E4), para un rendimiento de 0,3 %.

Ejemplo 4. Preparación de extractos de *Malva neglecta* a partir de raíces (E5 y E6)

La planta de *Malva neglecta* se recolectó y se extrajo como se describió en el Ejemplo 3 para obtener el extracto crudo. El extracto crudo se suspendió nuevamente en 100 ml de agua y se sometió a distribución de solvente líquido-líquido en un embudo separador con el uso de tres partes iguales de hexano seguido por tres partes iguales de acetato de etilo.

Las tres partes de acetato de etilo se combinaron y se secaron bajo presión baja con el uso de un evaporador rotatorio a una temperatura máxima de 40 °C para lograr una masa total de aproximadamente 200 mg (E5), para un rendimiento de 0,3 %. La fase de agua restante se secó bajo presión baja con el uso de un evaporador rotatorio a una temperatura máxima de 40 °C para lograr una masa total de aproximadamente 3,0 g (E6), para un rendimiento de 3,8 %.

Ejemplo 5. Preparación de extracto de *Malva moschata* a partir de partes aéreas

(E7)

Las plantas de *Malva moschata* se recolectaron en medios silvestres en New Jersey. La identificación de las especies se basó en las características morfológicas integrales [Gleason & Cronquist, *Manual of Vascular Plants*; D Van Nostrand Company, NY: págs. 462-463]. Aproximadamente 100 g de material fresco de plantas enteras se homogeneizó en un mezclador con 200 ml de metanol acuoso al 80 %; la suspensión se mantuvo en movimiento constante durante 24 horas. Después, la suspensión resultante se filtró y se secó bajo presión baja con el uso de un evaporador rotatorio a una temperatura máxima de 40 °C. El material de plantas restante se suspendió nuevamente en 200 ml de metanol acuoso al 80 % y se mantuvo en movimiento constante. Después de 24 horas, la suspensión se filtró y secó a presión baja con el uso de un evaporador rotatorio a una temperatura máxima de 40 °C. La masa seca combinada a partir de ambas extracciones se designó como extracto crudo, aproximadamente 5 g,

para un rendimiento de 5 %. El extracto crudo se suspendió nuevamente en 100 ml de agua y se sometió a distribución de solvente líquido-líquido en un embudo separador con el uso de tres partes iguales de hexano. Las tres partes de hexano se combinaron y se secaron bajo presión baja con el uso de un evaporador rotatorio a una temperatura máxima de 40 °C para lograr una masa total de aproximadamente 714 mg (E7), para un rendimiento de 0,7 %.

Ejemplo 6. Preparación de extracto de *Malva moschata* a partir de partes aéreas (E8 y E9)

10 La planta de *Malva moschata* se recolectó y se extrajo como se describe en el Ejemplo 5 para obtener el extracto crudo.

El extracto crudo se suspendió nuevamente en 100 ml de agua y se sometió a distribución de solvente líquido-líquido en un embudo separador con el uso de tres partes iguales de hexano, seguido por tres partes iguales de acetato de etilo.

15 Las tres partes de acetato de etilo se combinaron y se secaron bajo presión baja con el uso de un evaporador rotatorio a una temperatura máxima de 40 °C para lograr una masa total de aproximadamente 254 mg (E8), para un rendimiento de 0,3 %. La fase de agua restante se secó bajo presión baja con el uso de un evaporador rotatorio a una temperatura máxima de 40 °C para lograr una masa
20 total de aproximadamente 4 g (E9), para un rendimiento de 4 %.

Ejemplo 7.

Las muestras de extractos de *Malva neglecta* E1 a E6 se compararon para la transactivación de hPPAR δ con el uso del método del ensayo 1.

