



No. 14-158653- -00000-0000

Fecha: 2014-07-22 14:58:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 157



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: MÉTODO PARA EL TRATAMIENTO DE UNA
CONDICIÓN DE LA PIEL CON MALVA NEGLECTA

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL

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

DOMICILIO: New Jersey, Estados Unidos de América.

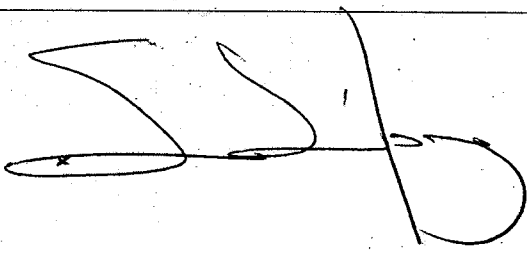
74. APODERADO SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO No. 14-158653- -00000-0000 Fecha: 2014-07-22 14:58:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO Act. 411 PRESENTACION Folios: 157
---	---

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	
MÉTODO PARA EL TRATAMIENTO DE UNA CONDICIÓN DE LA PIEL CON MALVA NEGLECTA			
4	SOLICITANTE (S) : ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
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
1. 7 Walking Purchase Drive,		Pennington	New Jersey 08534,
2. 23 Pheasant Run,		South Hadley,	Massachusetts 01075,
3. 311 Bellis Court,		Bridgewater,	New Jersey 08807,
4. 122 12 th Street,		Somerset,	New Jersey 08873,
5. 42 Model Avenue,		Hopewell,	New Jersey 08525,
6. 12319 Winterberry Way,		Princeton,	New Jersey 08540,
7. 5 Dumont Court,		Lawrenceville,	New Jersey 08648,
8. 14 Hampshire Drive,		Plainsboro,	New Jersey 08536,
PAÍS RESIDENCIA		Estados Unidos de América	
Estados Unidos de América		Estados Unidos de América	
Estados Unidos de América		Estados Unidos de América	
Estados Unidos de América		Estados Unidos de América	
Estados Unidos de América		Estados Unidos de América	
Estados Unidos de América		Estados Unidos de América	
Estados Unidos de América		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
Estados Unidos de América		US	13/947.473
			(32) FECHA(AAA/MM/DD)
			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° 14-070746//14-070485// 14-058732	
☐ Otro Cual:		☐ Otro Cual:	Fecha : 04/07/2014 // 03/07/2014 //04/07/2014	
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: 71 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 41 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.		

MÉTODO PARA EL TRATAMIENTO DE UNA CONDICIÓN DE LA PIEL CON MALVA NEGLECTA

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención se relaciona con un método para usar composiciones que comprenden extractos de plantas para tratar una condición de la piel. Más específicamente, la presente invención se relaciona con un método para usar composiciones que comprenden extractos de *Malva neglecta* para mejorar la condición y apariencia de la piel, tal como mejorar la protección
10 de la barrera de la piel, mejorar, reducir, inhibir o retardar la apariencia de por lo 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
15 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*,
20 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
25 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, New 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, New 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 hirviendo, 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 por lo menos un signo de envejecimiento en la piel (que de aquí en adelante se mencionará únicamente como “mejorar la apariencia de por lo 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 la aplicación tópica de una composición tópica preparada de *Malva neglecta*, de conformidad con los métodos tradicionales de
5 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 por lo 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,
10 que mejora la apariencia de por lo 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
15 como pentanos, hexanos y heptanos), glicoles/polioles 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.

20 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 por lo menos un signo de envejecimiento en la piel y que afecta la pigmentación de la piel usa un extracto lipófilo de *Malva neglecta*.

25 La presente invención proporciona un método para mejorar la función de barrera y humectación de la piel; el método comprende aplicar tópicamente en la piel que necesita mejorar la función de barrera de la piel y la humectación una composición que comprende un extracto de *Malva neglecta*.

Adicionalmente, la presente invención proporciona un método para mejorar la apariencia de por lo menos un signo de envejecimiento en la piel; el método comprende aplicar tópicamente en la piel que necesita el tratamiento de por lo menos un signo de envejecimiento de la piel una composición que comprende un
5 extracto de *Malva neglecta*.

La presente invención proporciona, además, un método para aclarar la piel; el método comprende aplicar tópicamente en la piel que requiere un tratamiento clarificante una composición que comprende un extracto de *Malva neglecta*.

10 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*.

Además, la composición tópica usada de conformidad con los principios de la presente invención incluye, preferentemente, un portador tópico
15 cosméticamente aceptable. El portador tópico puede incluir ingredientes activos para tratar una condición de la piel con *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
20 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 por lo 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
15 arrugas 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 firmeza o
20 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, daño ambiental o el
25 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 del a 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: GUIDELINE FOR THE

15 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 tono desparejo o piel con una o

20 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 de dos o más de estos y similares. En la publicación

25 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 exhibe 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
5 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,

10 “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,
15 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
20 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 antienvjecimiento de la piel,
25 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 por lo 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 específicamente mejora la apariencia de por lo 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 por lo 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

5 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

10 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

15 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

20 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 córneo sea más susceptible a researse. Además, la formación de arrugas se considera la manifestación más notable y común, y casi una característica esencial, del envejecimiento de la piel. Para

25 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

5 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

10 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 por lo menos un signo de

15 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

20 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

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

- 5 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, agitación/destilación, extracción asistida por microondas, sonicación, extracción de gas comprimido CO₂
- 10 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 destilación/extracción con dedos de oro y/o los procesos descritos, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos núms.
- 15 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 conformidad con la presente invención es, preferentemente, una extracción a base de solvente que se prepara por molienda o maceración de
- 20 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 polares. Preferentemente, la biomasa de plantas se separa completamente a partir de la extracción y no se usa después de la extracción.

- 25 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
5 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
10 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
15 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
20 *Malva neglecta* proporcionan, inesperadamente, una buena función de barrera de la piel, humectación de la piel, mejoría de la apariencia de por lo 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
25 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, 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 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.

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.

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 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 por lo 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 por lo 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 por lo 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).

En ciertas modalidades preferidas, las composiciones comprenden desde más de cero hasta aproximadamente 20 % de extracto de *Malva neglecta*.

- 5 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 5 %, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 % o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2 % de extracto de *Malva neglecta*.

- 10 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 cosméticamente aceptables comprenden los portadores adecuados para usar en contacto con el cuerpo, particularmente, la piel, sin causar toxicidad,
- 15 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 aproximadamente 99,9 %, con mayor preferencia, de aproximadamente 99,9 % a aproximadamente 95 %, con la máxima preferencia, de aproximadamente 98 % a
- 20 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, 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
- 25 cubrir una amplia variedad 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, acondicionadores para el cabello, pastas, espumas, espumas modeladoras, polvos, cremas de afeitar, paños, parches, tiras, parches eléctricos, parches con microagujas, 5 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 cosméticamente aceptables que incluyen, pero no se limitan a, soluciones, suspensiones, emulsiones tales como microemulsiones y nanoemulsiones, geles, 10 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 materia.

En una modalidad el portador contiene agua. En otra modalidad el 15 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; aceites vegetales; aceites minerales; ceras; gomas; agentes de gelificación sintéticos y naturales; alcanoles; glicoles y polioles. Los ejemplos de glicoles incluyen, pero no 20 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 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 25 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 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 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 %.

10 Ciertas soluciones preferidas contienen de aproximadamente 50 a aproximadamente 99,9 %, de aproximadamente 60 a aproximadamente 99 %, de aproximadamente 70 a 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
15 contienen, típicamente, al menos un emoliente además de un disolvente. Las lociones pueden comprender de aproximadamente 1 % a aproximadamente 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.

20 Otro tipo de producto que se puede formular a partir de una solución es una crema. Una crema contiene, típicamente, de aproximadamente 5 % a 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
25 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 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
5 aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % (*por ejemplo*, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 5 %) del portador contiene uno o más 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
10 o más emulsionantes mientras que esas cremas contendrán, típicamente, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % (*por ejemplo*, de 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
15 aproximadamente 10 % (*por ejemplo*, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 5 %) de uno o más emulsionantes.

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
20 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 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,
25 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, ácido acrílico y polímeros y copolímeros de acrilato y

derivados de celulosa (*por ejemplo*, hidroximetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa).

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

5 geles contienen, típicamente, de aproximadamente 0,1 % a 5 %, en peso, de dichos agentes de gelificación.

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

10 invención puede combinarse, además, con un sustrato sólido, semisólido o disoluble (*por ejemplo*, un paño, mascarilla, protector, guante o tira).

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

15 aclaramiento de la piel, agentes de oscurecimiento, agentes antienvjecimiento

adicionales, promotores de tropoelastina, promotores de colágeno, agentes

antiacné, agentes de control de brillo, agentes antimicrobianos, tales como

agentes antilevadura, agentes antifúngicos y agentes antibacterianos, agentes

antiinflamatorios, agentes antiparasitarios, analgésicos externos, protectores

20 solares, fotoprotectores, antioxidantes, agentes queratolíticos,

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,

25 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), iscotrizinol (Uvasorb HEB), octocrileno, oxibenzona (Eusolex 4360), sulisobenzona, bisoctrizol (Tinosorb M), dióxido de titanio, óxido de zinc; carotenoides; depuradores de radicales libres; atrapadores de espín; 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, soja, 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 por lo 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 por lo menos un

agente adicional para mejorar la apariencia de por lo menos un signo de envejecimiento en la piel. Los ejemplos de agentes adicionales adecuados que mejoran la apariencia de por lo 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 coggygia*” tal como un extracto de agua de este disponible de Bilkokoop de Sofia, 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 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 etanol compuesta hasta una actividad de aproximadamente 5 % a aproximadamente 10 %, con una matriz de maltodextrina, disponible comercialmente de Symrise Inc. de Teterboro, NJ, comercializada con el nombre “SymMatrix.”

Los extractos de *Phyllanthus niruri* se pueden recolectar y usar como 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 disponible comercialmente de Raintree Nutrition, Inc., de 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 soja; 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.

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
 5 diversos extractos de la planta *Siegesbeckia orientalis*, que incluye Darutoside disponible de Sederma (Croda International Group de Edison, NJ).

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
 10 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 of Montgomeryville, PA; péptido de palmitoil GHK disponible como Biopoeptide CL de Sederma (Croda International Group of Edison, NJ); tetrapéptidos
 15 biomiméticos, tales como los disponible como Chronoline Tri Peptide de Unipex of Québec, Canadá; y tripéptido de palmitoil, disponible como Syn-Coll de DSM de Basel, Suiza.

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

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- trihidroxioxan-2-il] 10,11-dihidroxi-9-(hidroximetil)-1,2,6a,6b,9,12a-
 25 hexametil- 2,3,4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13,14b-tetradecahidro-1H-piceno-4a-carboxilato) está disponible comercialmente, 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 no se limitan a, alfa-tocoferol, beta tocoferol, gamma-tocoferol, delta-tocoferol, alfa-tocotrienol, beta-tocotrienol, gamma-tocotrienol, delta-tocotrienol y

5 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, resorcinol sustituidos en 4 tales como los 4-alquilresorcinol, tales como 4-butilresorcinol (rucinol), 4-hexilresorcinol (Synovea HR, Sytheon), feniletil resorcinol (Symwhite, Symrise), 1-(2,4-

10 dihidroxifenil)-3-(2,4-dimetoxi-3-metilfenil)-propano (nivitol, Unigen) y similares y extractos naturales enriquecidos en resorcinol. Los ejemplos de salicilatos incluyen, pero no se limitan a, 4-metoxi salicilato de potasio, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, ácido 4-metoxisalicílico y sus sales. En algunas modalidades preferidas, los inhibidores de tirosinasa incluyen un resorcinol sustituido en 4, un

15 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 incluyen, pero no se limitan a, peróxidos y enzimas tales como peroxidasas y

20 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 tripsina de soja o inhibidor Bowman-Birk, vitamina B3 y derivados, tales como

25 niacinamida, soja esencial, soja entera, extracto de soja. En ciertas modalidades preferidas, los agentes inhibidores de la transferencia de melanosoma incluyen un extracto de soja 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 soja, 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 resorcinolos sustituidos, (E)-3-(4-metilfenilsulfonil)-2-propenonitrilo (tal como

“Bay 11-7082,” disponible comercialmente 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), soja no desnaturalizada (*Glycine max*), tanaceto (*Tanacetum parthenium*), jengibre (*Zingiber officinale*), Ginko (*Ginkgo biloba*), Madecassoside (ingrediente de extracto de *Centella asiatica*), Cotinus (*Cotinus coggygria*), 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 disponible comercialmente como “SYNOVEA HR” de Sytheon de Lincoln Park, NJ. El 4-octilresorcinol está disponible comercialmente 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 disponible comercialmente 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 córneo 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 New 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 cacahuete 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*,
 5 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 New York, NY) e incluyen, pero no se limitan a, glicerina, sorbitol o trehalosa (*por ejemplo*, α,α -
 10 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,
 15 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 New 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
 20 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, disponible comercialmente de Dow
 25 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 disponible comercialmente 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 disponibles comercialmente 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

37

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 por lo menos un signo de envejecimiento de la piel al aplicar en la piel que requiere mejorar la apariencia de por lo 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 por lo 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 por lo menos un signo de envejecimiento de la piel que se logra.

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 tópicamente una

5 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 pecho, la espalda,

10 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 que se logra.

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,

20 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

25 invención comprenden aplicar en la piel por lo 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 PPAR α

La actividad de transactivación de hPPAR α se midió por medio del ensayo de luciferasa con el uso del kit de ensayo de hPPAR α (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 hPPAR α) y se descongeló a baño maría. Se colocó 100 µl de células de hPPAR α 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).

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.

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

5

10

15

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)

20 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

25 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

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

Extracción y condensación de la muestra

- 5 Se homogeneizó equivalentes de piel o células $0,5-1 \times 10^6$ con 2 ml de 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
- 10 esperó para que las fases se separaran. La fase orgánica se evaporó hasta 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

- 15 El residuo se disolvió en 200 μ l de cloroformo:metanol (2:1). Se aplicó veinte 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)
- 20 hexano:cloroformo:ácido acético:acetona:metanol (6:80:0.1:10:4). Las placas se mancharon con acetato de cobre al 3 % en ácido fosfórico al 8 % y se quemaron a 160 °C.

Cuantificación

- 25 Las muestras se colocaron paralelas para realizar correcciones de posición y se 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

5 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. 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
10 (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 ensayo de 1,5 ml. La extracción se centrifugó a 14000 rpm durante 10 mins. Los comprimidos celulares se disolvieron en NaOH 1N, se incubaron a 60 °C durante 1 hora y se usaron para calcular la concentración de melanina, determinada por
15 espectrofotometría (Versa max, Molecular devices) a 470 nm. La concentración de melanina se normalizó hasta la concentración proteica por medio de un ensayo de ácido bicincónico (BCA).

Ensayos de melanina en modelo 3D equivalente a piel: Los modelos epidérmicos pigmentados (MelanoDerm™) de MatTek Corporation (Ashland, MA), con
20 melanocitos derivados de donante negro, se mantuvieron en medio EPI-100-LLMM de conformidad con el protocolo del fabricante. Los equivalentes se 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
25 claridad de la piel (valor C) con el uso de un espectrofotómetro (Konica Minolta CM-2600d) & 3).

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)

- 5 Las plantas de *Malva neglecta* se recolectaron en medios silvestres en New 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.
- 10 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
- 15 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
- 20 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 %.

25 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 %.

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

Las plantas de *Malva neglecta* se recolectaron en medios silvestres en New 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

15 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

20 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,

25 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)

- 5 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.
- 10 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
- 15 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.

- 20 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
- 25 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 %.

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

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. 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 total de aproximadamente 4 g (E9), para un rendimiento de 4 %.

Ejemplo 7.

25 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.

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
5	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
10	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
15	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
20	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 PPAR δ significativa sobre el control (E1, E2 y E4) se compararon para la transactivación de PPAR α con el uso del método del ensayo 2. Los resultados se muestran en la

5 Tabla 4.

Todos los extractos con activación de PPAR δ significativa han demostrado, además, una activación de PPAR α significativa. Además, E1has mostró la máxima activación de ambas formas del receptor PPAR.

Los resultados se muestran en la Tabla 4.

10

Tabla 4. Activación de PPAR α con respecto al vehículo de control

15

20

Muestra evaluada	parte de la planta	Fracción	Concentración	Ensayo de transactivación de PPAR α	
				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

25 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.

5

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.

10

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

15

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.

20

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

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

CS

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

- 20 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
- 25 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

56

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

- 10 transcripción de genes de la matriz extracelular de conformidad con el método del ensayo 5 descrito anteriormente. 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

15

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

20

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
5	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
10	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
15 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

20	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
25	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

5 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 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.

20

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

25 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.

60

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.

5

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

10

15

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. 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 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.

20

25

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

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

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 acriloldimetiltaurato de amonio/VP	2,00
Extracto de Tanacetum parthenium	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 la 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.

Una composición de la invención se puede preparar al mezclar los ingredientes de conformidad con los materiales y cantidades que se enumeran en la Tabla 18.

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, Rubus Fruticosus 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 C12-15 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,

5 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 QS y, después, la composición se mezcla durante 10 minutos.

REIVINDICACIONES

1. Un método para mejorar la función de barrera de la piel; el método comprende aplicar una composición tópica de un extracto no polar y/o lipófilo de *Malva neglecta* en la piel que requiere mejorar la función de barrera de la piel para producir una mejor función de barrera de la piel.
2. Un método de conformidad con la reivindicación 1, en donde el extracto de *Malva neglecta* se extrae con el uso de un solvente seleccionado del grupo que consiste en dióxido de carbono líquido con o sin modificadores, etanol acuoso, alcoholes de C₁-C₈, alcanos de C₁-C₈, glicoles/polioles de C₂-C₈, cicloalcanos de C₅-C₈, 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.
3. Un método de conformidad con la reivindicación 2, en donde el solvente se selecciona del grupo que consiste en hexanos, etanol acuoso, etanol, metanol, dióxido de carbono líquido y combinaciones de estos.
4. Un método de conformidad con la reivindicación 1, en donde el extracto de *Malva neglecta* se extrae con el uso de un sistema de solventes compuesto de un solvente o combinación de solventes que tiene una constante dieléctrica de un valor entre aproximadamente 1,5 y un valor de aproximadamente 40 a 20 °C.
5. Un método de conformidad con la reivindicación 4, en donde el solvente se selecciona del grupo que consiste en: pentanos, hexanos, heptanos, cloroformo, metanol, etanol, propanoles, butanoles, glicerina, butilenglicol,

propilenglicol y dióxido de carbono líquido con un modificador de polaridad adecuado, y combinaciones de estos.

- 5 6. Un método de conformidad con la reivindicación 1, en donde el extracto es la hierba entera de *Malva neglecta*.
- 10 7. Un método 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*.
8. Un método de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición tópica comprende de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 20 % en peso del extracto de *Malva neglecta*.
- 15 9. Un método de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición tópica comprende de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5 % del extracto de *Malva neglecta*.
- 20 10. Un método de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición comprende de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2 % del extracto de *Malva neglecta*.
11. Un método de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición tópica comprende, además, un portador tópico cosméticamente aceptable.
- 25 12. Un método de conformidad con la reivindicación 11, en donde el portador tópico cosméticamente aceptable comprende un ingrediente tópico seleccionado del grupo que consiste en surfactantes, agentes quelantes,

emolientes, humectantes, acondicionadores, conservantes, opacificadores, fragancias, y combinaciones de estos.

13. Un método de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición
5 tópica comprende agentes mejoradores de la barrera de la piel adicionales.
14. Un método de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición tópica se encuentra sustancialmente libre de biomasa de plantas.
- 10 15. Un método para mejorar la apariencia de por lo menos un signo de envejecimiento de la piel; el método comprende aplicar una composición tópica de un extracto no polar y/o lipófilo de *Malva neglecta* en la piel que requiere mejorar la apariencia de por lo menos un signo de envejecimiento en esta para mejorar la apariencia de por lo menos un signo de
15 envejecimiento en la piel.
16. Un método de conformidad con la reivindicación 15, en donde el extracto de *Malva neglecta* se extrae con el uso de un solvente seleccionado del grupo que consiste en dióxido de carbono líquido con o sin modificadores, etanol
20 acuoso, alcoholes de C₁-C₈, alcanos de C₁-C₈, glicoles/polioles de C₂-C₈, cicloalcanos de C₅-C₈, 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.
- 25 17. Un método de conformidad con la reivindicación 16, en donde el solvente se selecciona del grupo que consiste en hexanos, etanol acuoso, etanol, metanol, dióxido de carbono líquido y combinaciones de estos.

18. Un método de conformidad con la reivindicación 15, en donde el extracto de *Malva neglecta* se extrae con el uso de un sistema de solventes compuesto de un solvente o combinación de solventes que tiene una constante dieléctrica de un valor entre aproximadamente 1,5 y un valor de aproximadamente 40 a 20 °C.
19. Un método de conformidad con la reivindicación 18, en donde el solvente se selecciona del grupo que consiste en: pentanos, hexanos, heptanos, cloroformo, metanol, etanol, propanoles, butanoles, glicerina, butilenglicol, propilenglicol y dióxido de carbono líquido con un modificador de polaridad adecuado, y combinaciones de estos.
20. Un método de conformidad con la reivindicación 15, en donde el extracto es la hierba entera de *Malva neglecta*.
21. Un método de conformidad con la reivindicación 15, en donde la composición tópica comprende de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 90 % de un extracto de *Malva neglecta*.
22. Un método de conformidad con la reivindicación 15, en donde la composición tópica comprende de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 20 % en peso del extracto de *Malva neglecta*.
23. Un método de conformidad con la reivindicación 15, en donde la composición tópica comprende de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 % del extracto de *Malva neglecta*.

24. Un método de conformidad con la reivindicación 15, en donde la composición tópica comprende de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2 % del extracto de *Malva neglecta*.
- 5 25. Un método de conformidad con la reivindicación 15, en donde la composición tópica comprende, además, un portador tópico cosméticamente aceptable.
26. Un método de conformidad con la reivindicación 25, en donde el portador tópico cosméticamente aceptable comprende un ingrediente tópico
- 10 seleccionado del grupo que consiste en surfactantes, agentes quelantes, emolientes, humectantes, acondicionadores, conservantes, opacificadores, fragancias, y combinaciones de estos.
27. Un método de conformidad con la reivindicación 15, en donde la composición
- 15 tópica comprende un agente adicional para mejorar la apariencia de por lo menos un signo de envejecimiento en la piel.
28. Un método de conformidad con la reivindicación 15, en donde la composición tópica se encuentra sustancialmente libre de biomasa de
- 20 plantas.
29. Un método para aclarar la piel; el método comprende aplicar una composición tópica de un extracto no polar y/o lipófilo de *Malva neglecta* en la piel que requiere aclaramiento para aclarar la piel.
- 25 30. Un método de conformidad con la reivindicación 29, en donde el extracto de *Malva neglecta* se extrae con el uso de un solvente seleccionado del grupo que consiste en dióxido de carbono líquido con o sin modificadores, etanol

acuoso, alcoholes de C₁-C₈, alcanos de C₁-C₈, glicoles/polioles de C₂-C₈, cicloalcanos de C₅-C₈, 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.

5

31. Un método de conformidad con la reivindicación 30, en donde el solvente se selecciona del grupo que consiste en hexanos, etanol acuoso, etanol, metanol, dióxido de carbono líquido y combinaciones de estos.

10

32. Un método de conformidad con la reivindicación 29, en donde el extracto de *Malva neglecta* se extrae con el uso de un sistema de solventes compuesto de un solvente o combinación de solventes que tiene una constante dieléctrica de un valor entre aproximadamente 1,5 y un valor de aproximadamente 40 a 20 °C.

15

33. Un método de conformidad con la reivindicación 32, en donde el solvente se selecciona del grupo que consiste en: pentanos, hexanos, heptanos, cloroformo, metanol, etanol, propanoles, butanoles, glicerina, butilenglicol, propilenglicol y dióxido de carbono líquido con un modificador de polaridad adecuado, y combinaciones de estos.

20

34. Un método de conformidad con la reivindicación 29, en donde el extracto es la hierba entera de *Malva neglecta*.

25

35. Un método de conformidad con la reivindicación 29, en donde la composición tópica comprende de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 90 % de un extracto de *Malva neglecta*.

36. Un método de conformidad con la reivindicación 29, en donde la composición tópica comprende de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 20 % en peso del extracto de *Malva neglecta*.
- 5 37. Un método de conformidad con la reivindicación 29, en donde la composición tópica comprende de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 % del extracto de la planta *Malva neglecta*.
- 10 38. Un método de conformidad con la reivindicación 29, en donde la composición tópica comprende, además, un portador tópico cosméticamente aceptable.
- 15 39. Un método de conformidad con la reivindicación 29, en donde el portador tópico cosméticamente aceptable comprende un ingrediente tópico seleccionado del grupo que consiste en surfactantes, agentes quelantes, emolientes, humectantes, acondicionadores, conservantes, opacificadores, fragancias, y combinaciones de estos.
40. Un método de conformidad con la reivindicación 29, en donde la composición tópica comprende agentes aclarantes de la piel adicionales.
- 20 41. Un método de conformidad con la reivindicación 29, en donde la composición tópica se encuentra sustancialmente libre de biomasa de plantas.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con un método para tratar una condición de la piel, particularmente, para mejorar la función de barrera de la piel, mejorar la apariencia de por lo menos un signo de envejecimiento en la piel y/o aclarar la piel al aplicar de manera tópica en la piel que necesita el tratamiento de un extracto de *Malva neglecta*. Se ha descubierto que la aplicación tópica de extractos no polares y/o lipófilos de *Malva neglecta* es particularmente efectiva para mejorar la función de barrera de la piel, mejorar la apariencia de por lo menos un signo de envejecimiento en la piel y/o aclarar la piel. El extracto se puede aplicar en una composición que comprende, además, un agente, tal como un agente cosmético activo, para tratar adicionalmente la condición en la piel.

JBP5050COPCT

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

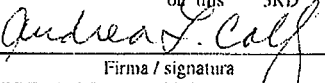
and in present execution of its business activity, domiciled at 199 Grandview Road, Skillman NJ 08558, United States

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


Firma / signature
ANDREA L COLBY, ASSISTANT SECRETARY

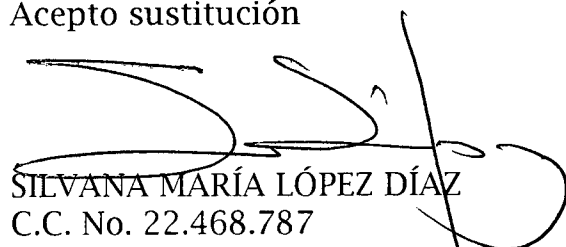
74

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

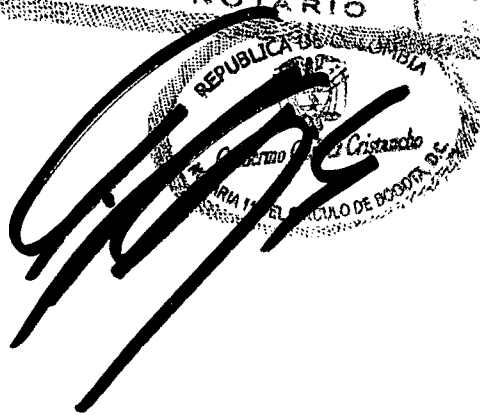
PRESENTACION PERSONAL

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

D. VIETNAM
quien exhibió la c.c. **40654882** - **BOGOTA**
y Tarjeta Profesional No. **20824**
Fecha **31 OCT 2013**

Fecha

Guillermo Chávez Crisóstomo
NOTARIO



ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS A QUIENES EL PRESENTE LLEGUE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS
UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Julio 10, 2014

La presente es para certificar que el anexo es una copia fiel de los registros de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos, de los documentos de la solicitud de patente identificada más adelante, que cumplieron con los requerimientos para concederse una fecha de presentación de acuerdo con 35 USC 111.

Número de Solicitud: 13/947.473

Fecha de Presentación: 22 de Julio de 2013

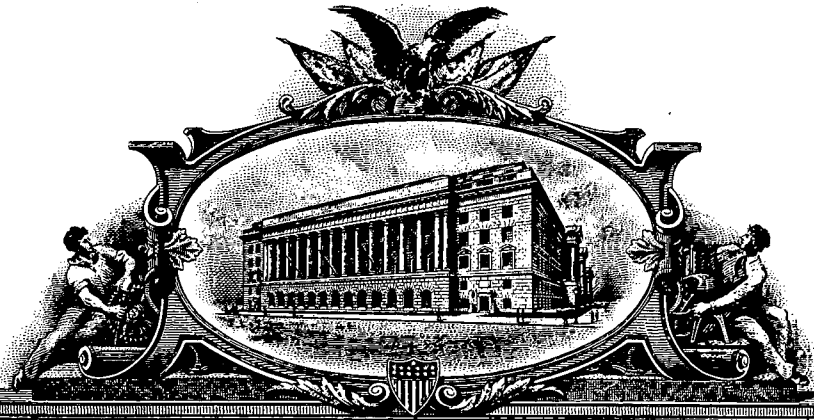
Por la autoridad del
Comisionado de Patentes y Marca

(fdo) **P. SWAIN**

Oficial Certificador

Sello oficial de la Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos de América

26-154



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

July 10, 2014

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM
THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK
OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT
APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A
FILING DATE UNDER 35 USC 111.

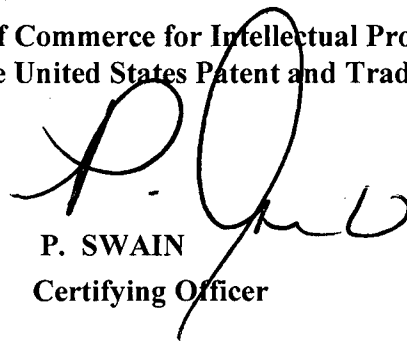
APPLICATION NUMBER: *13/947,473*

FILING DATE: *July 22, 2013*

THE COUNTRY CODE AND NUMBER OF YOUR PRIORITY
APPLICATION, TO BE USED FOR FILING ABROAD UNDER THE PARIS
CONVENTION, IS *US13/947,473*

By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office




P. SWAIN
Certifying Officer

Electronic Acknowledgement Receipt

EFS ID:	16377614
Application Number:	13947473
International Application Number:	
Confirmation Number:	9303
Title of Invention:	METHODS OF TREATING A SKIN CONDITION WITH MALVA NEGLECTA
First Named Inventor/Applicant Name:	Suhyoun Chon
Customer Number:	27777
Filer:	Karen G. Horowitz/Angela Randall
Filer Authorized By:	Karen G. Horowitz
Attorney Docket Number:	
Receipt Date:	22-JUL-2013
Filing Date:	
Time Stamp:	15:01:58
Application Type:	Utility under 35 USC 111(a)

Payment information:

Submitted with Payment	yes
Payment Type	Deposit Account
Payment was successfully received in RAM	\$3420
RAM confirmation Number	1546
Deposit Account	100750
Authorized User	

The Director of the USPTO is hereby authorized to charge indicated fees and credit any overpayment as follows:

Charge any Additional Fees required under 37 C.F.R. Section 1.17 (Patent application and reexamination processing fees)

Charge any Additional Fees required under 37 C.F.R. Section 1.21 (Miscellaneous fees and charges)

78

File Listing:					
Document Number	Document Description	File Name	File Size(Bytes)/ Message Digest	Multi Part /.zip	Pages (if appl.)
1	Oath or Declaration filed	DeclarationAsFiled.pdf	1201823	no	16
			a47fb66f27552fd9dddef03b61ee187492a0d344		
Warnings:					
Information:					
2		SpecAsFiled_JCO5111USNP.pdf	373348	yes	55
			3c2cef7cac4b19fa1f7e13e091dc6facc5b6bb5		
	Multipart Description/PDF files in .zip description				
	Document Description		Start	End	
	Specification		1	49	
	Claims		50	54	
	Abstract		55	55	
Warnings:					
Information:					
3	Application Data Sheet	ADS_JCO5111USNP.pdf	1505303	no	9
			8107ae17cadaba24e383c775eb781fe7f7b13e33		
Warnings:					
Information:					
4	Power of Attorney	aia0082ABTransPOA_JCO5111USNP.pdf	205991	no	3
			cc5bdd1af50adb59abfc74c0acbfd2dccd127a2e		
Warnings:					
Information:					
5	Fee Worksheet (SB06)	fee-info.pdf	37995	no	2
			3e447d4d444933c79af6f515d77bfd9523ce8d00		
Warnings:					
Information:					
Total Files Size (in bytes):			3324460		

79

This Acknowledgement Receipt evidences receipt on the noted date by the USPTO of the indicated documents, characterized by the applicant, and including page counts, where applicable. It serves as evidence of receipt similar to a Post Card, as described in MPEP 503.

New Applications Under 35 U.S.C. 111

If a new application is being filed and the application includes the necessary components for a filing date (see 37 CFR 1.53(b)-(d) and MPEP 506), a Filing Receipt (37 CFR 1.54) will be issued in due course and the date shown on this Acknowledgement Receipt will establish the filing date of the application.

National Stage of an International Application under 35 U.S.C. 371

If a timely submission to enter the national stage of an international application is compliant with the conditions of 35 U.S.C. 371 and other applicable requirements a Form PCT/DO/EO/903 indicating acceptance of the application as a national stage submission under 35 U.S.C. 371 will be issued in addition to the Filing Receipt, in due course.

New International Application Filed with the USPTO as a Receiving Office

If a new international application is being filed and the international application includes the necessary components for an international filing date (see PCT Article 11 and MPEP 1810), a Notification of the International Application Number and of the International Filing Date (Form PCT/RO/105) will be issued in due course, subject to prescriptions concerning national security, and the date shown on this Acknowledgement Receipt will establish the international filing date of the application.

80

METHOD OF TREATING A SKIN CONDITION WITH MALVA NEGLECTA

FIELD OF INVENTION

[0001] The present invention relates to a method of using compositions comprising plant
5 extracts to treat a skin condition. More specifically, the present invention relates to a method of
using compositions comprising extracts of *Malva neglecta* for improving the condition and
appearance of the skin, such as by enhancing skin barrier protection, improving, reducing,
inhibiting or delaying the appearance of at least one sign of aging in skin, and / or lightening skin.

DESCRIPTION OF RELATED ART

10 [0002] *Malva neglecta* is typically designated a “weed.” Native to the “Old World,” it has
been naturalized throughout North America. *Malva neglecta* is native to almost all of Europe,
from northern Europe (e.g., Denmark, Ireland, Norway, Sweden, United Kingdom), middle
Europe (e.g., Austria, Belgium), Southeastern Europe (e.g., Albania, Bulgaria, Croatia, etc.), to
Southwestern Europe (e.g., France, Portugal, Spain). It is also found in Western Asia, the
15 Arabian Peninsula, Northwestern Asia (e.g., Armenia, Georgia, Kazakhstan, Uzbekistan,
Mongolia) and also in China and the Indian subcontinent. In Africa, it is found mostly in North
Africa, such as Algeria and Morocco.

[0003] Many *Malva* species are used in traditional medicinal systems around the world,
including *Malva neglecta*. It has also been commonly used as a food. It has not been
20 commercialized as a trade herb. It is also known by various common names - Common mallow,
buttonweed, cheeseplant, cheeseweed, dwarf mallow, and roundleaf mallow.

[0004] According to Plants For A Future (<http://www.pfaf.org/user/default.aspx>), the online
database for medicinal and edible wild plants, *Malva neglecta* is described for use as anti-
inflammatory, anti-phlogistic, astringent, demulcent, diuretic, emollient, expectorant, laxative,
25 poultice, purgative, and salve.

[0005] The uses of *Malva neglecta* disclosed in Plants For A Future, as well as other known
uses of *Malva neglecta* described in other references, are mostly in ingested forms, except for
use as an emollient or salve or poultice. Some traditional literature also describes the use of a
poultice for eczema.

[0006] Plants or botanicals may be formed into compositions for topical application in a variety of manners. A poultice is a soft moist mass, often heated and medicated, that is spread on cloth over the skin to treat an aching, inflamed, or painful part of the body. It can be used on wounds such as cuts. A decoction involves boiling plant material in water to extract certain chemicals or properties. An infusion is prepared by steeping plant material in hot water (like a tea bag). A solvent-based extraction is made by grinding or macerating plant material in a solvent, typically an organic solvent such as an alcohol, acetone, hexane, or chloroform. Typical traditional methods of forming compositions from plants or botanicals, such as described in Plants For A Future and the other prior art references generally employ poultice or decoction or infusion methods of preparation. In particular, traditional art describes use of *Malva neglecta* in forms such as a water decoction, after removing insoluble parts of the plant taken orally, as a poultice, or an infusion applied to burns, insect bites, and wounds. By using water, these methods typically extract only the most polar constituents, *e.g.*, tannins.

[0007] Topical uses of *Malva neglecta* reported in the prior art (S. Foster and JA Duke, Medicinal Plants and Herbs, pp. 170-171, New York, Houghton Mifflin Company 2000) are limited to wounds and tumors. However, more common species of *Malva* genus, *e.g.*, *Malva sylvestris*, are sometimes also extended to *Malva neglecta* in the form of decoctions or compresses for treating abscesses, boils, burns, eczema, and insect bites. (E. Launert, The Hamlyn Guide to Edible & Medicinal Plants, p.50; D. Bown, New Encyclopedia of Herbs and Their Uses, pp.270-271, New York, DK Publishing, Inc. 2001). Traditional literature also describes the preparation of *Malva neglecta* as a poultice or decoction for medicinal uses described above. Poultices and decoctions are obtained when raw materials are soaked in water with or without heat and may or may not involve separation of plant materials before application. According to this description of preparing *Malva neglecta* for therapeutic purposes, it is obvious that the most effective preparation would be such where hydrophilic components, *e.g.*, tannins, are extracted in water, more so in boiling water, such as described in E. Launert, Edible & Medicinal Plants. Tannins are naturally occurring plant polyphenols and are hydrophilic components with astringent taste.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0008] The present invention relates to applicants' discovery that certain extracts of *Malva neglecta* are beneficial for use in topical compositions for application to the skin and provide significant and unexpected benefits for skin, including enhancing skin barrier protection and skin moisturization, improving, reducing, inhibiting, or delaying the appearance of at least one sign of aging in skin (hereinafter referenced as just "improving the appearance of at least one sign of aging" for the sake of simplicity, the term "improving" to be understood to include reducing, inhibiting, delaying, and the like), and lightening the skin. In particular, applicants have discovered that topical application of a topical composition made from *Malva neglecta* following the traditional methods of preparation does not produce a positive result for improving skin barrier function and for improving moisturization in the skin, or affecting at least one sign of aging in skin or skin pigmentation.

[0009] Surprisingly, it was discovered that an effective *Malva neglecta* extract for skin moisturization, improving skin barrier function, improving the appearance of at least one sign of aging in skin, and affecting skin pigmentation uses non-polar solvents. Non-polar solvents may include a solvent selected from the group consisting of liquid carbon dioxide with or without polarity modifier, aqueous ethanol, C₁-C₈ alcohols (such as methanol, ethanol, propanols, and butanols), C₁-C₈ alkanes (such as pentanes, hexanes, and heptanes), C₂-C₈ glycols / polyols (such as glycerine, butylene glycols, and propylene glycols), C₅-C₈ cycloalkanes (such as cyclopentanes, cyclohexanes, and cycloheptanes), C₁-C₈ alkyl ethers, C₁-C₈ aliphatics, ketones, methylene chloride, ethyl acetate, xylene, toluene, vegetable oil, mineral oil, and combinations thereof.

[0010] Surprisingly, it was also discovered that an effective *Malva neglecta* extract for skin moisturization, improving skin barrier function, improving the appearance of at least one sign of aging in skin, and affecting skin pigmentation uses a lipophilic extract of *Malva neglecta*.

[0011] The present invention provides a method of improving the barrier function and moisturization of skin, comprising topically applying to skin in need of improving skin barrier function and moisturization a composition comprising an extract of *Malva neglecta*.

[0012] In addition, the present invention provides a method of improving the appearance of at least one sign of aging in skin, comprising topically applying to skin in need of treatment for at least one sign of skin aging a composition comprising an extract of *Malva neglecta*.

[0013] The present invention further provides a method for lightening the skin, comprising
5 topically applying to skin in need of skin lightening treatment a composition comprising an extract of *Malva neglecta*.

[0014] The extract of *Malva neglecta* to be applied topically to skin to treat a skin condition preferably is a non-polar and / or lipophilic extract of any part of the *Malva neglecta* plant.

[0015] The topical composition used in accordance with principles of the present invention
10 preferably includes a cosmetically acceptable topical carrier as well. The topical carrier may include active ingredients for treating a skin condition that the *Malva neglecta* is being used to treat.

[0016] The topical composition of *Malva neglecta* to be applied in accordance with principles of the present invention preferably is made as a result of a solvent based extraction,
15 and contains a wider range of non-polar compounds than in the traditional topical compositions of the prior art. Preferably, the plant biomass is separated entirely from the extraction, and is not used after extraction.

DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0017] All percentages listed in this specification, unless otherwise stated, are weight
20 percentages based on the total weight of composition.

[0018] As used herein, "skin in need of improving skin barrier function and moisturization" means a skin that is, but not limited to, lacking in moisture, lacking in sebum, cracked, dry, itchy, scaly, xerodermic, dehydrated, lacks suppleness, lacks radiance, dull or lacks lipids.

[0019] As used herein, "skin in need of treatment for at least one sign of skin aging" means a
25 skin that is, but not limited to, sagging, loose, lax, rough, wrinkly, thinned, or uneven.

Improving the appearance of a sign of skin aging means improving the firmness of skin, improving the texture of skin, improving the appearance of wrinkles in skin, improving the skin tone, or treating external aggressions in skin. As noted above, "improving" is to be understood as including reducing, inhibiting, and / or delaying, and the like.

[0020] As used herein, "improving the firmness of skin" means the enhancing of the firmness or elasticity of the skin, preventing the loss of firmness or elasticity of skin, or preventing or treating sagging, lax and loose skin. The firmness or elasticity of the skin can be measured by use of a cutometer. See Handbook Of Non-Invasive Methods And The Skin, eds. J. Serup, G. Jemec & G. Grove, Chapter 66.1 (2006). The loss of skin elasticity or firmness may be a result of a number of factors, including but not limited to aging, environmental damage, or the result of an application of a cosmetic to the skin.

[0021] As used herein, "improving the texture of skin" means the smoothing of the surface of the skin to remove either bumps or crevasses on the skin surface.

10 [0022] As used herein, "improving the appearance of wrinkles in skin" means preventing, retarding, arresting, or reversing the process of wrinkle and fine line formation in skin.

[0023] As used herein, "treating external aggressions in skin" means the reduction or prevention of the damage from external aggressions in skin. Examples of external aggressions include, but are not limited to, damage to the skin from the use of cleansers (*e.g.*, topical
15 cleansers containing surfactants), make-up, shaving as well as environmental damage such as from UV light (*e.g.*, sun damage from sunlight or damage from non-natural sources such as UV lamps and solar simulators), ozone, exhaust, pollution, chlorine and chlorine containing compounds, and cigarette smoke. Effects of external aggressions on the skin include, but are not limited to, oxidative and/or nitrosative damage to and modifications on lipids, carbohydrates,
20 peptides, proteins, nucleic acids, and vitamins. Effects of external aggressions on the skin also include, but are not limited to, loss of cell viability, loss or alteration of cell functions, and changes in gene and/or protein expression.