25 Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Activación de PPARδ con respecto al vehículo de control

Ident. de la muestra	Parte de la planta	Medio de extracción	Concentración	Ensayo de transactivación de PPARδ	
				Multiplicación de la inducción	Desviación estándar
E1	Aérea	HEXANO	1 ppm	1,51	0,11
E1			5 ppm	1,86	0,10
E1			25 ppm	4,41	0,21
E1			50 ppm	5,13	0,59
E4	Raíz	HEXANO	1 ppm	1,54	0,15
E4			5 ppm	1,63	0,05
E4			25 ppm	3,44	0,16
E4			50 ppm	4,07	0,04
E2	Aérea	Acetato de etilo	1 ppm	1,13	0,24
E2			5 ppm	1,16	0,15
E2			25 ppm	1,82	0,11
E2			50 ppm	2,11	0,11
E6	Raíz	Agua	1 ppm	1,34	0,05
E6			5 ppm	1,05	0,32
E6			25 ppm	1,35	0,04
E6			50 ppm	1,45	0,09
E3	Aérea	Agua	1 ppm	1,30	0,11
E3			5 ppm	1,28	0,03
E3			25 ppm	1,29	0,11
E3			50 ppm	1,33	0,06
E5	Raíz	Acetato de etilo	1 ppm	0,97	0,06
E5			5 ppm	0,98	0,04
E5			25 ppm	1,04	0,09
E5			50 ppm	1,07	0,09

Se esperaría que la activación de extractos de *Malva neglecta* de PPAR incrementen la expresión de proteínas que ayudan a fortalecer la barrera de la piel.

Ejemplo 8.

Las muestras de extractos de *Malva neglecta* con activación de PPARδ significativa sobre el control (E1, E2 y E4) se compararon para la transactivación

de PPARα con el uso del método del ensayo 2. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Todos los extractos con activación de PPARδ significativa han demostrado, además, una activación de PPARδ significativa. Además, E1 mostró la máxima activación de ambas formas del receptor PPAR.

Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Activación de PPARα con respecto al vehículo de control

Muestra evaluada	Parte de la planta	Fracción	Concentración	Ensayo de transactivación de PPARα	
				Multiplicación de la inducción	Desviación estándar
E1	Aérea	HEXANO	1 ppm	1,33	0,12
E1			5 ppm	2,47	0,04
E1			25 ppm	3,78	0,03
E1			50 ppm	2,19	0,30
E4	Raíz	HEXANO	1 ppm	0,86	0,10
E4			5 ppm	1,36	0,15
E4			25 ppm	2,47	0,26
E4			50 ppm	1,87	0,15
E2	Aérea	Acetato de etilo	1 ppm	1,06	0,08
E2			5 ppm	1,60	0,01
E2			25 ppm	2,71	0,11
E2			50 ppm	2,80	0,44

Ejemplo 9. Transcripción de genes de síntesis de ceramida, marcadores de diferenciación y genes objetivo de PPAR

Los extractos E1 y E7 preparados del mismo modo a partir de dos especies diferentes de *Malva* (*Malva neglecta* y *Malva moschata*, respectivamente) se evaluaron para detectar incrementos en la transcripción de genes de síntesis de ceramida, marcadores de diferenciación y genes objetivo de PPAR de conformidad

con el método del ensayo 3 descrito anteriormente y los resultados se proporcionan en las Tablas 5-8 a continuación.

Tabla 5. Resultados para experimentos de PCR con el uso del cultivo celular de queratinocitos humanos que muestran los resultados para los genes objetivo PPAR PPARα/δ y PPAR.

Artículo de prueba	Concentración (µg/ml)	ANGPTL4	PLIN2	PPARδ	PPARα
		Multiplicación del cambio	Multiplicación del cambio	Multiplicación del cambio	Multiplicación del cambio
Control	VEH (DMSO al 0,5 %)	1,0	1,0	1,0	1,0
E1	25	7,9	13,3	6,5	2,3
E7	25	3,4	4,5	2,2	2,1

Tabla 6. Resultados para experimentos de PCR con el uso de cultivo celular de queratinocitos humanos que muestran los resultados para marcadores de diferenciación celular.

Artículo de prueba	Concentración (µg/ml)	INV	TGM1
		Multiplicación del cambio	Multiplicación del cambio
Control	VEH (DMSO al 0,5 %)	1,0	1,0
E1	25	4,1	2,2
E7	25	3,1	1,6

SS

Tabla 7. Resultados para experimentos de PCR con el uso de cultivo celular de queratinocitos humanos que muestran los resultados para la síntesis de ceramida y genes de transporte.