[0024] As used herein, "improving the skin tone" means the lightening of the appearance of the skin (*e.g.*, lightening pigmented marks or lesions, reducing skin sallowness, and/or evening
25 the color of the skin).

[0025] As used herein, the term "lightening the appearance of skin" refers generally to lightening, brightening, whitening, and/or evening of the skin tone, skin color, and/or shade of skin, and/or to the reduction in sallowness, and/or to the lightening and/or fading of hyperpigmented marks and/or lesions including, but not limited to, pigmented spots, melanin
30 spots, age spots, sun spots, senile lentigos, freckles, lentigos simplex, pigmented solar keratosis,

seborrhoeic keratosis, melasma, acne marks, post-inflammatory hyperpigmentation, lentigines, ephelides, combinations of two or more thereof and the like. In certain embodiments, “lightening the appearance of skin” also refers to increased skin radiance, glow, translucency and/or luminescence and/or obtaining a more radiant, glowing, translucent or luminous skin tone appearance or a less yellow or sallow skin tone. In certain preferred embodiments, “lightening the appearance of skin” refers to lightening and evening the skin tone, increasing skin radiance and/or lightening age spots.

[0026] As used herein, the term “skin in need of skin lightening treatment” refers generally to skin that exhibits one or more property selected from the group consisting of: skin having a measured Individual Typology Angle (ITA) value below 41 as determined per the COLIPA GUIDELINE: GUIDELINE FOR THE COLORIMETRIC DETERMINATION OF SKIN COLOUR TYPING AND PREDICTION OF THE MINIMAL ERYTHEMAL DOSE (MED) WITHOUT UV EXPOSURE published in 2007, which is incorporated herein by reference and further described below, darkened and/or sallow skin, including skin darkened by UV, skin with uneven skin tone, or skin with one or more hyperpigmented marks and/or lesions including, but not limited to, pigmented spots, melanin spots, age spots, sun spots, senile lentigos, freckles, lentigos simplex, pigmented solar keratosis, seborrhoeic keratosis, melasma, acne marks, post-inflammatory hyperpigmentation, lentigines, ephelides, combinations of two or more thereof and the like. In the COLIPA guidelines, skin color is defined function of the ITA value as: very light skin >55; Light skin 41-55, Intermediate 28-41, and Tan skin <28. In certain preferred embodiments, “skin in need of skin lightening” refers to individuals with a skin having an ITA value of less than 41, such as about 40 or less, about 35 or less, about 30 or less, or more preferably about 28 or less. In certain other preferred embodiments, the present invention is directed to compositions and methods for use on skin in need of skin lightening treatment selected from sallow and/or darkened skin. In certain other preferred embodiments, the present invention is directed to compositions and methods for use on skin in need of skin lightening treatment selected from the group consisting of age spots, freckles, marks left after acne, and combinations of two or more thereof.

[0027] As used herein, “cosmetically / dermatologically acceptable” means suitable for use in contact with tissues (*e.g.*, the skin or hair) without undue toxicity, incompatibility, instability, irritation, allergic response, and the like.

[0028] As used herein, the term “safe and effective amount” means an amount sufficient to induce the desired effect, but low enough to avoid serious side effects. The safe and effective amount of the compound, extract, or composition will vary with, *e.g.*, the age, health and environmental exposure of the end user, the duration and nature of the treatment, the specific
 5 extract, ingredient, or composition employed, the particular pharmaceutically-acceptable carrier utilized, and like factors.

[0029] As described herein, applicants have discovered that extracts of *Malva neglecta* and topical compositions containing them provide unexpectedly good skin barrier function, skin moisturization, skin anti-aging, and skin lightening benefits.

10 [0030] In particular, applicants have discovered that certain extracts of *Malva neglecta* provide a significant increase in ceramide levels in human skin cells, which is indicative of improved skin barrier function. An improved skin barrier function is desirable for an overall skin health and specifically for improving the appearance of at least one sign of aging. Roger, et al. (Rogers J, Harding C, Mayo A, Banks J, Rawlings A. Stratum corneum lipids: the effect of
 15 ageing and the seasons, Arch Dermatol Res. 1996 Nov; 288(12):765-70) demonstrated significant decreased levels of major skin lipid species, in particular ceramides with increasing age. Independently, Jensen, et al (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, 2005 Aug;14(8):609-18.)
 20 demonstrated reduced activities of ceramide-generating enzymes in the inner epidermis of aged skin. Taken together, it is highly desirable to increase skin lipid levels, *e.g.*, ceramide levels, to achieve significant improvements in skin barrier structure and function specifically improving on the appearance of at least one sign of aging.

[0031] Applicants have also discovered that topical application of certain extracts of *Malva neglecta*
 25 *neglecta* enhance the endogenous hyaluronic acid (“HA”) levels, indicating improvements in the appearance of at least one sign of skin aging. According to: 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, No. 12 (2009),
 30 in addition to normal intrinsic skin aging, also in “extrinsic skin aging” or “photoaging” (as a

result of exposure to external factors, mainly ultraviolet irradiation), the expression of hyaluronic acid producing genes decrease and that of hyaluronic acid degrading genes increase. According to 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, No. 5 (2013), in Keloid disease ("KD"), a fibroproliferative skin disorder characterized partly by an altered extracellular matrix ("ECM") profile, the hyaluronic acid ("HA") expression is reduced in KD tissue compared with normal skin (NS). Dry, scaly skin is frequently seen in the elderly. The degradation or loss of skin barrier function with increasing age is partly accountable for this manifestation. The recovery of damaged barrier function has been demonstrated to be slower in aged skin, resulting in greater susceptibility to developing dryness. This is a multifactorial process due, in part, to lower lipid levels in lamellar bodies (according to "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), and a decrease in epidermal filaggrin (according to "Terminal Differentiation Of Facial Epidermis Of The Aged: Immunohistochemical Studies," *Dermatology*, 1994;188(1):21-24). Increased transepidermal water loss (TEWL) is also exhibited by aged skin, leaving the stratum corneum more susceptible to becoming dry. Also, the formation of wrinkles is considered the most conspicuous and common manifestation, and nearly a sine qua non feature, of skin aging. To prevent the formation of wrinkles, it is necessary to halt the degradation of the skin's three primary structural constituents, collagen, elastin, and HA. HA can bind 1000 times its weight in water, and may help the skin retain and maintain water. HA is found in young skin at the periphery of collagen and elastin fibres and where these types of fibres intersect. In aged skin, such connections with HA disappear (according to Ghersetich I, Lotti T, Campanile G, Grappone C, Dini G., "Hyaluronic acid in cutaneous intrinsic aging," *Int J Dermatol* 1994; 33(2):119-122). It is presumed that the decreases in HA levels, which contribute to its disassociation with collagen and elastin as well as reduced water binding, may be involved in the changes noted in aged skin, including wrinkling, altered elasticity, reduced turgidity and diminished capacity to support the microvasculature of the skin. Thus, increasing the levels of hyaluronic acid in skin is highly desirable. Applicants have found that certain extracts of *Malva neglecta* can increase the levels of hyaluronic acid to a direction of

levels found in younger skin thereby providing the structural support to skin to reduce the appearance of at least one sign of aging in skin.

[0032] Applicants have also discovered that topical application of certain extracts of *Malva neglecta* decrease melanin production / accumulation in cells, thus indicating the extracts of *Malva neglecta* can help lighten the color of skin with high melanin content or lighten the color of dark/age/skin spots. Melanin production and accumulation correlate strongly with dark skin tone as well as some skin / age spots. Applicants measured inhibition of melanin synthesis in murine cells and also in 3D-skin equivalent tissues with *Malva neglecta* extract and found the extract to be an effective inhibitor of melanin synthesis. As shown in the Examples, the present extracts from *Malva neglecta* provide significantly superior benefits in improving the skin barrier function, moisturization, anti-aging, and skin lightening benefits compared not only to extracts from other select species of genus *Malva*, but also from other types of extracts from *Malva neglecta*.

[0033] Any suitable manner of preparing the extracts of *Malva neglecta* for use in accordance with the present invention may be used. Suitable extracts may be obtained using conventional methods including, but not limited to, direct extraction from the biomass by grinding, macerating, pressing, squeezing, mashing, centrifuging, and/or processes such as cold percolation, agitation/distillation, microwave assisted extraction, sonication, supercritical/subcritical CO₂ compressed gas extraction with or without polarity modifier, pressurized solvent extraction, accelerated solvent extraction, surfactant assisted pressurized hot water extraction, oil extraction, membrane extraction, Soxhlet extraction, the gold finger distillation/extraction and/or processes disclosed, for example, in US Pat. Nos. 7,442,391, 7,473,435, and 7,537,791 to Integrated Botanical Technologies, LLC, incorporated herein by reference, and the like, or by other methods such as solvent extraction, and the like. In particular, an extract in accordance with the present invention preferably is a solvent-based extraction made by grinding or macerating plant material in a solvent, typically an organic solvent such as an alcohol, acetone, liquid carbon dioxide with or without polarity modifier, hexane, or chloroform. The resulting extract comprised mainly non-polar compounds. The plant biomass preferably is separated entirely from the extraction, and is not used after extraction.

[0034] Any of a variety of solvents including aqueous ethanol, liquid carbon dioxide with or without polarity modifier, organic solvents, or combinations of two or more thereof may be used in methods of comprising solvent extraction. Preferably, non-polar organic solvents are used. Suitable non-polar organic solvents are C₁-C₈ alkanes, and, in particular, hexane; C₅-C₈ cycloalkanes; liquid carbon dioxide, C₁-C₈ alcohols, C₂-C₈ glycols / polyols, C₁-C₈ alkyl ethers, in particular, ethyl ether, and petroleum ethers; ketones, including C₃-C₈ ketones, methylene chloride, ethyl acetate, xylene, toluene, chloroform, vegetable oil, mineral oil and the like. Particularly effective, and thus preferred solvents include aqueous ethanol, liquid carbon dioxide, vegetable oil, C₁-C₈ alcohols, C₁-C₈ alkanes, C₂-C₈ glycols / polyols, C₅-C₈ cycloalkanes, and combinations thereof. In certain embodiments, the non-polar extract is extracted from *Malva neglecta* roots using hexane, glycerine, C₃-C₄ glycols, ethanol, liquid carbon dioxide with or without polarity modifier, chloroform, or a combination thereof. In certain preferred embodiments, the non-polar extract is extracted from *Malva neglecta* roots using hexanes, ethanol, aqueous ethanol, or liquid carbon dioxide with or without polarity modifier. In certain 15 embodiments, the non-polar extract is extracted from *Malva neglecta* aerial parts (above-ground parts, *e.g.*, leaves, flowers, shoots, seeds, etc.) using hexane, glycerine, C₃-C₄ glycols, ethanol, aqueous ethanol, liquid carbon dioxide with or without polarity modifier, chloroform, or a combination thereof. In certain preferred embodiments, the non-polar extract is extracted from *Malva neglecta* aerial parts (above-ground parts, *e.g.*, leaves, flowers, shoots, seeds, etc.) using 20 hexanes, ethanol, aqueous ethanol, or liquid carbon dioxide with or without polarity modifier. In certain embodiments, the non-polar extract is extracted from *Malva neglecta* whole herb using hexane, glycerine, C₃-C₄ glycols, ethanol, aqueous ethanol, liquid carbon dioxide with or without polarity modifier, chloroform, or a combination thereof. In certain preferred embodiments, the non-polar extract is extracted from *Malva neglecta* whole herb using hexanes, ethanol, aqueous 25 ethanol, or liquid carbon dioxide with or without polarity modifier. It will be appreciated that non-polar extracts or compounds are not characterized by a dipole, and are extracts that are not ionizing when dissolved in water, a nonionic substance. A non-polar compound can also be defined as a compound comprised of molecules linked through chemical bonds arranged in such a way that the distribution of charges is symmetrical. Non-polar compounds may dissolve in 30 water but would not dissociate into ions, *e.g.*, non-polar amino acids.

[0035] In certain preferred embodiments, the extract of the invention is an extract prepared by pulverizing the *Malva neglecta* raw material and extracting using a solvent having a dielectric constant of a value between about 1 and about 80 at 20°C, preferably a dielectric constant of a value between about 2 and about 60 at 20°C, more preferably a dielectric constant of a value
5 between about 2 and about 40 at 20°C, and even more preferably a dielectric constant of a value between about 2 and 35 at 20°C.

[0036] Applicants have further discovered that lipophilic extracts of *Malva neglecta* and topical compositions containing lipophilic extracts of *Malva neglecta* provide unexpectedly good skin barrier function, skin moisturization, improvement of at least the appearance of at least one
10 sign of skin aging, and skin lightening benefits. Such extracts typically are comprised of lipids from the *Malva neglecta* plant and are freely soluble and / or extracted with fats, oils, lipids, or solvents such as alkanes, toluene, petroleum ether, or liquid CO₂ with or without polarity modifier. It will be appreciated that lipophilic extracts or compounds are generally not soluble in water and are compounds having an affinity for, tending to combine with, or capable of
15 dissolving in lipids. Lipophilicity, hydrophobicity, and non-polarity can describe the same tendency towards participation in the London dispersion force as the terms are often used interchangeably. However, the terms "lipophilic" and "hydrophobic" are not synonymous, as can be seen with silicones and fluorocarbons, which are hydrophobic but not lipophilic. Moreover, although there is an overlap with lipophilic and non-polar extracts, such extracts can be exclusive
20 as well. For example, non-polar amino acids are not lipophilic in nature, and free fatty acids are lipophilic compounds but are not non-polar. Sterols can be classified as both, *e.g.*, cholesterol. An example of a solvent that results in non-polar but non-lipophilic extracts is ethyl acetate. An example of a solvent that results in lipophilic but not non-polar extracts is hexane.

[0037] In certain embodiments, the composition may include extracts from selected parts of
25 *Malva neglecta*, for example, one or more of the leaves, shoots, roots, fruits, flowers, seeds, or flowers. In other embodiments, the composition may include extracts from the whole herb of *Malva neglecta*, including leaves, shoots, roots, fruits, flowers, and seeds.

[0038] Any suitable amount of extract of *Malva neglecta* may be used in the compositions of the present invention. Preferably, the compositions comprise a safe and effective amount of
30 extract of *Malva neglecta*. In particular, the amount of *Malva neglecta* extract to be used

preferably is selected to achieve the desired treatment of a given skin condition. For instance, the amount of *Malva neglecta* extract to be used to improve skin barrier function is selected based on the desired effect achieved. Likewise, the amount of *Malva neglecta* extract to be used to improve the appearance of at least one sign of aging in skin is selected to achieve the desired amount of improvement; and the amount of *Malva neglecta* extract to be used to lighten skin is selected to achieve the desired skin lightening. All such amounts are determined by applying the *Malva neglecta* extract to the skin and observing the effect until the desired results are achieved, thereby determining a therapeutically effective amount of *Malva neglecta* extract.

[0039] The efficacy of *Malva neglecta* in improving skin barrier function may be measured by an increase in ceramide levels. In one embodiment of the present invention, the amount of extract of *Malva neglecta* used in a composition of the invention is that effective to achieve an increase in the ceramide levels by at least 1% or higher, preferably about 5% or higher, and more preferably about 10% or higher according to the test Determination of Ceramide Profile by High-Performance Thin-layer Chromatography (Assay 5) described herein.

[0040] The efficacy of *Malva neglecta* in improving skin barrier function and / or improving the appearance of at least one sign of aging in skin may be measured by an increase in hyaluronic acid secretion. In one embodiment of the present invention, the amount of extract of *Malva neglecta* used in a composition of the invention is that effective for providing an increase of hyaluronic acid secretion to greater than 1.2 fold, or, more preferably, greater than 1.5 fold, and, more preferably, greater than 2.0 fold over the control, when measured in accordance with the Hyaluronic acid (HA) Secretion test (Assay 2) described herein.

[0041] The efficacy of *Malva neglecta* in providing skin lightening benefit can be measured by decrease in melanin production. In one embodiment of the present invention, the amount of extract of *Malva neglecta* used in a composition formed in accordance with principles of the present invention is an amount effective for providing decrease in melanin production to greater than 10% or greater, preferably 30% or greater, and more preferably greater than 50%, when measured in accordance with the B16 melanin assay (Assay 7).

[0042] In certain preferred embodiments, the compositions comprise from greater than zero to about 20% extract of *Malva neglecta*. In certain other preferred embodiments, the compositions comprise from about 0.0001 to about 20%, from about 0.001 to about 10%, from

about 0.01 to about 5%, from about 0.1 to about 5%, or from about 0.2 to about 2% of extract of *Malva neglecta*.

[0043] Any suitable carrier may be used in the compositions. Preferably, the carrier is a cosmetically-acceptable carrier. As will be recognized by those of skill in the art, cosmetically-acceptable carriers comprise carriers that are suitable for use in contact with the body, in particular the skin, without undue toxicity, incompatibility, instability, irritation, allergic response, and the like. A safe and effective amount of carrier is from about 50% to about 99.999%, preferably from about 80% to about 99.9%, more preferably from about 99.9% to about 95%, most preferably from about 98% to about 99.8% of the composition.

[0044] The carrier can be in a wide variety of forms. For example, carriers in the form of emulsions, including, but not limited to, oil-in-water, water-in-oil, water-in-oil-in-water, and oil-in-water-in-silicone emulsions, are useful herein. These emulsions can cover a broad range of viscosities, *e.g.*, from about 100 cps to about 200,000 cps.

[0045] Examples of suitable cosmetically-acceptable carriers include cosmetically-acceptable solvents and materials for cosmetic solutions, suspensions, lotions, creams, serums, essences, gels, toners, sticks, sprays, ointments, liquid washes and soap bars, shampoos, hair conditioners, pastes, foams, mousses, powders, shaving creams, wipes, patches, strips, powered patches, microneedle patches, bandages, hydrogels, film-forming products, facial and skin masks, make-up, liquid drops, and the like. These product types may contain several types of cosmetically-acceptable carriers including, but not limited to solutions, suspensions, emulsions such as microemulsions and nanoemulsions, gels, solids, liposomes, other encapsulation technologies and the like.

[0046] The following are non-limitative examples of carriers. Other carriers can be formulated by those of ordinary skill in the art.

[0047] In one embodiment, the carrier contains water. In a further embodiment, the carrier may also contain one or more aqueous or organic solvents. Examples of organic solvents include, but are not limited to: dimethyl isosorbide; isopropylmyristate; surfactants of cationic, anionic and nonionic nature; vegetable oils; mineral oils; waxes; gums; synthetic and natural gelling agents; alkanols; glycols; and polyols. Examples of glycols include, but are not limited to, glycerin, propylene glycol, butylene glycol, pentalene glycol, hexylene glycol, polyethylene

glycol, polypropylene glycol, diethylene glycol, triethylene glycol, capryl glycol, glycerol, butanediol and hexanetriol, and copolymers or mixtures thereof. Examples of alkanols include, but are not limited to, those having from about 2 carbon atoms to about 12 carbon atoms (*e.g.*, from about 2 carbon atoms to about 4 carbon atoms), such as isopropanol and ethanol. Examples of polyols include, but are not limited to, those having from about 2 carbon atoms to about 15 carbon atoms (*e.g.*, from about 2 carbon atoms to about 10 carbon atoms) such as propylene glycol. The organic solvents may be present in the carrier in an amount, based upon the total weight of the carrier, of from about 1 percent to about 99.99 percent (*e.g.*, from about 20 percent to about 50 percent). Water may be present in the carrier (prior to use) in an amount, based upon the total weight of the carrier, of from about 5 percent to about 95 percent (*e.g.*, from about 50 percent to about 90 percent). Solutions may contain any suitable amounts of solvent, including from about 40 to about 99.99%. Certain preferred solutions contain from about 50 to about 99.9%, from about 60 to about 99%, from about 70 to about 99%, from about 80 to about 99%, or from about 90 to 99% of solvent.

[0048] A lotion can be made from such a solution. Lotions typically contain at least one emollient in addition to a solvent. Lotions may comprise from about 1% to about 20% (*e.g.*, from about 5% to about 10%) of an emollient(s) and from about 50% to about 90% (*e.g.*, from about 60% to about 80%) of water.

[0049] Another type of product that may be formulated from a solution is a cream. A cream typically contains from about 5% to about 50% (*e.g.*, from about 10% to about 20%) of an emollient(s) and from about 45% to about 85% (*e.g.*, from about 50% to about 75%) of water.

[0050] Yet another type of product that may be formulated from a solution is an ointment. An ointment may contain a simple base of animal, vegetable, or synthetic oils or semi-solid hydrocarbons. An ointment may contain from about 2% to about 10% of an emollient(s) plus from about 0.1% to about 2% of a thickening agent(s).

[0051] The compositions useful in the present invention can also be formulated as emulsions. If the carrier is an emulsion, from about 1% to about 10% (*e.g.*, from about 2% to about 5%) of the carrier contains an emulsifier(s). Emulsifiers may be nonionic, anionic or cationic.

[0052] Lotions and creams can be formulated as emulsions. Typically such lotions contain from 0.5% to about 5% of an emulsifier(s), while such creams would typically contain from

about 1% to about 20% (e.g., from about 5% to about 10%) of an emollient(s); from about 20% to about 80% (e.g., from 30% to about 70%) of water; and from about 1% to about 10% (e.g., from about 2% to about 5%) of an emulsifier(s).

[0053] Single emulsion skin care preparations, such as lotions and creams, of the oil-in-water type, and water-in-oil type are well-known in the art and are useful in the subject invention. Multiphase emulsion compositions, such as the water-in-oil-in-water type or the oil-in-water-in-oil type, are also useful in the subject invention. In general, such single or multiphase emulsions contain water, emollients, and emulsifiers as essential ingredients.

[0054] The compositions of this invention can also be formulated as a gel (e.g., an aqueous, alcohol, alcohol/water, or oil gel using a suitable gelling agent(s)). Suitable gelling agents for aqueous and/or alcoholic gels include, but are not limited to, natural gums, acrylic acid and acrylate polymers, and copolymers, and cellulose derivatives (e.g., hydroxymethyl cellulose and hydroxypropyl cellulose). Suitable gelling agents for oils (such as mineral oil) include, but are not limited to, hydrogenated butylene/ethylene/styrene copolymer and hydrogenated ethylene/propylene/styrene copolymer. Such gels typically contains between about 0.1% and 5%, by weight, of such gelling agents.

[0055] The compositions of the present invention can also be formulated into a solid formulation (e.g., a wax-based stick, soap bar composition, powder, or wipe). The composition of the present invention can also be combined with a solid, semi-solid, or dissolvable substrate (e.g., a wipe, mask, pad, glove, or strip).

[0056] The compositions of the present invention may further comprise any of a variety of additional cosmetically active agents. Examples of suitable additional active agents include: skin lightening agents, darkening agents, additional anti-aging agents, tropoelastin promoters, collagen promoters, anti-acne agents, shine control agents, anti-microbial agents such as anti-yeast agents, anti-fungal, and anti-bacterial agents, anti-inflammatory agents, anti-parasite agents, external analgesics, sunscreens, photoprotectors, antioxidants, keratolytic agents, detergents/surfactants, moisturizers, nutrients, vitamins, energy enhancers, anti-perspiration agents, astringents, deodorants, hair removers, hair growth enhancing agents, hair growth delaying agents, firming agents, hydration boosters, efficacy boosters, anti-callous agents, agents

for skin conditioning, anti-cellulite agents, odor-control agents such as odor masking or pH-changing agents, and the like.

[0057] Examples of various suitable additional cosmetically acceptable actives include hydroxy acids; benzoyl peroxide; D-panthenol; UV filters such as but not limited to avobenzene (Parsol 1789), bisdisulizole disodium (Neo Heliopan AP), diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate (Uvinul A Plus), ecamsule (Mexoryl SX), methyl anthranilate, 4-aminobenzoic acid (PABA), cinoxate, ethylhexyl triazone (Uvinul T 150), homosalate, 4-methylbenzylidene camphor (Parsol 5000), octyl methoxycinnamate (Octinoxate), octyl salicylate (Octisalate), padimate O (Escalol 507), phenylbenzimidazole sulfonic acid (Ensulizole), polysilicone-15 (Parsol SLX), trolamine salicylate, Bemotrizinol (Tinosorb S), benzophenones 1–12, dioxybenzone, drometrizole trisiloxane (Mexoryl XL), iscotrizinol (Uvasorb HEB), octocrylene, oxybenzone (Eusolex 4360), sulisobenzene, bisoctrizole (Tinosorb M), titanium dioxide, zinc oxide; carotenoids; free radical scavengers; spin traps; retinoids and retinoid precursors such as retinol, retinoic acid and retinyl palmitate; ceramides; polyunsaturated fatty acids; essential fatty acids; enzymes; enzyme inhibitors; minerals; hormones such as estrogens; steroids such as hydrocortisone; 2-dimethylaminoethanol; copper salts such as copper chloride; peptides containing copper such as Cu:Gly-His-Lys, coenzyme Q10; amino acids such as proline; vitamins; lactobionic acid; acetyl-coenzyme A; niacin; riboflavin; thiamin; ribose; electron transporters such as NADH and FADH₂; and other botanical extracts such as oat, aloe vera, Feverfew, Soy, Shiitake mushroom extracts, and derivatives and mixtures thereof.

[0058] In certain preferred embodiments, the skin care compositions comprise an extract of *Malva neglecta* and at least one additional skin moisturizing active agent.

[0059] In certain preferred embodiments, the skin care compositions comprise an extract of *Malva neglecta* and at least one additional agent for improving the appearance of at least one sign of aging in skin. Examples of suitable additional agents improving the appearance of at least one sign of aging in skin include, but are not limited to, tropoelastin promoters, collagen promoters, retinoids, hyaluronic acid, dimethylaminoethanol, N,N,N',N'-tetrakis(2-hydroxypropyl)ethylenediamine, alpha hydroxy acids, polyhydroxyacids, and combinations of two or more thereof.

[0060] "Tropoelastin promoters," as used herein, refers to a class of compounds that possess the biological activity of enhancing the production of tropoelastin. Tropoelastin promoters, according to the present invention, include all natural or synthetic compounds that are capable of enhancing the production of tropoelastin in the human body.

5 [0061] Examples of suitable tropoelastin promoters include, but are not limited to, blackberry extracts, cotinus extracts, feverfew extracts, extracts of *Phyllanthus niruri* and bimetal complexes having copper and/or zinc constituents. The bimetal complex having copper and/or zinc constituents may be, for example, copper-zinc citrate, copper-zinc oxalate, copper-zinc tartarate, copper-zinc malate, copper-zinc succinate, copper-zinc malonate, copper-zinc
10 maleate, copper-zinc aspartate, copper-zinc glutamate, copper-zinc glutarate, copper-zinc fumarate, copper-zinc glucarate, copper-zinc polyacrylic acid, copper-zinc adipate, copper-zinc pimelate, copper-zinc suberate, copper-zinc azealate, copper-zinc sebacate, copper-zinc dodecanoate, or combinations thereof. In a preferred embodiment, the tropoelastin promoter is selected from blackberry extracts, cotinus extracts, feverfew extracts, and combinations thereof.
15 In a particularly preferred embodiment, the tropoelastin promoter is selected from blackberry extracts, feverfew extracts, and combinations thereof.

[0062] By "cotinus extract," it is meant an extract of the leaves of "*Cotinus coggygria*," such as a water extract thereof, available from Bilkokoop of Sofia, Bulgaria.

[0063] By "blackberry extract," it is meant a blend of compounds isolated from the plant of
20 the genus *Rubus*, and preferably *Rubus fruticosus*. In one embodiment, the compounds are isolated from the flowers of the plant. In a further embodiment, the compounds are isolated from dried flowers of the plant. Such compounds may be isolated from one or more part of the plant (e.g., the whole plant, flower, seed, root, rhizome, stem, fruit and/or leaf of the plant). In a preferred embodiment, the blackberry extract is a blackberry leaf extract. One particularly
25 suitable blackberry extract is produced by extracting the leaves of *Rubus fruticosus* with a mixture of water and ethanol compounded to an activity of about 5% to about 10%, with a maltodextrin matrix, commercially available from Symrise Inc. of Teterboro, NJ, and is sold under the name "SymMatrix."

[0064] Extracts of "*Phyllanthus niruri*" may be harvested and used as the whole plant, or
30 optionally one or more parts of the plant (e.g., flower, seed, root, rhizome, stem, fruit and/or leaf

of the plant) may be used. The *Phyllanthus niruri* plant or parts thereof may be finely divided, such as by grinding or milling, to a powder. A suitable milled form of *Phyllanthus niruri* is commercially available from Raintree Nutrition, Inc., of Carson City, Nevada. Preferably, a low molecular weight fraction of *Phyllanthus niruri* is used, for instance a fraction of *Phyllanthus*
 5 *niruri* substantially free of molecular species having a molecular weight of greater than about 100,000 daltons. Preferably, such low molecular weight fraction is water extractable from the *Phyllanthus niruri* plant.

[0065] Compositions of the present invention may include a cosmetically effective amount of one or more tropoelastin promoters such as those described above. The compositions
 10 preferably include, on an active basis, from about 0.1% to about 10% of the tropoelastin promoters, more preferably from about 0.5% to about 5% of tropoelastin promoters, and most preferably from about 0.5% to about 2% of the tropoelastin promoters.

[0066] "Collagen promoter," as used herein, refers to compounds that possess the biological activity of enhancing the production of collagen. "Non-retinoid collagen promoters" according
 15 to the present invention include all natural or synthetic compounds that are not retinoids, or derived from retinoids, and are capable of enhancing the production of collagen in the human body.

[0067] Examples of suitable collagen promoters include, but are not limited to the following: Retinoids including retinol, retinaldehyde, and retinoic acid, extracts of feverfew (*Tanacetum*
 20 *parthenium*), extracts of *Centella asiatica*, and extracts of *Siegesbeckia orientalis*; extracts of soy; collagen-promoting peptides; ursolic acid; and asiaticoside.

[0068] *Centella asiatica*, also known as *Violette marronne* on Reunion Island, Gotu Kola or Indian pennywort in India, *Centella repanda* in North America, and Talapetraka in Madagascar, is a polymorphous herb and belongs to the family of *Umbelliferae* (*Apiaceae*), particularly to the
 25 *Hydrocotyle* subfamily. It grows wild throughout the tropics and prefers moist and shady regions at an altitude of about 600 to 1200 meters above sea level. *Centella asiatica* has three varieties: Typica, Abyssinica, and Floridana. The herb is known and used for its healing, sedative, analgesic, antidepressant, antiviral and antimicrobial properties. The biological activity of the herb appears to be due to the presence of triterpene molecules in the herb. A suitable

extract of *Centella asiatica* is available as TECA from Bayer Consumer HealthCare of Basel, Switzerland.

[0069] By "extracts of *Siegesbeckia orientalis*," is meant any of various extracts of the plant *Siegesbeckia orientalis*, including Darutoside available from Sederma (Croda International Group of Edison, NJ).

[0070] Suitable collagen-promoting peptides include the following matrikine peptides, (*i.e.*, a peptide derived from the degradation of extracellular matrix proteins - collagen, elastin, or proteoglycan) including palmitoyl pentapeptides, in particular Pal-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser-OH, available as MATRIXYL from Sederma (Croda International Group of Edison, NJ); GHK copper peptide available as PROCYTE from Photomedex of Montgomeryville, PA; Palmitoyl GHK peptide available as Biopopeptide CL from Sederma (Croda International Group of Edison, NJ); Biomimetic tetrapeptides, such as those available as Chronoline Tri Peptide from Unipex of Québec, Canada ; and Palmitoyl tri-peptide, available as Syn-Coll from DSM of Basel, Switzerland.

[0071] Ursolic acid is also known as pentacyclic triterpene acid, Prunol, Malol, Urson, beta-ursolic acid and 3-Beta-Hydroxy-Urs-12-En-28-Oic Acid. It is commercially available for example from Sigma-Aldrich of St. Louis, MO.

[0072] Asiaticoside, also known chemically as: [6-[[3,4-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)-5-(3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl)oxyoxan-2-yl]oxymethyl]-3,4,5-trihydroxyoxan-2-yl] 10,11-dihydroxy-9-(hydroxymethyl)-1,2,6a,6b,9,12a-hexamethyl-2,3,4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13,14b-tetradecahydro-1H-picene-4a-carboxylate) is commercially available for example from Bayer Santé Familiale Division Serdex, 69, Boulevard Victor Hugo 93400 SAINT-OUEN France.

[0073] Compositions of the present invention may include a cosmetically effective amount of one or more collagen promoters. The compositions preferably include, on an active basis, from about 0.1% to about 10% of the collagen promoters, more preferably from about 0.5% to about 5% of collagen promoters, and most preferably from about 0.5% to about 2% of the collagen promoters.

[0074] The compositions of the present invention may comprise additionally at least one skin lightening active agent. Examples of suitable skin lightening active agents include, but are not limited to, tyrosinase inhibitors, melanin-degradation agents, melanosome transfer inhibiting agents including PAR-2 antagonists, exfoliants, sunscreens, retinoids, antioxidants, Tranexamic acid, tranexamic acid cetyl ester hydrochloride, skin bleaching agents, linoleic acid, adenosine monophosphate disodium salt, Chamomilla extract, allantoin, opacifiers, talcs and silicas, zinc salts, and the like, and other agents as described in Solano *et al.* Pigment Cell Res. 19 (550-571) and Ando *et al.* Int J Mol Sci 11 (2566-2575).

[0075] Examples of suitable tyrosinase inhibitors include but, are not limited to, Vitamin C and its derivatives, Vitamin E and its derivatives, Kojic Acid, Arbutin, resorcinols, hydroquinone, Flavones e.g. Licorice flavanoids, Licorice root extract, Mulberry root extract, Dioscorea Coptis root extract, Saxifraga extract and the like, Ellagic acid, Salicylates and derivatives, Glucosamine and derivatives, Fullerene, Hinokitiol, Dioic acid, Acetyl glucosamine, 5,5'-dipropyl-biphenyl-2,2'-diol (Magnolignan), 4-(4-hydroxyphenyl)-2-butanol (4-HPB), combinations of two or more thereof, and the like. Examples of vitamin C derivatives include, but are not limited to, ascorbic acid and salts, Ascorbic Acid-2-Glucoside, sodium ascorbyl phosphate, magnesium ascorbyl phosphate, and natural extract enriched in vitamin C. Examples of vitamin E derivatives include, but are not limited to, alpha-tocopherol, beta, tocopherol, gamma-tocopherol, delta-tocopherol, alpha-tocotrienol, beta-tocotrienol, gamma-tocotrienol, delta-tocotrienol and mixtures thereof, tocopherol acetate, tocopherol phosphate and natural extracts enriched in vitamin E derivatives. Examples of resorcinol derivatives include, but are not limited to, resorcinol, 4-substituted resorcinols like 4-alkylresorcinols such as 4-butyresorcinol (rucinol), 4-hexylresorcinol (Synovea HR, Sytheon), phenylethyl resorcinol (Symwhite, Symrise), 1-(2,4-dihydroxyphenyl)-3-(2,4-dimethoxy-3-methylphenyl)-Propane (nivitol, Unigen) and the like and natural extracts enriched in resorcinols. Examples of salicylates include, but are not limited to, 4-methoxy potassium salicylate, salicylic acid, acetylsalicylic acid, 4-methoxysalicylic acid and their salts. In certain preferred embodiments, the tyrosinase inhibitors include a 4-substituted resorcinol, a vitamin C derivative, or a vitamin E derivative. In more preferred embodiments, the tyrosinase inhibitor comprises Phenylethyl resorcinol, 4-hexyl resorcinol, or ascorbyl-2-glucoside.

[0076] Examples of suitable melanin-degradation agents include, but are not limited to, peroxides and enzymes such as peroxidases and ligninases. In certain preferred embodiments, the melanin-inhibiting agents include a peroxide or a ligninase.

[0077] Examples of suitable melanosome transfer inhibiting agents including PAR-2

5 antagonists such as soy trypsin inhibitor or Bowman-Birk Inhibitor, Vitamin B3 and derivatives such as Niacinamide, Essential soy, Whole Soy, Soy extract. In certain preferred embodiments, the melanosome transfer inhibiting agents includes a soy extract or niacinamide.

[0078] Examples of exfoliants include, but are not limited to, alpha-hydroxy acids such as lactic acid, glycolic acid, malic acid, tartaric acid, citric acid, or any combination of any of the

10 foregoing, beta-hydroxy acids such as salicylic acid, polyhydroxy acids such as lactobionic acid and gluconic acid, and mechanical exfoliation such as microdermabrasion. In certain preferred embodiments, the exfoliants include glycolic acid or salicylic acid.

[0079] Examples of sunscreens include, but are not limited to, avobenzene (Parsol 1789), bisdisulizole disodium (Neo Heliopan AP), diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate

15 (Uvinul A Plus), ecamsule (Mexoryl SX), methyl anthranilate, 4-aminobenzoic acid (PABA), cinoxate, ethylhexyl triazone (Uvinul T 150), homosalate, 4-methylbenzylidene camphor (Parsol 5000), octyl methoxycinnamate (Octinoxate), octyl salicylate (Octisalate), padimate O (Escalol 507), phenylbenzimidazole sulfonic acid (Ensulizole), polysilicone-15 (Parsol SLX), trolamine salicylate, Bemotrizinol (Tinosorb S), benzophenones 1-12, dioxybenzone, drometrizole

20 trisiloxane (Mexoryl XL), iscotrizinol (Uvasorb HEB), octocrylene, oxybenzone (Eusolex 4360), sulisobenzene, bisoctrizole (Tinosorb M), titanium dioxide, zinc oxide, and the like.

[0080] Examples of retinoids include, but are not limited to, retinol (Vitamin A alcohol), retinal (Vitamin A aldehyde), retinyl acetate, retinyl propionate, retinyl linoleate, retinoic acid, retinyl palmitate, isotretinoin, tazarotene, bexarotene, Adapalene, combinations of two or more

25 thereof and the like. In certain preferred embodiments, the retinoid is selected from the group consisting of retinol, retinal, retinyl acetate, retinyl propionate, retinyl linoleate, and combinations of two or more thereof. In certain more preferred embodiments, the retinoid is retinol.

[0081] Examples of antioxidants include, but are not limited to, water-soluble antioxidants

30 such as sulfhydryl compounds and their derivatives (e.g., sodium metabisulfite and N-acetyl-

cysteine, glutathione), lipoic acid and dihydrolipoic acid, stilbenoids such as resveratrol and derivatives, lactoferrin, iron and copper chelators and ascorbic acid and ascorbic acid derivatives (e.g., ascorbyl-2-glucoside, ascorbyl palmitate and ascorbyl polypeptide). Oil-soluble antioxidants suitable for use in the compositions of this invention include, but are not limited to, butylated hydroxytoluene, retinoids (e.g., retinol and retinyl palmitate), tocopherols (e.g., tocopherol acetate), tocotrienols, and ubiquinones. Natural extracts containing antioxidants suitable for use in the compositions of this invention, include, but not limited to, extracts containing flavonoids and isoflavonoids and their derivatives (e.g., genistein and diadzein), extracts containing resveratrol and the like. Examples of such natural extracts include grape seed, green tea, black tea, white tea, pine bark, feverfew, parthenolide-free feverfew, oat extracts, blackberry extract, cotinus extract, soy extract, pomelo extract, wheat germ extract, Hesperedin, Grape extract, Portulaca extract, Licochalcone, chalcone, 2,2'-dihydroxy chalcone, Primula extract, propolis, and the like.

[0082] The additional cosmetically active agent may be present in a composition in any suitable amount, for example, in an amount of from about 0.0001% to about 20% by weight of the composition, e.g., about 0.001% to about 10% such as about 0.01% to about 5%. In certain preferred embodiments, in an amount of 0.1% to 5% and in other preferred embodiments from 1% to 2%.

[0083] Compositions of the present invention may include a cosmetically effective amount of one or more anti-inflammatory compounds.

[0084] Examples of suitable anti-inflammatory agents include substituted resorcinols, (E)-3-(4-methylphenylsulfonyl)-2-propenenitrile (such as "Bay 11-7082," commercially available from Sigma-Aldrich of St. Louis, Missouri), tetrahydrocurcuminoids (such as Tetrahydrocurcuminoid CG, available from Sabinsa Corporation of Piscataway, NJ), extracts and materials derived from the following: *Phellodendron amurense* Cortex Extract (PCE), Non-Denatured Soy (*Glycine max*), Feverfew (*Tanacetum parthenium*), Ginger (*Zingiber officinale*), Ginko (*Ginkgo biloba*), Madecassoside (*Centella asiatica* extract ingredient), Cotinus (*Cotinus coggygria*), Butterbur Extract (*Petasites hybridus*), Goji Berry (*Lycium barbarum*), Milk Thistle Extract (*Silybum marianum*), Honeysuckle (*Lonicera japonica*), Basalm of Peru (*Myroxylon pereirae*), Sage (*Salvia officinalis*), Cranberry Extract (*Vaccinium oxycoccos*), Amaranth Oil (*Amaranthus*

cruentus), Pomegranate (*Punica granatum*), Yerbe Mate (*Ilex paraguariensis* Leaf Extract), White Lily Flower Extract (*Lilium candidum*), Olive Leaf Extract (*Olea europaea*), Phloretin (apple extract), Oat Flour (*Avena sativa*), Lifenol (Hops: *Humulus lupulus*) Extract, Bugrane P (*Ononis spinosa*), Licochalcone (Licorice: *Glycyrrhiza inflata* extract ingredient), Symrelief
 5 (Bisabolol and Ginger extract), combinations of two or more thereof, and the like.

[0085] In one embodiment, the anti-inflammatory agent is a resorcinol. Particularly suitable substituted resorcinols include 4-hexyl resorcinol and 4-octylresorcinol, particularly 4-hexyl resorcinol. 4-Hexyl resorcinol is commercially available as "SYNOVEA HR" from Sytheon of Lincoln Park, NJ. 4-Octylresorcinol is commercially available from City Chemical LLC of West
 10 Haven, Connecticut.

[0086] By "extracts of feverfew," it is meant extracts of the plant "*Tanacetum parthenium*," such as may be produced according to the details set forth in US Patent Application Publication No. 2007/0196523, entitled "PARTHENOLIDE FREE BIOACTIVE INGREDIENTS FROM FEVERFEW (TANACETUM PARTHENIUM) AND PROCESSES FOR THEIR
 15 PRODUCTION." One particularly suitable feverfew extract is commercially available as about 20% active feverfew, from Integrated Botanical Technologies of Ossining, NY.

[0087] In the skin care composition of the invention, the ratio of the amounts of the extract of *Malva neglecta* to the anti-inflammatory compound may be varied. For example, the extract and the anti-inflammatory compound may be present in a weight ratio (which is determined by
 20 dividing the amount by weight of the dry extract by the amount by weight of the anti-inflammatory compound) of about 0.001 to about 100, preferably about 0.01 to about 10, more preferably about 0.25 to about 2.

[0088] A variety of other materials may also be present in the compositions of the present invention. In certain preferred embodiments, the composition comprises one or more topical
 25 ingredients selected from the group consisting of: surfactants, chelating agents, emollients, humectants, conditioners, preservatives, opacifiers, fragrances and the like.