Artículo de prueba	Concentración (µg/ml)	SMPD3	GBA	SPTLC2	ABCA12	ELOVL4	UGCG	CERS3
		Multiplicación del cambio	Multiplicación del cambio	Multiplicación del cambio	Multiplicación del cambio	Multiplicación del cambio	Multiplicación del cambio	Multiplicación del cambio
Control	VEH (DMSO al 0,5 %)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
E1	25	9,1	3,1	1,3	4,2	5,7	7,0	3,9
E7	25	5,1	1,9	1,3	1,7	3,3	2,8	1,6

Tabla 8. Resultados de experimentos de PCR con el uso de equivalentes de piel epidérmica

Extracción	Concentración (mg/ml)	ANGPTL4	UGCG	Involucrina	SMPD3	CLDN7	AQP3	HBEGF
		Multiplicación del cambio	Multiplicación del cambio	Multiplicación del cambio	Multiplicación del cambio	Multiplicación del cambio	Multiplicación del cambio	Multiplicación del cambio
Vehículo	DMSO al 0,1 %	1	1	1	1	1	1	1
E1	50	3,6	1,9	2,2	2,4	3,9	9,3	13,8
E7	50	1,8	1,5	1,7	1,9	1,7	3,5	6,5

SS

Todos los datos de la Tabla 5-8 para E1 que indican expresiones génicas principalmente superiores a las expresiones génicas para E7 que implican una eficacia de E1 (extracto de *Malva neglecta*) superior a E7 (extracto de *Malva moschata*).

- 5 Con el incremento de la expresión de genes involucrados para producir lípidos de la piel y mejorar la diferenciación de la piel, se esperaría que los extractos de *Malva neglecta* ayuden a fortalecer la barrera de la piel.

Ejemplo 10. Determinación de ceramidas en queratinocitos primarios humanos

- 10 El Extracto E1 se probó para determinar los niveles de ceramida con el uso del método del Ensayo 6 descrito anteriormente. Los resultados se presentan en la Tabla 9 más abajo.

Tabla 9. Resultados para producción de ceramida en un modelo de cultivo celular de queratinocitos

Extracción	Concentración (µg/ml)	Porcentaje de control
Vehículo	DMSO al 0,1 %	100
E1	25	124

- Los Ejemplos 9 y 10 anteriores demuestran la capacidad de los extractos no polares de *Malva neglecta* (E1) para inducir la expresión de genes de síntesis y transporte de ceramidas, así como para incrementar funcionalmente la producción endógena de ceramidas. Además, hay un incremento en la transcripción de genes relacionados con la diferenciación de la piel. Las ceramidas son componentes de lípidos de la piel que son una parte importante de la capa externa de la piel y, por lo tanto, importante para proteger la función de barrera de la piel. Colectivamente, estos cambios indican que el extracto no polar de *Malva neglecta* (E1) tiene la capacidad de inducir cambios fisiológicos que afectan, positivamente, la función de barrera de la piel y mejoran la

humectación y apariencia de la piel seca que incluye reducir la apariencia de escamas de la piel. Los extractos no polares de *Malva moschata* (E7) no mostraron el mismo grado de incrementos de expresión génica, lo que demuestra que estos efectos son superiores en el caso de *Malva neglecta*.

- 5 Con el incremento de la producción de ceramidas, se esperaría que los extractos de *Malva neglecta* ayuden a fortalecer la barrera de la piel.

Ejemplo 11. Transcripción de genes de la matriz extracelular

Los Extractos E1 – E9 se evaluaron para determinar los cambios en la transcripción de genes de la matriz extracelular de conformidad con el método del ensayo 5 anteriormente descrito. Los resultados se proporcionan en las Tablas 10 y 11 a continuación.

Tabla 10. Resultados del análisis de PCR de cultivo celular de queratinocitos primarios humanos

Artículo de prueba	Concentración (µg/ml)	Colágeno 7	HAS3
		Multiplicación del cambio	Multiplicación del cambio
Control del vehículo	DMSO al 0,5 %	1	1
E1	5	1,5	1,715
E1	25	2,63	4,035
E7	5	1,42	1,065
E7	25	1,525	3,655

57

Tabla 11. Resultados del análisis por PCR de equivalentes de piel epidérmica

Artículo de prueba	Concentración	Col7A1	Elastina	HAS3
		Multiplicación del cambio	Multiplicación del cambio	Multiplicación del cambio
Control del vehículo	No tratado	1,00	1,00	1,00
E7	5 %	0,96	0,21	1,13
E8	5 %	1,53	0,95	1,07
E9	5 %	0,39	0,48	0,53
E4	5 %	7,86	39,27	12,75
E5	5 %	1,34	1,83	1,28
E6	5 %	0,86	2,37	1,20
E3	5 %	0,53	1,06	0,80
E2	5 %	1,00	0,25	0,67
E1	5 %	3,66	15,74	7,06

Ejemplo 12. Secreción de ácido hialurónico (HA)

Los extractos E1 se evaluaron para detectar la secreción de ácido hialurónico con el uso del método del ensayo 4 descrito anteriormente. Los resultados se presentan en la

Tabla 12 más abajo.