[0089] What is meant by an emollient is a compound that helps to maintain the soft, smooth, and pliable appearance of the skin (*e.g.*, by remaining on the skin surface or in the stratum corneum to act as a lubricant). Examples of suitable emollients include those found in Chapter
 30 35, pages 399-415 (Skin Feel Agents, by G Zocchi) in Handbook of Cosmetic Science and

Technology (edited by A. Barel, M. Paye and H. Maibach, Published in 2001 by Marcel Dekker, Inc New York, NY), and include, but are not limited to, petrolatum, hexyldecyl stearate and plant, nut, and vegetable oils such as macadamia nut oil, rice bran oil, grape seed oil, palm oil, prim rose oil, hydrogenates peanut oil, and avocado oil.

5 [0090] What is meant by a humectant is a compound intended to increase the water content of the top layers of skin (*e.g.*, hygroscopic compounds). Examples of suitable humectants include those found Chapter 35, pages 399-415 (Skin Feel Agents, by G Zocchi) in Handbook of Cosmetic Science and Technology (edited by A. Barel, M. Paye and H. Maibach, Published in 2001 by Marcel Dekker, Inc New York, NY) and include, but are not limited to, glycerin,
10 sorbitol or trehalose (*e.g.*, α,α -trehalose, β,β -trehalose, α,β -trehalose) or a salt or ester thereof (*e.g.*, trehalose 6-phosphate).

[0091] What is meant by a surfactant is a surface-active agent intended to cleanse or emulsify. Examples of suitable surfactants include those found in Chapter 37, pages 431-450 (Classification of surfactants, by L. Oldenhove de Guertechin) in Handbook of Cosmetic Science
15 and Technology (edited by A. Barel, M. Paye and H. Maibach, Published in 2001 by Marcel Dekker, Inc New York, NY) and include, but are not limited to anionic surfactants such as sulfates, cationic surfactants such as betaines, amphoteric surfactants such as sodium coco glycinate, noionic surfactants such as alkyl polyglucosides.

[0092] Examples of suitable chelating agents include those which are capable of protecting
20 and preserving the compositions of this invention. Preferably, the chelating agent is ethylenediamine tetracetic acid ("EDTA"), and more preferably is tetrasodium EDTA, available commercially from Dow Chemical Company of Midland, Michigan under the tradename, "Versene 100XL."

[0093] Suitable preservatives include, for example, parabens, quaternary ammonium species,
25 phenoxyethanol, benzoates, DMDM hydantoin, organic acids and are present in the composition in an amount, based upon the total weight of the composition, from about 0 to about 1 percent or from about 0.05 percent to about 0.5 percent.

[0094] Any of a variety of conditioners which impart additional attributes, such as gloss to the hair, are suitable for use in this invention. Examples include, but are not limited to, volatile
30 silicone conditioning agent having an atmospheric pressure boiling point less than about 220°C.

Examples of suitable volatile silicones nonexclusively include polydimethylsiloxane, polydimethylcyclsiloxane, hexamethyldisiloxane, cyclomethicone fluids such as polydimethylcyclsiloxane available commercially from Dow Corning Corporation of Midland, Michigan under the tradename, "DC-345" and mixtures thereof, and preferably include
 5 cyclomethicone fluids. Other suitable conditioners include cationic polymers, including polyquaterniums, cationic guar, and the like.

[0095] Any of a variety of commercially available pearlescent or opacifying agents are suitable for use in the composition. Examples of suitable pearlescent or opacifying agents include, but are not limited to, mono or diesters of (a) fatty acids having from about 16 to about
 10 22 carbon atoms and (b) either ethylene or propylene glycol; mono or diesters of (a) fatty acids having from about 16 to about 22 carbon atoms (b) a polyalkylene glycol of the formula: HO-(JO)_a-H, wherein J is an alkylene group having from about 2 to about 3 carbon atoms; and a is 2 or 3; fatty alcohols containing from about 16 to about 22 carbon atoms; fatty esters of the formula: KCOOCH₂L, wherein K and L independently contain from about 15 to about 21 carbon
 15 atoms; inorganic solids insoluble in the shampoo composition, and mixtures thereof.

[0096] Any fragrance compositions suitable for use on skin may be used in accord with the present invention.

[0097] In certain preferred embodiments, the present invention is in the form of a substrate comprising a composition of the present invention. Any suitable substrate may be used.
 20 Examples of suitable substrates and substrate materials are disclosed, for example, in U.S. Published Application Nos. 2005/0226834 and 2009/0241242 which are incorporated herein by reference in their entirety.

[0098] In certain preferred embodiments, the substrate is a wipe, glove, or a facial mask. Preferably, such embodiments comprise a water-insoluble substrate as such is defined in the
 25 cited references above. For certain embodiments, the water-insoluble substrate may have a size and shape such that it covers the face of a human user to facilitate placing the water-insoluble substrate about the face of the user as a mask substrate. For example, the water-insoluble mask substrate may have openings for a mouth, nose, and/or eyes of the user. Alternatively, the water-insoluble substrate may have no such openings. Such a configuration without openings may be
 30 useful for embodiments of the invention in which the water-insoluble substrate is intended to be

draped over a non-facial expanse of skin or if the water-insoluble substrate is intended to be used as wipe. The water-insoluble substrate may have various shapes, such as an angular shape (e.g., rectangular) or an arcuate shape such as circular or oval. For certain embodiments, the substrate is a glove such as described in U.S. Published Application No 2006/0141014 which is

5 incorporated herein in its entirety. In one embodiment of the invention, the product includes a plurality of water-insoluble substrates of different shapes.

[0099] The present invention further comprises a method of improving the barrier function and moisturization of skin by applying to skin in need of improving skin barrier function and moisturization an extract of *Malva neglecta*, in particular an extract of *Malva neglecta* aerial
10 parts and/or roots. The method comprises for example topically applying a composition of the present invention comprising an extract of *Malva neglecta*, in particular an extract of *Malva neglecta* aerial parts and/or roots to skin in need of improving skin barrier function and moisturization. Such topical application may be to any skin in need of treatment on the body, for example skin of the face, lips, neck, chest, back, arms, axilla, hands, feet and/or legs. Preferably,
15 the extract is a non-polar and / or lipophilic extract of *Malva neglecta*. The extract of *Malva neglecta* is preferably applied in an effective amount that results in the desired improvement of skin barrier function being achieved.

[00100] The present invention further comprises a method of improving the appearance of at least one sign of skin aging by applying to skin in need of improving the appearance of at least
20 one sign of skin aging an extract of *Malva neglecta*, in particular an extract of *Malva neglecta* aerial parts and/or roots. The method comprises for example topically applying a composition of the present invention comprising an extract of *Malva neglecta*, in particular an extract of *Malva neglecta* aerial parts and/or roots to skin in need of treatment of at least one sign of skin aging. Such topical application may be to any skin in need of treatment on the body, for example skin
25 of the face, lips, neck, chest, back, arms, axilla, hands, feet and/or legs. Preferably, the extract is a non-polar and / or lipophilic extract of *Malva neglecta*. The extract of *Malva neglecta* is preferably applied in an effective amount that results in the desired improvement in the appearance of at least one sign of skin aging being achieved.

[00101] The present invention further comprises a method of lightening the skin by applying
30 to skin in need of skin lightening treatment an extract of *Malva neglecta*, in particular an extract

of *Malva neglecta* aerial parts and/or roots. The method comprises for example topically applying a composition of the present invention comprising an extract of *Malva neglecta*, in particular an extract of *Malva neglecta* aerial parts and/or roots to skin in need of skin lightening treatment. Such topical application may be to any skin in need of treatment on the body, for example skin of the face, lips, neck, chest, back, arms, axilla, hands, feet and/or legs. Preferably, the extract is a non-polar and / or lipophilic extract of *Malva neglecta*. The extract of *Malva neglecta* is preferably applied in an effective amount that results in the desired skin lightening being achieved.

[00102] Any suitable method of applying the composition to the skin in need may be used.

For example, the composition may be applied directly from a package to the skin in need, by hand to the skin in need, or may be transferred from a substrate such as a wipe or mask, or a combination of two or more thereof. In other embodiments, the composition may be applied via a dropper, tube, roller, spray, and patch or added to a bath or otherwise to water to be applied to the skin, and the like. The composition may be applied in a variety of manners /forms, including, without limitation, as a leave-on cream, mask, and / or serum.

[00103] In certain preferred embodiments, the methods of the present invention comprise applying at least two different compositions or products comprising a *Malva neglecta* extract to the skin. For example, the methods may comprise applying a first composition comprising *Malva neglecta* extract to skin in need of improving skin barrier efficacy and moisturization,

followed by applying a second composition comprising *Malva neglecta* extract that is different from the first composition, to the skin in need of treatment. In certain preferred embodiments, the first and second composition may be independently selected from the group consisting of lotions, cleansers, masks, wipes, creams, serums, gels, and the like. In certain preferred embodiments, at least one of the first and second compositions is a cleanser, lotion, cream, essence, or serum and the other is a facial mask or wipe. In certain other preferred embodiments, at least one of the first and second compositions is a cleanser and the other is a lotion or cream.

EXAMPLES

The following test methods were used in the Examples.

Assay 1: PPAR δ transactivation assay

Control samples of HEK293 transfected with human peroxisome proliferator-activated receptor delta (hPPAR δ) ligand binding domain were prepared and harvested as indicated below, but without addition of any extract. Upon treatment, the transactivation of hPPAR δ was measured.

- 5 Cells were lysed and luminescence of the luciferase signal was measured. The potency of the extracts was determined by comparing the fold increase achieved by the extracts against the vehicle-treated control.

- Specifically, plasmid containing human PPAR δ ligand binding domain (LBD) fused with yeast Gal4 DNA binding domain, and Gal4-luciferase vectors were supplied by Janssen Research & Development, LLC. Human HEK239 cells were grown in DMEM+10%FBS+1% Glutamine+1% Na Pyruvate to about 70% confluency in T75 flasks. Cells were transiently transfected with two plasmids (1:1 ratio) using Lipofectamin 2000 reagent (Life technologies, Grand Island, NY) in T75 flask. The transfection protocol for a T75 flask included treating cells with 1) 10 μ g DNA (5 μ g of each vector) + 1.25mL OptiMEM; 2) 25 μ l lipofectamine + 1.25mL OptiMEM; 3) incubating for 5 min; 4) mixing together; 5) incubating 20 min; and 6) adding to 10 mL growth media without P/S. After 20-24h transfection, media were removed and cells were lifted and counted. Compound treatment was prepared in phenol-red free growth media with 0.1% final DMSO concentration (vehicle) and then added into designated 96 well plates. 40,000 cells were added onto each well in additional 100 μ l of phenol-red free growth media. Final volume for each reaction was 200 μ l. Following 20-24h treatment, media were removed and kept for LDH assay. 25 μ l of 1xPLB lysis buffer was added in each well and incubated for 10 min with gentle shaking. 100 μ l of luciferase detection buffer (Promega luciferase assay system Cat# E1501) was added to measure luciferase activity.

Assay 2: PPAR α transactivation assay

hPPAR α transactivation activity was measured by luciferase assay using hPPAR α assay kit (Cat#IB00111) from INDIGO biosciences (State College, PA) and the manufacturer's instructions for the assay were followed. In brief, test materials were prepared at the appropriate dilution series of 2x-concentrated reference agonist (GW590735) and an appropriate dilution

series of 2x-concentrated test material(s) to be assayed in compound screening media (supplied in the kit). 10mL of cell recovery media (supplied in the kit) was added to frozen cell pellet (hPPAR α cells) and defrosted at a water bath. 100 μ L of hPPAR α cells and prepared test materials were dispensed into each well of the 96 well assay plate (final volume was 200 μ L per well). Following an overnight incubation, the treatment media were discarded and 100 μ L of Luciferase Detection Reagent (LDR, supplied) was added per well. The intensity of light emission from each sample well was quantified using a plate-reading luminometer (SpectraMax).

Assay 3: Gene expression

- 10 Samples were isolated from primary human keratinocytes and skin equivalents that had been treated with extracts dissolved in DMSO or DMSO without extracts (as control) for 24 hours using Qiagen RNeasy kit with DNase I digestion (Cat#79254) (Valencia, CA). Reverse transcription was performed using High Capacity cDNA kit (Life technologies Cat#4368814). 40 to 60ng of cDNA samples were used for QPCR reaction. Taqman gene expression assay was
- 15 purchased from Life Technologies (Grand Island, NY). QPCR reaction was performed using ABI 7500 fast amplifier. The PCR primers used are presented in Table 1. All gene expression data were normalized by reference genes, polymerase (RNA) II polypeptide A (POLR2A) or/and ribosomal protein, large, PO (RPLPO). Relative gene expression was calculated by comparative CT method.
- 20 **Involucrin** is a protein of human epidermis encoded by the *IVL* gene and it contributes to the cell envelope formation that protects corneocytes in the skin.

Transglutaminase catalyzes the formation of bonds between a free amine group and the gamma-carboxamide group of glutamine that exhibit high resistance to proteolytic degradation and enhance the natural barrier of the skin.

- 25 **Sphingomyelin phosphodiesterase 3** is an enzyme that in humans is encoded by the *SMPD3* gene and is involved in ceramide synthesis.

Aquaporin (AQP3) is a water and glycerol channel, playing an essential role in skin hydration.

HBEGF is the predominant growth factor in the epithelialization required for cutaneous wound healing. The mitogenic and migratory effects of HB-EGF on keratinocytes and fibroblasts promote dermal repair and angiogenesis necessary for wound healing and is a major component of wound fluids. HB-EGF displays target cell specificity during the early stages of wound healing being released by macrophages, monocytes, and keratinocytes. HB-EGF cell surface binding to heparan sulfate proteoglycans enhances mitogen promoting capabilities increasing the rate of skin wound healing, decreasing human skin graft healing times, and promotes rapid healing of ulcers, burns, and epidermal split thickness wounds.

Table 1 - PCR primers

Life Technologies (Applied biosystems)	
Gene Symbol	Catalog Number
ANGPTL4	Hs01101127_m1
PLIN2	Hs00912671_m1
PPAR δ	Hs04187066_g1
PPAR α	Hs00947539_m1
IVL (Involucrin)	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
-------	---------------

Assay 4: Hyaluronic acid (HA) Secretion

Human dermal fibroblasts were maintained in flask in growth medium consisting of DMEM plus 10% fetal bovine serum, 50 units/ml penicillin and 50µg/ml streptomycin. Cells were seeded at 10,000 cells per well in a 96 well plate. After 24 hours incubation, cells were treated with test articles dissolved in DMSO or DMSO without extracts (as control) prepared in DMEM+2%FBS. Culture media was collected at 48 hours post-treatment, and measured for HA (Hyaluronic acid) secretion using Hyaluronan ELISA kit (Echelon, cat. #K-1200) following the manufacturer protocol. To assess activity, the colorimetric change was measured at 405 nm and the results expressed as a fold change over untreated controls.

Assay 5: Extra-cellular matrix gene expression

Changes in the transcription of extra-cellular matrix genes were measured by quantitative polymerase chain reaction (qPCR) assays. Dermal fibroblasts and epidermal skin equivalents were treated with extracts dissolved in DMSO or with DMSO alone (as control) in prepared media for 24 hours prior to mRNA extraction. The mRNA of primary human dermal fibroblasts and epidermal skin equivalents (MatTak, Epi-200) were isolated using the RNeasy Mini Kit (250), (Qiagen Catalog # 74106). The mRNA was reverse transcribed to complementary DNA (cDNA) using SuperScript III First Stand, (Invitrogen Catalog # 18080-400). The qPCR analysis was performed using Power SYBR Green PCR Master Mix, (Applied Biosystems Catalog #4367659), and run on a 7500 Real Time PCR system (Applied Biosystems) using the following conditions: 95 °C for 15 seconds, 60 °C for 1 minute with 40 cycles.

The primers of target genes are listed in Table 2 below. The potency of the test compounds was determined by comparing the fold change achieved by the test compounds against the control.

Table 2 - Primers for PCR assays

Gene	Gene Symbol	SABiosciences/ QIAGEN Catalog Number
Collagen VII	COL7A1	PPH01968A

Elastin	ELN	PPH06895F-200
Hyaluronan synthase 3	HAS3	PPH10335E

Assay 6 - Determination of Ceramide Profile by High-Performance Thin-Layer Chromatography

Sample Extraction and Condensation

- 5 Skin equivalents or $0.5-1 \times 10^6$ cells were homogenized with 2mL chloroform:methanol (2:1) and transferred to a vial containing 1mL Phosphate-Buffered Saline Solution. Homogenizer was rinsed with 2 2mL portions of chloroform:methanol (2:1) and the rinses were added to the vial containing the extract and the PBS. The mixture was vortexed and the phases were allowed to separate. The organic phase was evaporated to dryness under vacuum. Sample residue dissolved
- 10 in 200 μ L chloroform:methanol (2:1)

High-Performance Thin-Layer Chromatography

The residue was dissolved in 200 μ L chloroform:methanol (2:1). Twenty microliters and 40uL of sample solution was applied on the HPTLC plate (Whatman Partisil) using CAMAG Automatic TLC Sampler 4 and separated using the following sequential development system:

- 15 (1) dichloromethane:ethyl acetate:acetone (80:16:4), (2) chloroform:methanol:acetone (76:16:8), and (3) hexane:chloroform:acetic acid:acetone:methanol (6:80:0.1:10:4). The plates were stained with 3% copper acetate in 8% phosphoric acid and charred at 160°C.

Quantification

- 20 Samples were applied in parallel for positional corrections and compared to a similarly prepared blank extract (tape strip without exposure to skin lipids). Quantification was performed against known quantities of Ceramide III standard (Cosmoferm) by densitometry (CAMAG).

Assay 7 - Pigmentation assays

Melanin assays in B16-F10 cell line: Murine B16-F10 cells were seeded in 24 well plate and allowed to adhere overnight. Cells were then exposed to 20mJ of UVB from a solar simulator (Oriel instruments). After SSR exposure, the cells were treated with different concentration of the extract dissolved in 0.1% DMSO. DMSO (0.1%) was also included as a vehicle control. The cells were extracted after 48 hours of treatment, lysed in RIPA buffer, and collected in 1.5ml test tube. The extraction was centrifuged at 14000 rpm for 10 mins. The cell pellets were dissolved in 1N NaOH, incubated at 60 °C for 1hr and used to calculate melanin concentration, measured spectrophotometrically (Versa max, Molecular devices) at 470nm. Melanin concentration was normalized to protein concentration by bicinchonic acid (BCA) assay.

Melanin assays in 3D skin equivalent model: Pigmented epidermal equivalents (MelanoDerm™) from MatTek Corporation (Ashland, MA), with melanocytes derived from Black donor, were maintained EPI-100-LLMM media according to manufacturer's protocol. The equivalents were topically treated with vehicle (70% ethanol/30% propylene glycol) or 2.5%, 1.25% & 0.625% of *Malva Neglecta* extract once daily for 5 days, in duplicate. On day 9, the tissues were evaluated by measurement of skin luminosity (L-value) was performed using a spectrophotometer (Konica Minolta CM-2600d) & 3).

The following examples illustrate the preparation and efficacy of *Malva neglecta* extracts.

Example 1: Preparation of *Malva neglecta* extract from aerial parts (E1)

Malva neglecta plants were wild-collected in New York. Species identification was based on gross morphological characteristics [Gleason & Cronquist, *Manual of Vascular Plants*; D Van Nostrand Company, NY: p. 462-463]. Plants were cleaned of soil and debris and separated into aerial parts and roots. Approximately 80 g of fresh aerial plant material was homogenized in a blender with 200 mL of 80% aqueous methanol; the suspension was maintained in constant motion for 24 hours. The resulting suspension was then filtered and dried under low pressure using a rotary evaporator not exceeding 40 °C. After filtration, the left over raw material was

again extracted as described above. The combined dry mass from both extractions was designated the crude extract, approximately 2.1 g, for a yield of 6.6%. The crude extract was resuspended in 100 mL water and subjected to liquid-liquid solvent partitioning in a separatory funnel using three equal parts hexane. The three hexane partitions were combined and dried
5 under low pressure using a rotary evaporator not exceeding 40 °C to achieve a total mass of approximately 200 mg (E1), for a yield of 0.6%.

Example 2: Preparation of *Malva neglecta* extracts from aerial parts (E2 and E3)

Malva neglecta plant was collected and extracted as described in Example 1 to get the crude
10 extract. The crude extract was resuspended in 100 mL water and subjected to liquid-liquid solvent partitioning in a separatory funnel using three equal parts hexane followed by three equal parts ethyl acetate.

The three ethyl acetate partitions were combined and dried under low pressure using a rotary evaporator not exceeding 40 °C to achieve a total mass of approximately 73 mg (E2), for a yield
15 of 0.2%. The remaining water phase was dried under low pressure using a rotary evaporator not exceeding 40 °C to achieve a total mass of approximately 1.8 g (E3), for a yield of 5.6%.

Example 3: Preparation of *Malva neglecta* extract from roots (E4)

Malva neglecta plants were wild-collected in New York. Species identification was based on
20 gross morphological characteristics [Gleason & Cronquist, *Manual of Vascular Plants*; D Van Nostrand Company, NY: p. 462-463]. Plants were cleaned of soil and debris and separated into aerial parts and roots. Approximately 30 g of fresh root material was homogenized in a blender with 100 mL of 80% aqueous methanol; the suspension was maintained in constant motion for 24 hours. The resulting suspension was then filtered and dried under low pressure using a rotary
25 evaporator not exceeding 40 °C. The plant material remaining was resuspended in 100mL of 80% aqueous methanol and maintained in constant motion a second time. After 24 hours, the suspension was filtered and dried under low pressure using a rotary evaporator not exceeding 40 °C. The combined dry mass from both extractions was designated the crude extract,

approximately 3.3 g, for a yield of 4.1%. The crude extract was resuspended in 100 mL water and subjected to liquid-liquid solvent partitioning in a separatory funnel using three equal parts hexane. The three hexane partitions were combined and dried under low pressure using a rotary evaporator not exceeding 40 °C to achieve a total mass of approximately 200 mg (E4), for a yield of 0.3%.