Tabla 12. Aumento en la secreción de ácido hialurónico

Artículo de prueba	Concentración (µg/ml)	Secreción de HA
		Multiplicación del cambio
Control del vehículo (DMSO al 0,05 %)	-	1
E1	5	1,5
E1	10	1,43
E1	25	1,66
TGF-b, 20 ng/ml (control positivo)		2,54

Los Ejemplos 11 y 12 anteriores demuestran la capacidad de los extractos de *Malva neglecta* (E1 y E4) para inducir la expresión de genes de la matriz extracelular. Ninguno de los extractos de *Malva moschata* (E7-E9) evaluados demostró una inducción significativa de los mismos genes. Estos resultados demuestran una capacidad de *Malva neglecta*, pero no *Malva moschata*, para inducir beneficios biológicos superiores previstos para mejorar la apariencia de las arrugas de la piel, líneas finas, piel caída o laxa y piel envejecida.

Particularmente, el colágeno, la elastina y el ácido hialurónico son componentes

58

importantes de la matriz extracelular de la piel que dan a la piel elasticidad y resistencia. La cantidad de estas moléculas en la piel reduce con la edad, y se esperaría un incremento para mejorar la apariencia de arrugas de la piel, líneas finas, piel caída o laxa y piel envejecida. El extracto de *Malva neglecta* (E1 y E4) mejoró la expresión de los genes de la matriz extracelular relacionados a la producción de estas moléculas y los datos de ELISA de HA mostraron que el extracto de *Malva neglecta* (E1) mejoró la secreción de HA en un cultivo celular de fibroblastos dérmicos humanos.

Con el incremento de la expresión de genes de la matriz extracelular en la piel, se esperaría que los extractos de *Malva neglecta* ayuden a fortalecer la función de soporte de la piel para mejorar la apariencia de uno o más signos de envejecimiento en la piel.

Ejemplo 13. Inhibición de melanogénesis con extracto de *Malva neglecta* (E1)

El extracto E1 se evaluó para determinar los cambios en la producción de melanina (melanogénesis) con el uso del método del ensayo 7 descrito anteriormente. Los resultados se proporcionan en las Tablas 13 y 14 a continuación.

Tabla 13. Resultados para producción de melanina en la línea celular B16

Tratamiento	Concentración	OD/proteína	% de reducción como control
No tratado	Vehículo	3,55	0
E1	25 ug/ml	1,69	47,68
E1	10 ug/ml	2,66	63,77
E1	5 ug/ml	2,76	77,91
E1	1 ug/ml	3,28	92,43

El tratamiento con extracto de *Malva neglecta* (E1) redujo la producción de melanina en el modelo de células melanocitos B16 murinos, lo que indica que el extracto puede usarse para impartir un tono uniforme e inhibir la pigmentación en la piel que requiere aclaramiento.

5

Ejemplo 12. Secreción de ácido hialurónico (HA)

Los extractos E1 se evaluaron para detectar la secreción de ácido hialurónico con el uso del método del ensayo 4 descrito anteriormente. Los resultados se presentan en la Tabla 12 más abajo.

10

Tabla 12. Aumento en la secreción de ácido hialurónico

Artículo de prueba	Concentración (µg/ml)	Secreción de HA
		Multiplicación del cambio
Control del vehículo (DMSO al 0,05 %)	-	1
E1	5	1,5
E1	10	1,43
E1	25	1,66
TGF-β, 20 ng/ml (control positivo)		2,54

15

Los Ejemplos 11 y 12 anteriores demuestran la capacidad de los extractos de *Malva neglecta* (E1 y E4) para inducir la expresión de genes de la matriz extracelular.

20

Ninguno de los extractos de *Malva moschata* (E7-E9) evaluados demostró una inducción significativa de los mismos genes. Estos resultados demuestran una capacidad de *Malva neglecta*, pero no *Malva moschata*, para inducir beneficios biológicos superiores previstos para mejorar la apariencia de las arrugas de la piel, líneas finas, piel caída o laxa y piel envejecida. Particularmente, el colágeno, la elastina y el ácido hialurónico son componentes importantes de la matriz extracelular de la piel que dan a la piel elasticidad y resistencia. La cantidad de estas moléculas en la piel reduce con la edad, y se esperaría un incremento para mejorar la apariencia de arrugas de la piel, líneas finas, piel caída o laxa y piel

25

60

envejecida. El extracto de *Malva neglecta* (E1 y E4) mejoró la expresión de los genes de la matriz extracelular relacionados a la producción de estas moléculas y los datos de ELISA de HA mostraron que el extracto de *Malva neglecta* (E1) mejoró la secreción de HA en un cultivo celular de fibroblastos dérmicos humanos.

Con el incremento de la expresión de genes de la matriz extracelular en la piel, se esperaría que los extractos de *Malva neglecta* ayuden a fortalecer la función de soporte de la piel para mejorar la apariencia de uno o más signos de envejecimiento en la piel.

Ejemplo 13. Inhibición de melanogénesis con extracto de *Malva neglecta* (E1)

El extracto E1 se evaluó para determinar los cambios en la producción de melanina (melanogénesis) con el uso del método del ensayo 7 descrito anteriormente. Los resultados se proporcionan en las Tablas 13 y 14 a continuación.

Tabla 13. Resultados para producción de melanina en la línea celular B16

Tratamiento	Concentración	OD/proteína	% de reducción como control
No tratado	Vehículo	3,55	0
E1	25 ug/ml	1,69	47,68
E1	10 ug/ml	2,66	63,77
E1	5 ug/ml	2,76	77,91
E1	1 ug/ml	3,28	92,43

El tratamiento con extracto de *Malva neglecta* (E1) redujo la producción de melanina en el modelo de células melanocitos B16 murinos, lo que indica que el extracto puede usarse para impartir un tono uniforme e inhibir la pigmentación en la piel que requiere aclaramiento.

Tabla 14. Resultados para la producción de melanina en el modelo 3D equivalente a piel

Tratamiento	Concentración	C (indicador de claridad de la piel)
Etanol al 70 %/propilenglicol al 30 %	Vehículo	39,79
E1	0,625 %	40,23
E2	1,25 %	41,17
E3	2,5 %	42,66

El tratamiento del modelo 3D equivalente a piel con extracto de *Malva neglecta* aumentó los valores C. Los valores C son directamente proporcionales al grado de claridad de la piel como se describe en otra sección de la presente especificación. Los valores C más altos después del tratamiento con E1 indicaron que podía usarse extracto para impartir un tono uniforme e inhibir la pigmentación de la piel.

Ejemplo 14. Composiciones que contienen extracto de *Malva neglecta*

A continuación, en las Tablas 15-18 se presenta el ejemplo de cuatro composiciones para el cuidado de la piel de conformidad con la presente invención junto con sus métodos de preparación.

Tabla 15.

Nombre Comercial	Nombre INCI	% en peso
Agua desionizada	Agua	70,64
Cloruro sódico	Cloruro sódico	0,01
Extracto de hierbas <i>Malva neglecta</i>	A cederse	1,00
Petrolato blanco	Vaselina	4,00
ISOFOL 28	Dodecilhexadecanol	2,50
DOW CORNING Q7-9120 (20 CS)	Dimeticona	1,25
KESSCO IPP	Palmitato de isopropilo	3,00
VARISOFT TA-100	Cloruro de diestearildimonio	5,00
Glicerina	Glicerina	12,00
Alcohol bencílico	Alcohol bencílico	0,60

La composición que se mostró anteriormente en la Tabla 15 se puede preparar de la siguiente manera: Se agrega agua en un recipiente del proceso. Se empieza el mezclado y se agrega sal y se mezcla hasta disolverla.