Example 4: Preparation of *Malva neglecta* extracts from roots (E5 and E6)

Malva neglecta plant was collected and extracted as described in Example 3 to get the crude extract. The crude extract was resuspended in 100 mL water and subjected to liquid-liquid solvent partitioning in a separatory funnel using three equal parts hexane followed by three equal parts ethyl acetate.

The three ethyl acetate partitions were combined and dried under low pressure using a rotary evaporator not exceeding 40 °C to achieve a total mass of approximately 200 mg (E5), for a yield of 0.3%. The remaining water phase was dried under low pressure using a rotary evaporator not exceeding 40 °C to achieve a total mass of approximately 3.0 g (E6), for a yield of 3.8%.

Example 5: Preparation of *Malva moschata* extract from aerial parts (E7)

Malva moschata plants were wild-collected in New Jersey. Species identification was based on gross morphological characteristics [Gleason & Cronquist, *Manual of Vascular Plants*; D Van Nostrand Company, NY: p. 462-463]. Approximately 100 g of fresh whole plant material was homogenized in a blender with 200 mL of 80% aqueous methanol; the suspension was maintained in constant motion for 24 hours. The resulting suspension was then filtered and dried under low pressure using a rotary evaporator not exceeding 40 °C. The plant material remaining was resuspended in 200mL of 80% aqueous methanol and maintained in constant motion. After 24 hours, the suspension was filtered and dried under low pressure using a rotary evaporator not exceeding 40 °C. The combined dry mass from both extractions was designated the crude extract, approximately 5 g, for a yield of 5%. The crude extract was resuspended in 100 mL water and subjected to liquid-liquid solvent partitioning in a separatory funnel using three equal

parts hexane. The three hexane partitions were combined and dried under low pressure using a rotary evaporator not exceeding 40 °C to achieve a total mass of approximately 714 mg (E7), for a yield of 0.7%.

5 Example 6: Preparation of *Malva moschata* extract from aerial parts (E8 and E9)

Malva moschata plant was collected and extracted as described in Example 5 to get the crude extract.

10 The crude extract was resuspended in 100 mL water and subjected to liquid-liquid solvent partitioning in a separatory funnel using three equal parts hexane, followed by three equal parts ethyl acetate.

The three ethyl acetate partitions were combined and dried under low pressure using a rotary evaporator not exceeding 40 °C to achieve a total mass of approximately 254 mg (E8), for a yield of 0.3%. The remaining water phase was dried under low pressure using a rotary evaporator not exceeding 40 °C to achieve a total mass of approximately 4 g (E9), for a yield of 4%.

15

Example 7:

Samples of *Malva neglecta* extracts E1 to E6 were compared for transactivation of hPPAR δ using the method of Assay 1.

The results are shown in Table 3.

20 **Table 3: PPAR δ activation over vehicle control**

Sample ID	plant part	extraction media	concentration	PPAR δ Transactivation Assay	
				fold induction	Stdev
E1	Aerial	HEXANE	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	Root	HEXANE	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	Aerial	Ethyl acetate	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	Root	Water	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	Aerial	Water	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	Root	Ethyl acetate	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

By activating PPAR *Malva neglecta* extracts would be expected to increase expression of proteins which help strengthen the barrier of skin.

Example 8:

Samples of *Malva neglecta* extracts with significant PPAR δ activation over control (E1, E2 and E4) were compared for transactivation of PPAR α using the method of Assay 2. The results are shown in Table 4.

All extracts with significant PPAR δ activation has also exhibited significant PPAR α activation. Moreover, E1 has showed the highest activation of both forms of PPAR receptor.

The results are shown in Table 4.

Table 4: PPAR α activation over vehicle control

Sample tested	plant part	fraction	concentration	PPAR α Transactivation Assay	
				fold induction	Stdev
E1	Aerial	HEXANE	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	Root	HEXANE	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	Aerial	Ethyl acetate	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

Example 9: Transcription of ceramide synthesis genes, differentiation markers, and PPAR target genes

5 Extracts E1 and E7 prepared similarly from two different species of *Malva* (*Malva neglecta* and *Malva moschata*, respectively) were tested for increase in ceramide synthesis gene transcription, differentiation markers and PPAR target genes in accord with the method of Assay 3 described above and the results are given in Tables 5-8 below.

10 **Table 5: Results of PCR experiments using human keratinocyte cell culture showing results for PPAR PPAR α / δ and PPAR target genes.**

Test article	Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	ANGPTL4	PLIN2	PPAR δ	PPAR α
		Fold Change	Fold Change	Fold Change	Fold Change
Control	VEH(0.5% DMSO)	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

Table 6: Results of PCR experiments using human keratinocyte cell culture showing results for cellular differentiation markers.

Test article	Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	INV	TGM1
		Fold Change	Fold Change
Control	VEH(0.5% DMSO)	1.0	1.0
E1	25	4.1	2.2
E7	25	3.1	1.6

Table 7: Results of PCR experiments using human keratinocyte cell culture showing results for ceramide synthesis and transport genes.

Test article	Concentration (µg/mL)	SMPD3	GBA	SPTLC2	ABCA12	ELOVL4	UGCG	CERS3
		Fold Change	Fold Change	Fold Change	Fold Change	Fold Change	Fold Change	Fold Change
Control	VEH(0.5 % DMSO)	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

Table 8: Results of PCR experiments using epidermal skin equivalents

Extract	Concentration (mg/mL)	ANGPTL4	UGCG	Involucrin	SMPD3	CLDN7	AQP3	HBEGF
		Fold Change	Fold Change	Fold Change	Fold Change	Fold Change	Fold Change	Fold Change
Vehicle	0.1% DMSO	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

5

All data from Table 5-8 for E1 indicating mostly superior gene expressions to gene expressions for E7 implying superior efficacy of E1 (*Malva neglecta* extract) over E7 (*Malva moschata* extract).

By increasing expression of genes involved in producing skin lipids and enhancing the differentiation of skin, *Malva neglecta* extracts would be expected to help strengthen the barrier of skin.

Example 10: Determination of Ceramides in human primary keratinocytes

Extract E1 was tested for ceramide levels using the method of Assay 6 described above. The results are given in Table 9 below.

Table 9: Results of ceramide production in a keratinocyte cell culture model

Extract	Concentration (µg/mL)	Percent of control
Vehicle	0.1% DMSO	100
E1	25	124

5

The preceding examples 9 and 10 demonstrate the ability of non-polar extracts of *Malva neglecta* (E1) to induce expression of ceramide synthesis and transport genes, as well as functionally to increase the endogenous production of ceramides. In addition, there was an increase in transcription of skin differentiation related genes. Ceramides are lipid components of the skin which are an important part of the outer layer of skin, and therefore important in protecting the barrier function of skin. Collectively, these changes indicate that non-polar extract of *Malva neglecta* (E1) has the ability to induce physiological changes that positively affect skin barrier function and improve the moisturization and appearance of dry skin including reducing the appearance of skin flakes. Non-polar extracts of *Malva moschata* (E7) did not show the same degree of gene expression increases, demonstrating that these effects are superior in the case of *Malva neglecta*.

10

15

By increasing the production of ceramides, *Malva neglecta* extracts would be expected to increase the help strengthen the barrier of skin.

20

Example 11: Transcription of extra-cellular matrix genes

Extracts E1 – E9 were tested for changes in transcription of extra-cellular matrix genes in accord with the method of Assay 5 above. The results are given in the Tables 10 and 11 below.

Table 10: Results from PCR analysis of Human primary keratinocyte cell culture

Test article	Concentration (µg/mL)	Collagen 7	HAS3
		Fold Change	Fold Change
Vehicle Control	0.5% DMSO	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

Table 11: Results from PCR analysis of epidermal skin equivalents

Test article	Concentration	Col7A1	Elastin	HAS3
		Fold Change	Fold Change	Fold Change
Vehicle Control	untreated	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

Example 12: Hyaluronic acid (HA) Secretion

Extracts E1 was tested for hyaluronic acid secretion using the method of Assay 4 described above. The results are given in Table 12 below.

Table 12: Increase in hyaluronic acid secretion

Test article	Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	HA secretion
		Fold Change
Vehicle control (DMSO 0.05%)	-	1
E1	5	1.5
E1	10	1.43
E1	25	1.66
TGF-b, 20ng/ml (positive control)		2.54

5

The preceding examples 11 and 12 demonstrate the ability of *Malva neglecta* extracts (E1 and E4) to induce expression of extracellular matrix genes. None of the extracts of *Malva moschata* (E7-E9) that were tested showed any significant induction of the same genes. These results demonstrate an ability of *Malva neglecta*, but not *Malva moschata*, to induce superior biological benefits which would be expected to improve the appearance of skin wrinkles, fine lines, sagging or lax skin and aged skin. In particular, collagen, elastin, and hyaluronic acid are important components of the skin extra-cellular matrix, giving the skin elasticity and strength. The amount of these molecules in skin declines with age, and an increase would be expected to improve the appearance of skin wrinkles, fine lines, sagging or lax skin and aged skin. The *Malva neglecta* extract (E1 and E4) enhanced the expression of extracellular matrix genes linked to the production of these molecules, and the HA ELISA data showed that *Malva neglecta* extract (E1) enhanced the HA secretion in human dermal fibroblast cell culture.

By increasing expression of extracellular matrix genes in skin genes, *Malva neglecta* extracts would be expected to help strength the support function of skin thereby improving the appearance of one or more signs of aging in skin.

5 Example 13: Melanogenesis inhibition with *Malva neglecta* extract (E1)

Extract E1 was tested for changes in Melanin production (melanogenesis) by using the method of Assay 7 described above. The results are given in Tables 13 and 14 below.

Table 13: Results of melanin production in B16 cell line in B16 cell line

Treatment	Concentration	OD/protein	% reduction as of control
Untreated	vehicle	3.55	0
E1	25ug/ml	1.69	47.68
E1	10ug/ml	2.66	63.77
E1	5ug/ml	2.76	77.91
E1	1ug/ml	3.28	92.43

- 10 Treatment with *Malva neglecta* extract (E1) decreased melanin production in the murine B16 melanocyte cell model, indicating the extract may be used to impart even tone and inhibit pigmentation to the skin in need of lightening.

Table 14: Results of melanin production in 3D skin equivalent model

Treatment	Concentration	L (measure of skin lightness)
70%ethanol/30%propylene glycol	Vehicle	39.79
E1	0.625%	40.23
E2	1.25%	41.17

E3	2.5%	42.66
----	------	-------

Treatment of 3D skin equivalent model with *Malva neglecta* extract increased L values. L values are directly proportion to the degree of skin lightness as described elsewhere in the specification. Higher L values after treatment with E1 indicated the extract may be used to impart even tone and inhibit skin pigmentation.

Example 14: Compositions containing *Malva neglecta* extract

Example of four skin care compositions according to the invention are presented below in Tables 15-18 along with their methods of preparation

Table 15

Trade Name	INCI Name	% weight
Deionized Water	Water	70.64
Sodium Chloride	Sodium Chloride	0.01
<i>Malva neglecta</i> herb Extract	To be Assigned	1.00
Snow White Petrolatum	Petrolatum	4.00
ISOVOL 28	Dodecylhexadecanol	2.50
DOW CORNING Q7-9120 (20 CS)	Dimethicone	1.25
KESSCO IPP	Isopropyl Palmitate	3.00
VARISOFT TA-100	Distearyldimonium Chloride	5.00
Glycerin	Glycerin	12.00
Benzyl Alcohol	Benzyl Alcohol	0.60

The composition shown in Table 15 above can be prepared as follows: water is added to a process vessel. Mixing is begun and salt is added and mixed until dissolved. Heat is applied and

mixing continued until 85°C. is reached. Glycerin is then added while mixing continued while temperature is maintained at 85°C. Varisoft TA 100 is added, as is petrolatum and Isofol 28, DC Q7-9120 20 cs., and isopropyl palmitate. The composition is mixed at 85°C for another 10-15 minutes. The composition is then removed from heat and continued to mix and cooled.. At 5 40°C, benzyl alcohol is added, q.s. with water and continued to be mixed and cooled to 30-35°C. The composition is then filled into packaging.

Table 16: Second example of skin care composition

Trade Name	INCI Name	% weight
Deionized Water	Water	65.55
Snow White Petrolatum	Petrolatum	4.00
ISOFOL 28	Dodecylhexadecanol	2.50
DOW CORNING Q7-9120 (20 CS)	Dimethicone	1.25
BHT	BHT	0.10
KESSCO IPP	Isopropyl Palmitate	3.00
VARISOFT TA-100	Distearyldimonium Chloride	5.00
<i>Malva neglecta</i> herb Extract	To be Assigned	5.00
Glycerin	Glycerin	12.00
Retinol 10S	<i>Glycine Soja</i> (Soybean) Oil and Retinol	1.00
Benzyl Alcohol	Benzyl Alcohol	0.60

10 The composition shown in Table 16 above can be prepared as follows: Water is added to a process vessel and the temperature is set to 85°C. Mixing is begun and glycerin is added and mixed until dissolved. Varisoft TA-100 and Petrolatum are added and Isofol 28, DC Q7-9120 20 cs., and isopropyl palmitate. The composition is mixed at 85°C for another 10-15 minutes. The composition is then removed from heat and Retinol 10S and *MALVA NEGLECTA* herb extract

are added to the mix and cooled. At 40°C, benzyl alcohol is added, q.s. with water and continued to be mixed and cooled to 30-35°C. The composition is then filled into packaging.

Table 17: Third example of skin care composition

Trade Name	INCI Name	% weight
Purified water	Deionized Water	77.90
HYDROLITE 5	Pentylene glycol	5.00
<i>Malva neglecta</i> herb Extract	To be Assigned	0.1
NATRULON OSF	Carthamus Tinctorius Oleosome	10.00
FINSOLV TN	C ₁₂₋₁₅ Alkyl Benzoate	4.00
ARISTOFLEX AVC	Ammonium Acryloyldimethyl-taurate/VP Copolymer	2.00
<i>Tanacetum parthenium</i> extract	<i>Chrysanthemum Parthenium</i> (Feverfew) Leaf/Flower/Stem Juice	1.00

5

The composition shown in Table 17 above can be prepared as follows: *MALVA NEGLECTA* herb extract is weighed and dissolved in HYDROLITE 5 and deionized water is added to form Phase A. Oleosomes and Finsolv TN are mixed to form Phase B. Phase B is added to Phase A very slowly under continuous mixing. Mixing is continued for 15 minutes until a uniform emulsion is formed. ARISTOFLEX is added to the emulsion under continuous mixing at high speed to obtain a thick, smooth and homogenous formulation.

10

An inventive composition can be prepared by blending the ingredients according to the materials and amounts listed in Table 18.

Table 18: Fourth example of skin care composition

Trade Name	INCI Name	% weight
Purified water	Water	66.95
Carbomer	Cross-linked polyacrylic acid	0.60
VERSENE NA	Disodium EDTA	0.20
Brij 72	Steareth-2	0.75
Brij 721	Steareth-21	1.50
FINSOLV TN	C ₁₂₋₁₅ Alkyl Benzoate	2.00
Dimethicone	Dow Corning Q7-9120 Silicone Fluid (20 cst)	5.00
Phenonip XB	Phenonip XB	1.00
LYS' LASTINE	<i>Peucedanum graveolens</i> (10% active)	10.00
SYMMATRIX	Maltodextrin, <i>Rubus Fruticosus</i> (Blackberry) Leaf Extract (10% active)	10.00
<i>Malva neglecta</i> herb Extract	To be Assigned	1.00
Glycerin	Glycerin	1.00

The composition shown in Table 18 above can be prepared as follows: an oil phase is prepared by adding C 12-15 alkyl benzoate to a clean glass beaker. Agitation is begun and the vessel is heated to 55-60° C. When the oil phase reaches 55°C or higher, Brij 72 and Brij 721

are added. When the oil phase reaches 55-60° C., it is held at that temperature and mixed for 15 min (or until uniform). The temperature is then held at 55-60° C. with mixing until addition to water phase. A water phase is prepared by adding water to a clean glass beaker. Agitation is begun and the vessel heated to 55-60° C. Disodium EDTA and Ultrez 10 are added. At 55-60° C., the ingredients are mixed for 15 min or until homogeneous. The temperature is then held at 55-60° C. with mixing for phasing. The oil phase is added to the water phase with increased agitation and then mixed at high speed for 10-20 min. At 50° C. or lower, dimethicone is added. At 40° C, or lower, Phenonip XB is added. The phases are then mixed for 10 min or until uniform. Sodium hydroxide is added (target pH is 5.4). The composition is then mixed for 10 min or until uniform. Lys'Lastine and SymMatrix are then added. *Malva neglecta* herb extract is weighed and dissolved in Glycerin and added to the mixture. This is mixed until uniform. Water is then added to QS and the composition is then mixed for 10 minutes.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A method of improving the barrier function of skin, said method comprising applying a topical composition of a non-polar and / or lipophilic extract of *Malva neglecta* to skin in need of improving skin barrier function to result in improved skin barrier function.
- 5 2. A method as in claim 1, wherein said extract of *Malva neglecta* is extracted using a solvent selected from the group consisting of liquid carbon dioxide with or without modifiers, aqueous ethanol, C₁-C₈ alcohols, C₁-C₈ alkanes, C₂-C₈ glycols / polyols, C₅-C₈ cycloalkanes, C₁-C₈ alkyl ethers, C₁-C₈ aliphatics, ketones, methylene chloride, ethyl acetate, xylene, toluene, vegetable oil, mineral oil, and combinations thereof.
- 10 3. A method as in claim 2, wherein said solvent is selected from the group consisting of hexanes, aqueous ethanol, ethanol, methanol, liquid carbon dioxide and combinations thereof.
- 15 4. A method as in claim 1, wherein said extract of *Malva neglecta* is extracted using a solvent system comprised of one solvent or combination of solvents having a dielectric constant of a value between about 1.5 and a value of about 40 at 20°C.
5. A method as in claim 4, wherein said solvent is selected from the group consisting of: pentanes, hexanes, heptanes, chloroform, methanol, ethanol, propanols, butanols, glycerine, butylenes glycol, propylene glycol, and liquid carbon dioxide with appropriate polarity modifier, and combinations thereof.
- 20 6. A method as in claim 1, wherein said extract is of the whole herb of *Malva neglecta*.
7. A method as in claim 1, wherein said topical composition comprises from about 0.001% to about 90% of an extract of *Malva neglecta*.
8. A method as in claim 1, wherein said topical composition comprises from about 0.01% to about 20% by weight of said extract of *Malva neglecta*.
- 25 9. A method as in claim 1, wherein said topical composition comprises about 0.01% to about 5% of said extract of *Malva neglecta*.

10. A method as in claim 1, wherein said composition comprises from about 0.01% to about 2% of said extract of *Malva neglecta*.
11. A method as in claim 1, wherein said topical composition further comprises a cosmetically acceptable topical carrier.
- 5 12. A method as in claim 11, wherein said cosmetically acceptable topical carrier comprises a topical ingredient selected from the group consisting of surfactants, chelating agents, emollients, humectants, conditioners, preservatives, opacifiers, fragrances, and combinations thereof.
- 10 13. A method as in claim 1, wherein said topical composition comprises additional skin barrier improving agents.
14. A method as in claim 1, wherein said topical composition is substantially free of plant biomass.
15. A method of improving the appearance of at least one sign of skin aging, said method comprising applying a topical composition of a non-polar and / or lipophilic extract of *Malva neglecta* to skin in need of improving the appearance of at least one sign of aging in skin therein to result in improvement of the appearance of at least one sign of aging in the skin.
- 15 16. A method as in claim 15, wherein said extract of *Malva neglecta* is extracted using a solvent selected from the group consisting of liquid carbon dioxide with or without modifiers, aqueous ethanol, C₁-C₈ alcohols, C₁-C₈ alkanes, C₂-C₈ glycols / polyols, C₅-C₈ cycloalkanes, C₁-C₈ alkyl ethers, C₁-C₈ aliphatics, ketones, methylene chloride, ethyl acetate, xylene, toluene, vegetable oil, mineral oil, and combinations thereof.
- 20 17. A method as in claim 16, wherein said solvent is selected from the group consisting of hexanes, aqueous ethanol, ethanol, methanol, liquid carbon dioxide and combinations thereof.
- 25

18. A method as in claim 15, wherein said extract of *Malva neglecta* is extracted using a solvent system comprised of one solvent or combination of solvents having a dielectric constant of a value between about 1.5 and a value of about 40 at 20°C.
19. A method as in claim 18, wherein said solvent is selected from the group consisting of:
5 pentanes, hexanes, heptanes, chloroform, methanol, ethanol, propanols, butanols,
 glycerine, butylenes glycol, propylene glycol, and liquid carbon dioxide with appropriate
 polarity modifier, and combinations thereof.
20. A method as in claim 15, wherein said extract is of the whole herb of *Malva neglecta*.
21. A method as in claim 15, wherein said topical composition comprises from about 0.001%
10 to about 90% of an extract of *Malva neglecta*.
22. A method as in claim 15, wherein said topical composition comprises from about 0.01%
 to about 20% by weight of said extract of *Malva neglecta*.
23. A method as in claim 15, wherein said topical composition comprises about 0.01 to about
 5% of said extract of *Malva neglecta*.
24. A method as in claim 15, wherein said topical composition comprises from about 0.01%
15 to about 2% of said extract of *Malva neglecta*.
25. A method as in claim 15, wherein said topical composition further comprises a
 cosmetically acceptable topical carrier.
26. A method as in claim 25, wherein said cosmetically acceptable topical carrier comprises a
20 topical ingredient selected from the group consisting of surfactants, chelating agents,
 emollients, humectants, conditioners, preservatives, opacifiers, fragrances, and
 combinations thereof.
27. A method as in claim 15, wherein said topical composition comprises an additional agent
 for improving the appearance of at least one sign of aging in skin.