- 5 Se aplica calor y se continúa el mezclado hasta alcanzar 85 °C. Después, se agrega glicerina mientras se continúa el mezclado y la temperatura se mantiene a 85 °C. Se agrega Varisoft TA 100 como vaselina y Isofol 28, DC Q7-9120 20 cs., y palmitato de isopropilo. La composición se mezcla a 85 °C durante otros 10-15 minutos más. Después, la composición se retira del calor y se continúa
- 10 mezclando y se enfría. A 40 °C, se agrega alcohol bencílico, q.s. con agua y se continúa mezclando y se enfría hasta 30-35 °C. Después, la composición se vierte en el envase.

Tabla 16. Segundo ejemplo de la composición para el cuidado de la piel

15	Nombre Comercial	Nombre INCI	% en peso
	Agua desionizada	Agua	65,55
	Petrolato blanco	Vaselina	4,00
	ISOFOL 28	Dodecilhexadecanol	2,50
	DOW CORNING Q7-9120 (20 CS)	Dimeticona	1,25
	BHT	BHT	0,10
	KESSCO IPP	Palmitato de isopropilo	3,00
20	VARISOFT TA-100	Cloruro de diestearildimonio	5,00
	Extracto de hierbas <i>Malva neglecta</i>	A cederse	5,00
	Glicerina	Glicerina	12,00
	Retinol 10S	Aceite de <i>glicina de soya</i> (frijol de soya) y retinol	1,00
	Alcohol bencílico	Alcohol bencílico	0,60

- 25 La composición que se mostró anteriormente en la Tabla 16 se puede preparar de la siguiente manera: Se agrega agua en un recipiente del proceso y la temperatura se establece hasta 85 °C. Se empieza a mezclar y se agrega glicerina y se mezcla hasta disolverla. Se agrega Varisoft TA-100 y

petrolato e Isofol 28, DC Q7-9120 20 cs., y palmitato de isopropilo. La composición se mezcla a 85 °C durante otros 10-15 minutos más. Después, la composición se retira del calor y se agrega Retinol 10S y extracto de hierba *MALVA NEGLECTA* a la mezcla y se enfría. A 40 °C, se agrega alcohol bencílico, q.s. con agua y se continúa mezclando y se enfría hasta 30-35 °C. Después, la composición se vierte en el envase.

Tabla 17. Tercer ejemplo de una composición para el cuidado de la piel

Nombre Comercial	Nombre INCI	% en peso
Agua purificada	Agua desionizada	77,90
HYDROLITE 5	Pentilenglicol	5,00
Extracto de hierbas <i>Malva neglecta</i>	A cederse	0,1
NATRULON OSF	Carthamus Tinctorius Oleosome	10,00
FINSOLV TN	Alquilbenzoato de C ₁₂₋₁₅	4,00
ARISTOFLEX AVC	Copolímero de aciloildimetiltaurato de amonio/VP	2,00
Extracto de <i>Tanacetum parthenium</i>	Jugo de hoja/flor/tallo de <i>Chrysanthemum Parthenium</i> (tanaceto)	1,00

La composición que se mostró anteriormente en la Tabla 17 se puede preparar de la siguiente manera: El extracto de hierba *MALVA NEGLECTA* se pesa y se disuelve en HYDROLITE 5 y se agregó agua desionizada para formar la fase A. Se mezcló oleosomas y Finsolv TN para formar la fase B. La fase B se agrega a la fase A muy lentamente al mezclar continuamente. El mezclado se continuó durante 15 minutos hasta formar una emulsión uniforme. Se agrega ARISTOFLEX a la emulsión mientras se mezcla continuamente a velocidad alta para obtener una formulación densa, uniforme y homogénea.

Se puede preparar una composición de la invención mediante la mezcla de los ingredientes de conformidad con los materiales y cantidades que se enumeran en la Tabla 18.

5 **Tabla 18. Cuarto ejemplo de una composición para el cuidado de la piel**

Nombre Comercial	Nombre INCI	% en peso
Agua purificada	Agua	66,95
Carbómero	Ácido poliacrílico reticulado	0,60
VERSENE NA	AETD disódico	0,20
Brij 72	Esteareth-2	0,75
Brij 721	Esteareth-21	1,50
FINSOLV TN	Alquilbenzoato de C ₁₂₋₁₅	2,00
Dimeticona	Silicona Dow Corning Q7-9120 Fluido (20 cst)	5,00
Phenonip XB	Phenonip XB	1,00
LYS' LASTINE	Peucedanum graveolens (10 % activo)	10,00
SYMMATRIX	Maltodextrina, <i>Rubus Fruticosus</i> Extracto de hoja (zarzamora) (10 % activo)	10,00
Extracto de hierbas <i>Malva neglecta</i>	A cederse	1,00
Glicerina	Glicerina	1,00