28. A method as in claim 15, wherein said topical composition is substantially free of plant biomass.
29. A method of lightening skin, said method comprising applying a topical composition of a non-polar and / or lipophilic extract of *Malva neglecta* to skin in need of lightening to result in lightened skin.
30. A method as in claim 29, wherein said extract of *Malva neglecta* is extracted using a solvent selected from the group consisting of liquid carbon dioxide with or without modifiers, aqueous ethanol, C₁-C₈ alcohols, C₁-C₈ alkanes, C₂-C₈ glycols / polyols, C₅-C₈ cycloalkanes, C₁-C₈ alkyl ethers, C₁-C₈ aliphatics, ketones, methylene chloride, ethyl acetate, xylene, toluene, vegetable oil, mineral oil, and combinations thereof.,
31. A method as in claim 30, wherein said solvent is selected from the group consisting of hexanes, aqueous ethanol, ethanol, methanol, liquid carbon dioxide and combinations thereof.
32. A method as in claim 29, wherein said extract of *Malva neglecta* is extracted using a solvent system comprised of one solvent or combination of solvents having a dielectric constant of a value between about 1.5 and a value of about 40 at 20°C.
33. A method as in claim 32, wherein said solvent is selected from the group consisting of: pentanes, hexanes, heptanes, chloroform, methanol, ethanol, propanols, butanols, glycerine, butylenes glycol, propylene glycol, and liquid carbon dioxide with appropriate polarity modifier, and combinations thereof.
34. A method as in claim 29, wherein said extract is of the whole herb of *Malva neglecta*.
35. A method as in claim 29, wherein said topical composition comprises from about 0.001% to about 90% of an extract of *Malva neglecta*.
36. A method as in claim 29, wherein said topical composition comprises from about 0.01% to about 20% by weight of said extract of *Malva neglecta*.

37. A method as in claim 29, wherein said topical composition comprises about 0.01 to about 5% of said extract of *Malva neglecta* herb.
38. A method as in claim 29, wherein said topical composition further comprises a cosmetically acceptable topical carrier.
- 5 39. A method as in claim 29, wherein said cosmetically acceptable topical carrier comprises a topical ingredient selected from the group consisting of surfactants, chelating agents, emollients, humectants, conditioners, preservatives, opacifiers, fragrances, and combinations thereof.
- 10 40. A method as in claim 29, wherein said topical composition comprises additional skin lightening agents.
41. A method as in claim 29, wherein said topical composition is substantially free of plant biomass.

ABSTRACT

The present invention relates to a method of treating a skin condition, particularly improving skin barrier function, improving the appearance of at least one sign of aging in skin, and / or lightening skin, by applying to the skin an extract of *Malva neglecta* topically to the skin in need of treatment. Topical application of non-polar and / or lipophilic extracts of *Malva*
5 *neglecta* have been found to be particularly effective in improving skin barrier function, improving the appearance of at least one sign of aging in skin, and / or lightening skin. The extract may be applied in a composition further comprising an agent, such as an active cosmetic agent, for further treating the skin condition.

DECLARATION (37 CFR 1.63) FOR UTILITY OR DESIGN APPLICATION USING AN APPLICATION DATA SHEET (37 CFR 1.76)

Title of
Invention

Methods of Treating a Skin Condition with Malva Neglecta

As the below named inventor, I hereby declare that:

This declaration
is directed to:

☒

The attached application, or

☐

United States application or PCT international application number _____
filed on _____.

The above-identified application was made or authorized to be made by me.

I believe that I am the original inventor or an original joint inventor of a claimed invention in the application.

I hereby acknowledge that any willful false statement made in this declaration is punishable under 18 U.S.C. 1001 by fine or imprisonment of not more than five (5) years, or both.

WARNING:

Petitioner/applicant is cautioned to avoid submitting personal information in documents filed in a patent application that may contribute to identity theft. Personal information such as social security numbers, bank account numbers, or credit card numbers (other than a check or credit card authorization form PTO-2038 submitted for payment purposes) is never required by the USPTO to support a petition or an application. If this type of personal information is included in documents submitted to the USPTO, petitioners/applicants should consider redacting such personal information from the documents before submitting them to the USPTO. Petitioner/applicant is advised that the record of a patent application is available to the public after publication of the application (unless a non-publication request in compliance with 37 CFR 1.213(a) is made in the application) or issuance of a patent. Furthermore, the record from an abandoned application may also be available to the public if the application is referenced in a published application or an issued patent (see 37 CFR 1.14). Checks and credit card authorization forms PTO-2038 submitted for payment purposes are not retained in the application file and therefore are not publicly available.

LEGAL NAME OF INVENTOR

Inventor: Yaping Hu

Date (Optional):

7/22/2013 Y/Hu

Signature:

Yaping Hu

Note: An application data sheet (PTO/SB/14 or equivalent), including naming the entire inventive entity, must accompany this form or must have been previously filed. Use an additional PTO/AIA/01 form for each additional inventor.

This collection of information is required by 35 U.S.C. 115 and 37 CFR 1.63. The information is required to obtain or retain a benefit by the public which is to file (and by the USPTO to process) an application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.11 and 1.14. This collection is estimated to take 1 minute to complete, including gathering, preparing, and submitting the completed application form to the USPTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. **SEND TO: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.**

If you need assistance in completing the form, call 1-800-PTO-9199 and select option 2.

135

**DECLARATION (37 CFR 1.63) FOR UTILITY OR DESIGN APPLICATION USING AN
APPLICATION DATA SHEET (37 CFR 1.76)**

**Title of
Invention**

Methods of Treating a Skin Condition with Malva Neglecta

As the below named inventor, I hereby declare that:

This declaration
is directed to:

☒

The attached application, or

☐

United States application or PCT International application number _____
filed on _____.

The above-identified application was made or authorized to be made by me.

I believe that I am the original inventor or an original joint inventor of a claimed invention in the application.

I hereby acknowledge that any willful false statement made in this declaration is punishable under 18 U.S.C. 1001 by fine or imprisonment of not more than five (5) years, or both.

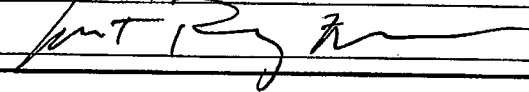
WARNING:

Petitioner/applicant is cautioned to avoid submitting personal information in documents filed in a patent application that may contribute to identity theft. Personal information such as social security numbers, bank account numbers, or credit card numbers (other than a check or credit card authorization form PTO-2038 submitted for payment purposes) is never required by the USPTO to support a petition or an application. If this type of personal information is included in documents submitted to the USPTO, petitioners/applicants should consider redacting such personal information from the documents before submitting them to the USPTO. Petitioner/applicant is advised that the record of a patent application is available to the public after publication of the application (unless a non-publication request in compliance with 37 CFR 1.213(a) is made in the application) or issuance of a patent. Furthermore, the record from an abandoned application may also be available to the public if the application is referenced in a published application or an issued patent (see 37 CFR 1.14). Checks and credit card authorization forms PTO-2038 submitted for payment purposes are not retained in the application file and therefore are not publicly available.

LEGAL NAME OF INVENTOR

Inventor: Kurt Reynertson

Date (Optional): 19 July 2013

Signature: 

Note: An application data sheet (PTO/SB/14 or equivalent), including naming the entire inventive entity, must accompany this form or must have been previously filed. Use an additional PTO/AIA/01 form for each additional inventor.

This collection of information is required by 35 U.S.C. 115 and 37 CFR 1.83. The information is required to obtain or retain a benefit by the public which is to file (and by the USPTO to process) an application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.11 and 1.14. This collection is estimated to take 1 minute to complete, including gathering, preparing, and submitting the completed application form to the USPTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

If you need assistance in completing the form, call 1-800-PTO-9199 and select option 2.

136

DECLARATION (37 CFR 1.63) FOR UTILITY OR DESIGN APPLICATION USING AN APPLICATION DATA SHEET (37 CFR 1.76)

Title of
Invention

Methods of Treating a Skin Condition with Malva Neglecta

As the below named inventor, I hereby declare that:

This declaration
is directed to:

☒

The attached application, or

☐

United States application or PCT international application number _____
filed on _____.

The above-identified application was made or authorized to be made by me.

I believe that I am the original inventor or an original joint inventor of a claimed invention in the application.

I hereby acknowledge that any willful false statement made in this declaration is punishable under 18 U.S.C. 1001 by fine or imprisonment of not more than five (5) years, or both.

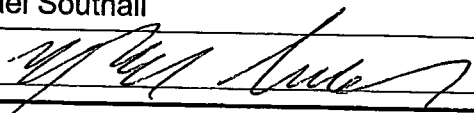
WARNING:

Petitioner/applicant is cautioned to avoid submitting personal information in documents filed in a patent application that may contribute to identity theft. Personal information such as social security numbers, bank account numbers, or credit card numbers (other than a check or credit card authorization form PTO-2038 submitted for payment purposes) is never required by the USPTO to support a petition or an application. If this type of personal information is included in documents submitted to the USPTO, petitioners/applicants should consider redacting such personal information from the documents before submitting them to the USPTO. Petitioner/applicant is advised that the record of a patent application is available to the public after publication of the application (unless a non-publication request in compliance with 37 CFR 1.213(a) is made in the application) or issuance of a patent. Furthermore, the record from an abandoned application may also be available to the public if the application is referenced in a published application or an issued patent (see 37 CFR 1.14). Checks and credit card authorization forms PTO-2038 submitted for payment purposes are not retained in the application file and therefore are not publicly available.

LEGAL NAME OF INVENTOR

Inventor: Michael Southall

Date (Optional): July 22, 2013

Signature: 

Note: An application data sheet (PTO/SB/14 or equivalent), including naming the entire inventive entity, must accompany this form or must have been previously filed. Use an additional PTO/AIA/01 form for each additional inventor.

This collection of information is required by 35 U.S.C. 115 and 37 CFR 1.63. The information is required to obtain or retain a benefit by the public which is to file (and by the USPTO to process) an application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.11 and 1.14. This collection is estimated to take 1 minute to complete, including gathering, preparing, and submitting the completed application form to the USPTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. **SEND TO: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.**

If you need assistance in completing the form, call 1-800-PTO-9199 and select option 2.

137

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.

DECLARATION (37 CFR 1.63) FOR UTILITY OR DESIGN APPLICATION USING AN APPLICATION DATA SHEET (37 CFR 1.76)

**Title of
Invention**

Methods of Treating a Skin Condition with Malva Neglecta

As the below named inventor, I hereby declare that:

This declaration
is directed to:

☒

The attached application, or

☐

United States application or PCT international application number _____
filed on _____.

The above-identified application was made or authorized to be made by me.

I believe that I am the original inventor or an original joint inventor of a claimed invention in the application.

I hereby acknowledge that any willful false statement made in this declaration is punishable under 18 U.S.C. 1001 by fine or imprisonment of not more than five (5) years, or both.

WARNING:

Petitioner/applicant is cautioned to avoid submitting personal information in documents filed in a patent application that may contribute to identity theft. Personal information such as social security numbers, bank account numbers, or credit card numbers (other than a check or credit card authorization form PTO-2038 submitted for payment purposes) is never required by the USPTO to support a petition or an application. If this type of personal information is included in documents submitted to the USPTO, petitioners/applicants should consider redacting such personal information from the documents before submitting them to the USPTO. Petitioner/applicant is advised that the record of a patent application is available to the public after publication of the application (unless a non-publication request in compliance with 37 CFR 1.213(a) is made in the application) or issuance of a patent. Furthermore, the record from an abandoned application may also be available to the public if the application is referenced in a published application or an issued patent (see 37 CFR 1.14). Checks and credit card authorization forms PTO-2038 submitted for payment purposes are not retained in the application file and therefore are not publicly available.

LEGAL NAME OF INVENTOR

Inventor: Khalid Mahmood

Date (Optional) : _____

Signature: K. Mahmood

Note: An application data sheet (PTO/SB/14 or equivalent), including naming the entire inventive entity, must accompany this form or must have been previously filed. Use an additional PTO/AIA/01 form for each additional inventor.

This collection of information is required by 35 U.S.C. 115 and 37 CFR 1.63. The information is required to obtain or retain a benefit by the public which is to file (and by the USPTO to process) an application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.11 and 1.14. This collection is estimated to take 1 minute to complete, including gathering, preparing, and submitting the completed application form to the USPTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. **SEND TO: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.**

If you need assistance in completing the form, call 1-800-PTO-9199 and select option 2.

138

DECLARATION (37 CFR 1.63) FOR UTILITY OR DESIGN APPLICATION USING AN APPLICATION DATA SHEET (37 CFR 1.76)

Title of
Invention

Methods of Treating a Skin Condition with Malva Neglecta

As the below named inventor, I hereby declare that:

This declaration
is directed to:



The attached application, or



United States application or PCT international application number _____
filed on _____.

The above-identified application was made or authorized to be made by me.

I believe that I am the original inventor or an original joint inventor of a claimed invention in the application.

I hereby acknowledge that any willful false statement made in this declaration is punishable under 18 U.S.C. 1001 by fine or imprisonment of not more than five (5) years, or both.

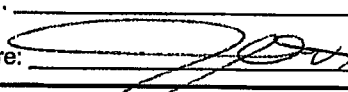
WARNING:

Petitioner/applicant is cautioned to avoid submitting personal information in documents filed in a patent application that may contribute to identity theft. Personal information such as social security numbers, bank account numbers, or credit card numbers (other than a check or credit card authorization form PTO-2038 submitted for payment purposes) is never required by the USPTO to support a petition or an application. If this type of personal information is included in documents submitted to the USPTO, petitioners/applicants should consider redacting such personal information from the documents before submitting them to the USPTO. Petitioner/applicant is advised that the record of a patent application is available to the public after publication of the application (unless a non-publication request in compliance with 37 CFR 1.213(a) is made in the application) or issuance of a patent. Furthermore, the record from an abandoned application may also be available to the public if the application is referenced in a published application or an issued patent (see 37 CFR 1.14). Checks and credit card authorization forms PTO-2038 submitted for payment purposes are not retained in the application file and therefore are not publicly available.

LEGAL NAME OF INVENTOR

Inventor: Ramine Parsa

Date (Optional): 071813

Signature: 

Note: An application data sheet (PTO/SB/14 or equivalent), including naming the entire inventive entity, must accompany this form or must have been previously filed. Use an additional PTO/AIA/01 form for each additional inventor.

This collection of information is required by 35 U.S.C. 115 and 37 CFR 1.63. The information is required to obtain or retain a benefit by the public which is to file (and by the USPTO to process) an application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.11 and 1.14. This collection is estimated to take 1 minute to complete, including gathering, preparing, and submitting the completed application form to the USPTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

If you need assistance in completing the form, call 1-800-PTO-9199 and select option 2.

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.

**DECLARATION (37 CFR 1.63) FOR UTILITY OR DESIGN APPLICATION USING AN
APPLICATION DATA SHEET (37 CFR 1.76)**

Title of Invention	Methods of Treating a Skin Condition with Malva Neglecta
-------------------------------	--

As the below named inventor, I hereby declare that:

This declaration is directed to: ☒ The attached application, or
☐ United States application or PCT International application number _____
filed on _____

The above-identified application was made or authorized to be made by me.

I believe that I am the original inventor or an original joint inventor of a claimed invention in the application.

I hereby acknowledge that any willful false statement made in this declaration is punishable under 18 U.S.C. 1001 by fine or imprisonment of not more than five (5) years, or both.

WARNING:

Petitioner/applicant is cautioned to avoid submitting personal information in documents filed in a patent application that may contribute to identity theft. Personal information such as social security numbers, bank account numbers, or credit card numbers (other than a check or credit card authorization form PTO-2038 submitted for payment purposes) is never required by the USPTO to support a petition or an application. If this type of personal information is included in documents submitted to the USPTO, petitioners/applicants should consider redacting such personal information from the documents before submitting them to the USPTO. Petitioner/applicant is advised that the record of a patent application is available to the public after publication of the application (unless a non-publication request in compliance with 37 CFR 1.213(a) is made in the application) or issuance of a patent. Furthermore, the record from an abandoned application may also be available to the public if the application is referenced in a published application or an issued patent (see 37 CFR 1.14). Checks and credit card authorization forms PTO-2038 submitted for payment purposes are not retained in the application file and therefore are not publicly available.

LEGAL NAME OF INVENTOR

Inventor: Apostolos Pappas Date (Optional): 7/18/13
Signature: _____

Note: An application data sheet (PTO/SB/14 or equivalent), including naming the entire inventive entity, must accompany this form or must have been previously filed. Use an additional PTO/AIA/01 form for each additional inventor.

This collection of information is required by 35 U.S.C. 115 and 37 CFR 1.63. The information is required to obtain or retain a benefit by the public which is to file (and by the USPTO to process) an application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.11 and 1.14. This collection is estimated to take 1 minute to complete, including gathering, preparing, and submitting the completed application form to the USPTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

If you need assistance in completing the form, call 1-800-PTO-9199 and select option 2.

140

**DECLARATION (37 CFR 1.63) FOR UTILITY OR DESIGN APPLICATION USING AN
APPLICATION DATA SHEET (37 CFR 1.76)**

**Title of
Invention**

Methods of Treating a Skin Condition with Malva Neglecta

As the below named inventor, I hereby declare that:

This declaration is directed to: ☒ The attached application, or
☐ United States application or PCT international application number _____
filed on _____.

The above-identified application was made or authorized to be made by me.

I believe that I am the original inventor or an original joint inventor of a claimed invention in the application.

I hereby acknowledge that any willful false statement made in this declaration is punishable under 18 U.S.C. 1001 by fine or imprisonment of not more than five (5) years, or both.

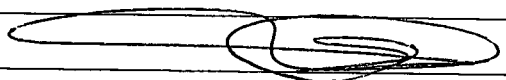
WARNING:

Petitioner/applicant is cautioned to avoid submitting personal information in documents filed in a patent application that may contribute to identity theft. Personal information such as social security numbers, bank account numbers, or credit card numbers (other than a check or credit card authorization form PTO-2038 submitted for payment purposes) is never required by the USPTO to support a petition or an application. If this type of personal information is included in documents submitted to the USPTO, petitioners/applicants should consider redacting such personal information from the documents before submitting them to the USPTO. Petitioner/applicant is advised that the record of a patent application is available to the public after publication of the application (unless a non-publication request in compliance with 37 CFR 1.213(a) is made in the application) or issuance of a patent. Furthermore, the record from an abandoned application may also be available to the public if the application is referenced in a published application or an issued patent (see 37 CFR 1.14). Checks and credit card authorization forms PTO-2038 submitted for payment purposes are not retained in the application file and therefore are not publicly available.

LEGAL NAME OF INVENTOR

Inventor: Suhyoun Chon

Date (Optional): July 22, 2013

Signature: 

Note: An application data sheet (PTO/SB/14 or equivalent), including naming the entire inventive entity, must accompany this form or must have been previously filed. Use an additional PTO/AIA/01 form for each additional inventor.

This collection of information is required by 35 U.S.C. 115 and 37 CFR 1.63. The information is required to obtain or retain a benefit by the public which is to file (and by the USPTO to process) an application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.11 and 1.14. This collection is estimated to take 1 minute to complete, including gathering, preparing, and submitting the completed application form to the USPTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

If you need assistance in completing the form, call 1-800-PTO-9199 and select option 2.

141

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.

**DECLARATION (37 CFR 1.63) FOR UTILITY OR DESIGN APPLICATION USING AN
APPLICATION DATA SHEET (37 CFR 1.76)****Title of
Invention****Methods of Treating a Skin Condition with Malva Neglecta**

As the below named inventor, I hereby declare that:

This declaration
is directed to:

The attached application, or

United States application or PCT international application number _____
filed on _____

The above-identified application was made or authorized to be made by me.

I believe that I am the original inventor or an original joint inventor of a claimed invention in the application.

I hereby acknowledge that any willful false statement made in this declaration is punishable under 18 U.S.C. 1001
by fine or imprisonment of not more than five (5) years, or both.**WARNING:**

Petitioner/applicant is cautioned to avoid submitting personal information in documents filed in a patent application that may contribute to identity theft. Personal information such as social security numbers, bank account numbers, or credit card numbers (other than a check or credit card authorization form PTO-2038 submitted for payment purposes) is never required by the USPTO to support a petition or an application. If this type of personal information is included in documents submitted to the USPTO, petitioners/applicants should consider redacting such personal information from the documents before submitting them to the USPTO. Petitioner/applicant is advised that the record of a patent application is available to the public after publication of the application (unless a non-publication request in compliance with 37 CFR 1.213(a) is made in the application) or issuance of a patent. Furthermore, the record from an abandoned application may also be available to the public if the application is referenced in a published application or an issued patent (see 37 CFR 1.14). Checks and credit card authorization forms PTO-2038 submitted for payment purposes are not retained in the application file and therefore are not publicly available.

LEGAL NAME OF INVENTORInventor: Manpreet RandhawaDate (Optional): July, 18th 2013Signature: Manpreet Randhawa

Note: An application data sheet (PTO/SB/14 or equivalent), including naming the entire inventive entity, must accompany this form or must have been previously filed. Use an additional PTO/AIA/01 form for each additional inventor.

This collection of information is required by 35 U.S.C. 115 and 37 CFR 1.63. The information is required to obtain or retain a benefit by the public which is to file (and by the USPTO to process) an application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.11 and 1.14. This collection is estimated to take 1 minute to complete, including gathering, preparing, and submitting the completed application form to the USPTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

If you need assistance in completing the form, call 1-800-PTO-9199 and select option 2.