La composición que se mostró anteriormente en la Tabla 18 se puede preparar de la siguiente manera: se prepara una fase de aceite al agregar alquilbenzoato de C 12-15 en un vaso de precipitado de vidrio limpio. Se empieza la agitación y el recipiente se calienta hasta 55-60 °C. Cuando la fase de aceite alcanza 55 °C o más, se agrega Brij 72 y Brij 721. Cuando la fase de aceite alcanza 55-60 °C, se mantiene a esa temperatura y se mezcla durante 15 min (o hasta que sea uniforme). Después, la temperatura se mantiene a 55-

60 °C mientras se mezcla hasta agregar a la fase de agua. Se prepara una fase de agua al agregar agua en un vaso de precipitado vidrio limpio. Se empieza la agitación y el recipiente se calienta hasta 55-60 °C. Se agrega AETD disódico y Ultrez 10. A 55-60 °C, los ingredientes se mezclan durante 15 min o hasta que se vuelven homogéneos. Después, la temperatura se mantiene a 55-60 °C mientras se mezcla para la separación de fases. La fase de aceite se agrega a la fase de agua con agitación aumentada y, después, se mezcla a velocidad alta durante 10-20 min. A 50 °C o menos, se agrega dimeticona. A 40 °C o menos, se agrega Phenonip XB. Después, las fases se mezclan durante 10 min o hasta que se vuelven uniformes. Se agrega hidróxido sódico (el pH objetivo es 5,4). Después, la composición se mezcla durante 10 min o hasta que se vuelve uniforme. Después, se agrega Lys'Lastine y SymMatrix. El extracto de hierba *Malva neglecta* se pesa y se disuelve en glicerina y se agrega a la mezcla. Se mezcla hasta que sea uniforme. Después, se agrega agua a csp y, después, la composición se mezcla durante 10 minutos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de un extracto no polar, o lipófilo, o no polar lipófilo de *Malva neglecta*, un portador tópico cosméticamente aceptable, y un agente activo para mejorar la función de barrera de la piel.
2. Una composición de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición se encuentra sustancialmente libre de biomasa de plantas.
3. Una composición de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición tópica comprende de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 90 % de un extracto de *Malva neglecta*.
4. Una composición de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición tópica comprende de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 20 % en peso del extracto de hierba *Malva neglecta*.
5. Una composición de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición tópica comprende de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 % del extracto de *Malva neglecta*.
6. Una composición de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición comprende de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2 % del extracto de *Malva neglecta*.
7. Una composición de un extracto no polar o lipófilo, o lipófilo no polar de *Malva neglecta*, un portador tópico cosméticamente aceptable, y un

agente activo para mejorar la apariencia de al menos un signo de envejecimiento en la piel.

5 8. Una composición de conformidad con la reivindicación 7, en donde la composición se encuentra sustancialmente libre de biomasa de plantas.

9. Una composición de conformidad con la reivindicación 7, en donde la composición tópica comprende de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 90 % de un extracto de *Malva neglecta*.

10 10. Una composición de conformidad con la reivindicación 7, en donde la composición tópica comprende de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 20 % en peso del extracto de hierba *Malva neglecta*.

15 11. Una composición de conformidad con la reivindicación 7, en donde la composición tópica comprende de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 % del extracto de *Malva neglecta*.

20 12. Una composición de conformidad con la reivindicación 7, en donde la composición comprende de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2 % del extracto de *Malva neglecta*.

25 13. Una composición de un extracto no polar, o lipófilo, o lipófilo no polar de *Malva neglecta*, un portador tópico cosméticamente aceptable, y un agente activo para aclarar la piel.

14. Una composición de conformidad con la reivindicación 13, en donde la composición se encuentra sustancialmente libre de biomasa de plantas.

15. Una composición de conformidad con la reivindicación 13, en donde la composición tópica comprende de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 90 % de un extracto de *Malva neglecta*.

5

16. Una composición de conformidad con la reivindicación 13, en donde la composición tópica comprende de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 20 % en peso del extracto de hierba *Malva neglecta*.

10

17. Una composición de conformidad con la reivindicación 13, en donde la composición tópica comprende de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 % del extracto de *Malva neglecta*.

15

18. Una composición de conformidad con la reivindicación 13, en donde la composición comprende de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2 % del extracto de *Malva neglecta*.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una composición para el cuidado de la piel que comprende un extracto de *Malva neglecta* y un portador tópico
5 cosméticamente aceptable. Se ha descubierto que los extractos no polares y/o lipófilos son particularmente efectivos para mejorar la función de barrera de la piel, mejorar la apariencia de al menos un signo de envejecimiento en la piel y/o aclarar la piel. La composición puede comprender, además, un agente, tal como un agente cosmético activo, para tratar, además, la condición de la piel.

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned ANDREA L COLBY

legal representative(s) of JOHNSON & JOHNSON CONSUMER COMPANIES, INC.

an organization existing under the laws of UNITED STATES OF AMERICA

and in present execution of its business activity, domiciled at 199 Grandview Road, Skillman NJ 08558, United States

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at NEW BRUNSWICK, NJ

on this 3RD day of JANUARY of 2013

Andrea L. Colby
Firma / signature
ANDREA L COLBY, ASSISTANT SECRETARY

71

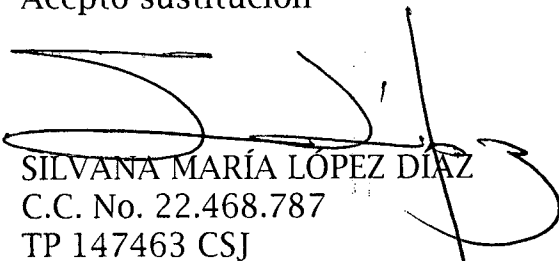
Yo, **DILIA RODRÍGUEZ D' ALEMAN**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, Colombia, atentamente informo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ**, domiciliada en Bogotá, identificada con la Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 y portadora de la tarjeta profesional No. 147.463 del CSJ, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D' ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
TP 20824 CSJ

Acepto sustitución



SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ
C.C. No. 22.468.787
TP 147463 CSJ

PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito fue presentado ante el
NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.
personalmente por **D. ILLA RODRIGUEZ**

DIAZUEMAN
quien exhibió la c.c. **40654882** - **BOGOTA**
y Tarjeta Profesional No. **20824** C.S.U.

Fecha

31 OCT 2013

Guillermo Chávez Cristancho
NOTARIO

[Handwritten signature]



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0070747

Bogotá D.C., Julio 04 de 2014 - 11:19:26

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	20233205	04/07/2014	18.750.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				<u>\$515.000.00</u>

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-158597- -00000-0000

Fecha: 2014-07-22 14:39:00	Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES	Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION	Folios: 76

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 4 de 2014 - 11:19:29

73

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0058733

Bogotá D.C., Junio 04 de 2014 - 09:25:04

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 83.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	58593	04/06/2014		31.561.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NUEVAS CREACIONES	180.000.00	180.000.00
				\$180.000.00

SON: **CIENTO OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-158597-00000-0000

Fecha: 2014-07-22 14:39:00
Tra. 2 PATENTES
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 1 REGDEPOSITO
Folios: 76

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 4 de 2014 - 09:25:19

74

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

X

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0077027

Bogotá D.C., Julio 22 de 2014 - 14:30:14

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 83.008.643

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	36084	03/04/2014		212.000.00
RECIBO DE CA	999999999	47032	05/05/2014		196.000.00
RECIBO DE CA	999999999	47072	05/05/2014		212.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58692	04/06/2014		31.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

CONCEPTO

Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO

8 50005-01-01 SOLICITUDES

1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA
ADICIONAL A LAS 10 INIC

31.000.00

248.000.00

\$248.000.00

SON: **DOSCIENTOS CUARENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

-***-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-158597- -00000-0000

Fecha: 2014-07-22 14:39:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 22 de 2014 - 14:30:15



No. 14-158597- -00000-0000

Fecha: 2014-07-22 14:39:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

70

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE U

☐ Indicación que se solicita una patente.
☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐ Descripción de la invención
☐ Dibujos de ser estos pertinentes
☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐ Indicación que se solicita una PCT
☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐ Dibujos de ser estos pertinentes
☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