142

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.

**TRANSMITTAL FOR POWER OF ATTORNEY TO ONE OR MORE
REGISTERED PRACTITIONERS**

NOTE: This form is to be submitted with the Power of Attorney by Applicant form (PTO/AIA/82B or equivalent) to identify the application to which the Power of Attorney is directed, in accordance with 37 CFR 1.5. If the Power of Attorney by Applicant form is not accompanied by this transmittal form or an equivalent, the Power of Attorney will not be recognized in the application.

Application Number	
Filing Date	
First Named Inventor	Suhyoun Chon
Title	METHODS OF TREATING A SKIN CONDITION WITH MALVA NEGLECTA
Art Unit	Unknown
Examiner Name	Unknown
Attorney Docket Number	JCO5111USNP

SIGNATURE of Applicant or Patent Practitioner

Signature	/Karen G. Horowitz/	Date	July 22, 2013
Name	Karen G. Horowitz	Telephone	973-385-3339
Registration Number	35,199		

NOTE: This form must be signed in accordance with 37 CFR 1.33. See 37 CFR 1.4(d) for signature requirements and certifications.

☐ *Total of 1 forms are submitted.

This collection of information is required by 37 CFR 1.31, 1.32 and 1.33. The information is required to obtain or retain a benefit by the public which is to file (and by the USPTO to process) an application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.11 and 1.14. This collection is estimated to take 3 minutes to complete, including gathering, preparing, and submitting the completed application form to the USPTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. **SEND TO: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.**

If you need assistance in completing the form, call 1-800-PTO-9199 and select option 2.

143

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.

POWER OF ATTORNEY BY APPLICANT

I hereby revoke all previous powers of attorney given in the application identified in the attached transmittal letter.

- ☒ I hereby appoint Practitioner(s) associated with the following Customer Number as my/our attorney(s) or agent(s), and to transact all business in the United States Patent and Trademark Office connected therewith for the application referenced in the attached transmittal letter (form PTO/AIA/82A or equivalent):

27777

OR

- ☐ I hereby appoint Practitioner(s) named below as my/our attorney(s) or agent(s), and to transact all business in the United States Patent and Trademark Office connected therewith for the application referenced in the attached transmittal letter (form PTO/AIA/82A or equivalent):

Name	Registration Number	Name	Registration Number

Please recognize or change the correspondence address for the application identified in the attached transmittal letter to:

- ☒ The address associated with the above-mentioned Customer Number.

OR

- ☐ The address associated with Customer Number:

OR

☐ Firm or Individual Name			
Address			
City	State	Zip	
Country			
Telephone	Email		

I am the Applicant:

- ☐ Inventor or Joint Inventor
- ☐ Legal Representative of a Deceased or Legally Incapacitated Inventor
- ☒ Assignee or Person to Whom the Inventor is Under an Obligation to Assign
- ☐ Person Who Otherwise Shows Sufficient Proprietary Interest (e.g., a petition under 37 CFR 1.46(b)(2) was granted in the application or is concurrently being filed with this document)

SIGNATURE of Applicant for Patent

Signature	/Karen G. Horowitz/	Date	July 22, 2013
Name	Karen G. Horowitz	Telephone	973-385-3339
Title and Company	Assistant Secretary, Johnson & Johnson Consumer Companies, Inc.		

NOTE: Signature - This form must be signed by the applicant in accordance with 37 CFR 1.33. See 37 CFR 1.4 for signature requirements and certifications. Submit multiple forms for more than one signature, see below *.

- ☒ *Total of 1 forms are submitted.

This collection of information is required by 37 CFR 1.31, 1.32 and 1.33. The information is required to obtain or retain a benefit by the public which is to file (and by the USPTO to process) an application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.11 and 1.14. This collection is estimated to take 3 minutes to complete, including gathering, preparing, and submitting the completed application form to the USPTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

If you need assistance in completing the form, call 1-800-PTO-9199 and select option 2.

144

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it contains a valid OMB control number.

Application Data Sheet 37 CFR 1.76		Attorney Docket Number	JCO5111USNP
		Application Number	
Title of Invention	METHODS OF TREATING A SKIN CONDITION WITH MALVA NEGLECTA		
The application data sheet is part of the provisional or nonprovisional application for which it is being submitted. The following form contains the bibliographic data arranged in a format specified by the United States Patent and Trademark Office as outlined in 37 CFR 1.76. This document may be completed electronically and submitted to the Office in electronic format using the Electronic Filing System (EFS) or the document may be printed and included in a paper filed application.			

Secrecy Order 37 CFR 5.2

☐	Portions or all of the application associated with this Application Data Sheet may fall under a Secrecy Order pursuant to 37 CFR 5.2 (Paper filers only. Applications that fall under Secrecy Order may not be filed electronically.)
--------------------------	---

Inventor Information:

Inventor 1					Remove
Legal Name					
Prefix	Given Name	Middle Name	Family Name	Suffix	
	Suhyoun		Chon		
Residence Information (Select One) ☒ US Residency ☐ Non US Residency ☐ Active US Military Service					
City	Princeton	State/Province	NJ	Country of Residence i	US
Mailing Address of Inventor:					
Address 1	12319 Winterberry Way				
Address 2					
City	Princeton	State/Province	NJ		
Postal Code	08540	Country i	US		
Inventor 2					Remove
Legal Name					
Prefix	Given Name	Middle Name	Family Name	Suffix	
	Yaping		Hu		
Residence Information (Select One) ☒ US Residency ☐ Non US Residency ☐ Active US Military Service					
City	Somerset	State/Province	NJ	Country of Residence i	US
Mailing Address of Inventor:					
Address 1	122 12th Street				
Address 2					
City	Somerset	State/Province	NJ		
Postal Code	08873	Country i	US		
Inventor 3					Remove
Legal Name					
Prefix	Given Name	Middle Name	Family Name	Suffix	
	Khalid		Mahmood		
Residence Information (Select One) ☒ US Residency ☐ Non US Residency ☐ Active US Military Service					

145

Application Data Sheet 37 CFR 1.76		Attorney Docket Number		JCO5111USNP	
		Application Number			
Title of Invention		METHODS OF TREATING A SKIN CONDITION WITH MALVA NEGLECTA			
City	South Hadley	State/Province	MA	Country of Residence i	US
Mailing Address of Inventor:					
Address 1		23 Pheasant Run			
Address 2					
City	South Hadley	State/Province	MA		
Postal Code	01075	Country i	US		
Inventor 4					Remove
Legal Name					
Prefix	Given Name	Middle Name	Family Name	Suffix	
	Apostolos		Pappas		
Residence Information (Select One) ☒ US Residency ☐ Non US Residency ☐ Active US Military Service					
City	Bridgewater	State/Province	NJ	Country of Residence i	US
Mailing Address of Inventor:					
Address 1		311 Bellis Court			
Address 2					
City	Bridgewater	State/Province	NJ		
Postal Code	08807	Country i	US		
Inventor 5					Remove
Legal Name					
Prefix	Given Name	Middle Name	Family Name	Suffix	
	Ramine		Parsa		
Residence Information (Select One) ☒ US Residency ☐ Non US Residency ☐ Active US Military Service					
City	Lawrenceville	State/Province	NJ	Country of Residence i	US
Mailing Address of Inventor:					
Address 1		5 Dumont Court			
Address 2					
City	Lawrenceville	State/Province	NJ		
Postal Code	08648	Country i	US		
Inventor 6					Remove
Legal Name					
Prefix	Given Name	Middle Name	Family Name	Suffix	
	Manpreet		Randhawa		
Residence Information (Select One) ☒ US Residency ☐ Non US Residency ☐ Active US Military Service					
City	Plainsboro	State/Province	NJ	Country of Residence i	US

146

Application Data Sheet 37 CFR 1.76		Attorney Docket Number	JCO5111USNP
		Application Number	
Title of Invention	METHODS OF TREATING A SKIN CONDITION WITH MALVA NEGLECTA		

Mailing Address of Inventor:

Address 1	14 Hampshire Drive			
Address 2				
City	Plainsboro	State/Province	NJ	
Postal Code	08536	Country i	US	
Inventor 7	Remove			
Legal Name				
Prefix	Given Name	Middle Name	Family Name	Suffix
	Kurt		Reynertson	
Residence Information (Select One) ☒ US Residency ☐ Non US Residency ☐ Active US Military Service				
City	Hopewell	State/Province	NJ	Country of Residence i US

Mailing Address of Inventor:

Address 1	42 Model Avenue			
Address 2				
City	Hopewell	State/Province	NJ	
Postal Code	08525	Country i	US	
Inventor 8	Remove			
Legal Name				
Prefix	Given Name	Middle Name	Family Name	Suffix
	Michael	D.	Southall	
Residence Information (Select One) ☒ US Residency ☐ Non US Residency ☐ Active US Military Service				
City	Pennington	State/Province	NJ	Country of Residence i US

Mailing Address of Inventor:

Address 1	7 Walking Purchase Drive			
Address 2				
City	Pennington	State/Province	NJ	
Postal Code	08534	Country i	US	
All Inventors Must Be Listed - Additional Inventor Information blocks may be generated within this form by selecting the Add button. Add				

Correspondence Information:

Enter either Customer Number or complete the Correspondence Information section below. For further information see 37 CFR 1.33(a).	
☐ An Address is being provided for the correspondence information of this application.	
Customer Number	27777

147

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it contains a valid OMB control number.

Application Data Sheet 37 CFR 1.76		Attorney Docket Number	JCO5111USNP
		Application Number	
Title of Invention	METHODS OF TREATING A SKIN CONDITION WITH MALVA NEGLECTA		
Email Address	JNJUSPATENT@corus.jnj.com	Add Email	Remove Email

Application Information:

Title of the Invention	METHODS OF TREATING A SKIN CONDITION WITH MALVA NEGLECTA		
Attorney Docket Number	JCO5111USNP	Small Entity Status Claimed	☐
Application Type	Nonprovisional		
Subject Matter	Utility		
Total Number of Drawing Sheets (if any)		Suggested Figure for Publication (if any)	

Publication Information:

☐ Request Early Publication (Fee required at time of Request 37 CFR 1.219)
☐ Request Not to Publish. I hereby request that the attached application not be published under 35 U.S.C. 122(b) and certify that the invention disclosed in the attached application has not and will not be the subject of an application filed in another country, or under a multilateral international agreement, that requires publication at eighteen months after filing.

Representative Information:

Representative information should be provided for all practitioners having a power of attorney in the application. Providing this information in the Application Data Sheet does not constitute a power of attorney in the application (see 37 CFR 1.32). Either enter Customer Number or complete the Representative Name section below. If both sections are completed the customer Number will be used for the Representative Information during processing.			
Please Select One:	☒ Customer Number	☐ US Patent Practitioner	☐ Limited Recognition (37 CFR 11.9)
Customer Number	27777		

Domestic Benefit/National Stage Information:

This section allows for the applicant to either claim benefit under 35 U.S.C. 119(e), 120, 121, or 365(c) or indicate National Stage entry from a PCT application. Providing this information in the application data sheet constitutes the specific reference required by 35 U.S.C. 119(e) or 120, and 37 CFR 1.78.			
Prior Application Status		Remove	
Application Number	Continuity Type	Prior Application Number	Filing Date (YYYY-MM-DD)
Additional Domestic Benefit/National Stage Data may be generated within this form by selecting the Add button.			Add

Foreign Priority Information:

148

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it contains a valid OMB control number.

Application Data Sheet 37 CFR 1.76		Attorney Docket Number	JCO5111USNP
		Application Number	
Title of Invention	METHODS OF TREATING A SKIN CONDITION WITH MALVA NEGLECTA		

This section allows for the applicant to claim priority to a foreign application. Providing this information in the application data sheet constitutes the claim for priority as required by 35 U.S.C. 119(b) and 37 CFR 1.55(d). When priority is claimed to a foreign application that is eligible for retrieval under the priority document exchange program (PDX) the information will be used by the Office to automatically attempt retrieval pursuant to 37 CFR 1.55(h)(1) and (2). Under the PDX program, applicant bears the ultimate responsibility for ensuring that a copy of the foreign application is received by the Office from the participating foreign intellectual property office, or a certified copy of the foreign priority application is filed, within the time period specified in 37 CFR 1.55(g)(1).

			Remove
Application Number	Country ⁱ	Filing Date (YYYY-MM-DD)	Access Code ^j (if applicable)
Additional Foreign Priority Data may be generated within this form by selecting the Add button.			Add

Statement under 37 CFR 1.55 or 1.78 for AIA (First Inventor to File) Transition Applications

☐ This application (1) claims priority to or the benefit of an application filed before March 16, 2013 and (2) also contains, or contained at any time, a claim to a claimed invention that has an effective filing date on or after March 16, 2013. NOTE: By providing this statement under 37 CFR 1.55 or 1.78, this application, with a filing date on or after March 16, 2013, will be examined under the first inventor to file provisions of the AIA.

Authorization to Permit Access:

☒ Authorization to Permit Access to the Instant Application by the Participating Offices
--

149

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it contains a valid OMB control number.

Application Data Sheet 37 CFR 1.76		Attorney Docket Number	JCO5111USNP
		Application Number	
Title of Invention	METHODS OF TREATING A SKIN CONDITION WITH MALVA NEGLECTA		

If checked, the undersigned hereby grants the USPTO authority to provide the European Patent Office (EPO), the Japan Patent Office (JPO), the Korean Intellectual Property Office (KIPO), the World Intellectual Property Office (WIPO), and any other intellectual property offices in which a foreign application claiming priority to the instant patent application is filed access to the instant patent application. See 37 CFR 1.14(c) and (h). This box should not be checked if the applicant does not wish the EPO, JPO, KIPO, WIPO, or other intellectual property office in which a foreign application claiming priority to the instant patent application is filed to have access to the instant patent application.

In accordance with 37 CFR 1.14(h)(3), access will be provided to a copy of the instant patent application with respect to: 1) the instant patent application-as-filed; 2) any foreign application to which the instant patent application claims priority under 35 U.S.C. 119(a)-(d) if a copy of the foreign application that satisfies the certified copy requirement of 37 CFR 1.55 has been filed in the instant patent application; and 3) any U.S. application-as-filed from which benefit is sought in the instant patent application.

In accordance with 37 CFR 1.14(c), access may be provided to information concerning the date of filing this Authorization.

Applicant Information:

Providing assignment information in this section does not substitute for compliance with any requirement of part 3 of Title 37 of CFR to have an assignment recorded by the Office.

Applicant 1

[Remove](#)

If the applicant is the inventor (or the remaining joint inventor or inventors under 37 CFR 1.45), this section should not be completed. The information to be provided in this section is the name and address of the legal representative who is the applicant under 37 CFR 1.43; or the name and address of the assignee, person to whom the inventor is under an obligation to assign the invention, or person who otherwise shows sufficient proprietary interest in the matter who is the applicant under 37 CFR 1.46. If the applicant is an applicant under 37 CFR 1.46 (assignee, person to whom the inventor is obligated to assign, or person who otherwise shows sufficient proprietary interest) together with one or more joint inventors, then the joint inventor or inventors who are also the applicant should be identified in this section.

[Clear](#)
☒ Assignee

☐ Legal Representative under 35 U.S.C. 117

☐ Joint Inventor

☐ Person to whom the inventor is obligated to assign.

☐ Person who shows sufficient proprietary interest

If applicant is the legal representative, indicate the authority to file the patent application, the inventor is:

Name of the Deceased or Legally Incapacitated Inventor :

If the Applicant is an Organization check here. ☒

Organization Name

Johnson & Johnson Consumer Companies, Inc.

Mailing Address Information:

Address 1

199 Grandview Road

Address 2

City

Skillman

State/Province

NJ

Country | US

Postal Code

08558

Phone Number

Fax Number

150

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it contains a valid OMB control number.

Application Data Sheet 37 CFR 1.76		Attorney Docket Number	JCO5111USNP
		Application Number	
Title of Invention	METHODS OF TREATING A SKIN CONDITION WITH MALVA NEGLECTA		
Email Address			
Additional Applicant Data may be generated within this form by selecting the Add button.			Add

Non-Applicant Assignee Information:

Providing assignment information in this section does not substitute for compliance with any requirement of part 3 of Title 37 of CFR to have an assignment recorded by the Office.

Assignee 1				
Complete this section only if non-applicant assignee information is desired to be included on the patent application publication in accordance with 37 CFR 1.215(b). Do not include in this section an applicant under 37 CFR 1.46 (assignee, person to whom the inventor is obligated to assign, or person who otherwise shows sufficient proprietary interest), as the patent application publication will include the name of the applicant(s).				
				Remove
If the Assignee is an Organization check here. ☐				
Prefix	Given Name	Middle Name	Family Name	Suffix
Mailing Address Information:				
Address 1				
Address 2				
City		State/Province		
Country i		Postal Code		
Phone Number		Fax Number		
Email Address				
Additional Assignee Data may be generated within this form by selecting the Add button.				Add

Signature:

NOTE: This form must be signed in accordance with 37 CFR 1.33. See 37 CFR 1.4 for signature requirements and certifications				
Signature	/Karen G. Horowitz/		Date (YYYY-MM-DD)	2013-07-22
First Name	Karen G.	Last Name	Horowitz	Registration Number
				35199
Additional Signature may be generated within this form by selecting the Add button.				Add

151

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it contains a valid OMB control number.

Application Data Sheet 37 CFR 1.76		Attorney Docket Number	JCO5111USNP
		Application Number	
Title of Invention	METHODS OF TREATING A SKIN CONDITION WITH MALVA NEGLECTA		

This collection of information is required by 37 CFR 1.76. The information is required to obtain or retain a benefit by the public which is to file (and by the USPTO to process) an application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.14. This collection is estimated to take 23 minutes to complete, including gathering, preparing, and submitting the completed application data sheet form to the USPTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. **SEND TO: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.**

152

Privacy Act Statement

The Privacy Act of 1974 (P.L. 93-579) requires that you be given certain information in connection with your submission of the attached form related to a patent application or patent. Accordingly, pursuant to the requirements of the Act, please be advised that: (1) the general authority for the collection of this information is 35 U.S.C. 2(b)(2); (2) furnishing of the information solicited is voluntary; and (3) the principal purpose for which the information is used by the U.S. Patent and Trademark Office is to process and/or examine your submission related to a patent application or patent. If you do not furnish the requested information, the U.S. Patent and Trademark Office may not be able to process and/or examine your submission, which may result in termination of proceedings or abandonment of the application or expiration of the patent.

The information provided by you in this form will be subject to the following routine uses:

1. The information on this form will be treated confidentially to the extent allowed under the Freedom of Information Act (5 U.S.C. 552) and the Privacy Act (5 U.S.C. 552a). Records from this system of records may be disclosed to the Department of Justice to determine whether the Freedom of Information Act requires disclosure of these records.
2. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, in the course of presenting evidence to a court, magistrate, or administrative tribunal, including disclosures to opposing counsel in the course of settlement negotiations.
3. A record in this system of records may be disclosed, as a routine use, to a Member of Congress submitting a request involving an individual, to whom the record pertains, when the individual has requested assistance from the Member with respect to the subject matter of the record.
4. A record in this system of records may be disclosed, as a routine use, to a contractor of the Agency having need for the information in order to perform a contract. Recipients of information shall be required to comply with the requirements of the Privacy Act of 1974, as amended, pursuant to 5 U.S.C. 552a(m).
5. A record related to an International Application filed under the Patent Cooperation Treaty in this system of records may be disclosed, as a routine use, to the International Bureau of the World Intellectual Property Organization, pursuant to the Patent Cooperation Treaty.
6. A record in this system of records may be disclosed, as a routine use, to another federal agency for purposes of National Security review (35 U.S.C. 181) and for review pursuant to the Atomic Energy Act (42 U.S.C. 218(c)).
7. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, to the Administrator, General Services, or his/her designee, during an inspection of records conducted by GSA as part of that agency's responsibility to recommend improvements in records management practices and programs, under authority of 44 U.S.C. 2904 and 2906. Such disclosure shall be made in accordance with the GSA regulations governing inspection of records for this purpose, and any other relevant (i.e., GSA or Commerce) directive. Such disclosure shall not be used to make determinations about individuals.
8. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, to the public after either publication of the application pursuant to 35 U.S.C. 122(b) or issuance of a patent pursuant to 35 U.S.C. 151. Further, a record may be disclosed, subject to the limitations of 37 CFR 1.14, as a routine use, to the public if the record was filed in an application which became abandoned or in which the proceedings were terminated and which application is referenced by either a published application, an application open to public inspections or an issued patent.
9. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, to a Federal, State, or local law enforcement agency, if the USPTO becomes aware of a violation or potential violation of law or regulation.

153

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0070746

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. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
			\$515.000.00

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-158653- -00000-0000

Fecha: 2014-07-22 14:58:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 157

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

154
155

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0070485

Bogotá D.C., Julio 03 de 2014 - 17:11:00

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	46991	05/05/2014		106.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58492	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58493	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58494	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58495	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58496	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58497	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58498	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58499	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58500	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58501	04/06/2014		520.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

CONCEPTO

Vr.UNDITARIO

Vr.CONCEPTO

31 50005-01-01 SOLICITUDES

1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA
ADICIONAL A LAS 10 INIC

31.000.00

961.000.00

\$961.000.00

=====

SON: **NOVECIENTOS SESENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-158653- -00000-0000

Fecha: 2014-07-22 14:58:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 157

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 3 de 2014 - 17:11:02

155
156

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0058732

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. UNIDITARIO	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. 14-158653- -00000-0000

Fecha: 2014-07-22 14:58:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 157

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

156
157



No. 14-158653- -00000-0000

Fecha: 2014-07-22 14:58:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 157

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTI

- ☐ 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 ☐