República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102014018002-8 A2

(22) Data do Depósito: 22/07/2014

(43) Data da Publicação: 06/10/2015
(RPI 2335)

(54) Título: COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO EXTRATO DE MALVA NEGLECTA

(51) Int. Cl.: A61K 8/97; A61Q 17/00; A61Q 19/08

(52) CPC: A61K 8/97; A61Q 17/00; A61Q 19/08

(30) Prioridade Unionista: 22/07/2013 US 13/947,489

(73) Titular(es): JOHNSON & JOHNSON CONSUMER COMPANIES INC.

(72) Inventor(es): MICHAEL D. SOUTHALL, KHALID MAHMOOD, APOSTOLOS PAPPAS, YAPING HU, KURT REYNERTSON, SUHYOUN CHON, RAMINE PARSA, MANPREET RANDHAWA

(74) Procurador(es): DANNEMANN, SIEMSEN, BIGLER & IPANEMA MOREIRA - API 192

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO EXTRATO DE MALVA NEGLECTA. A presente invenção refere-se a uma composição para tratamento de pele que compreende um extrato de Malva neglecta e um veículo tópico cosmeticamente aceitável. Foi mostrado que os extratos não polares e/ou lipofílicos são particularmente eficazes na melhora de função de barreira de pele, melhora da aparência de ao menos um sinal de envelhecimento na pele e/ou clareamento da pele. A composição pode compreender adicionalmente um agente, como um agente cosmético ativo, para tratamento adicional da condição da pele.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO EXTRATO DE MALVA NEGLECTA".**

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção refere-se a composições compreendendo extratos vegetais para uso na pele. Mais especificamente, a presente invenção refere-se a composições que compreendem extratos de *Malva neglecta* para melhorar a condição e aparência da pele, como pela acentuação proteção de função de barreira de pele, o que melhora, reduz, inibe ou atrasa a aparência de ao menos um sinal de envelhecimento na pele e/ou clareamento da pele.

DESCRIÇÃO DA TÉCNICA RELACIONADA

[002] A *Malva neglecta* é tipicamente designada como uma "erva daninha". Nativa do "Velho Mundo", a mesma foi naturalizada por toda a América do Norte. A *Malva neglecta* é nativa de quase toda a Europa, do norte da Europa (por exemplo, Dinamarca, Irlanda, Noruega, Suécia, Reino Unido), meio da Europa (por exemplo, Áustria, Bélgica), sudeste da Europa (por exemplo, Albânia, Bulgária, Croácia etc.), ao sudoeste da Europa (por exemplo, França, Portugal, Espanha). A mesma também é encontrada no oeste da Ásia, a Península Árabe, noroeste da Ásia (por exemplo, Armênia, Geórgia, Cazaquistão, Uzbequistão, Mongólia) e também na China e no subcontinente Indiano. Na África, a mesma é encontrada em grande parte do norte da África como Algéria e Marrocos.

[003] Muitas espécies de *Malva* são usadas nos sistemas medicinais tradicionais em todo o mundo, incluindo *Malva neglecta*. Ela também foi comumente usada como um alimento. Ela não foi comercializada como uma erva comercial. Ela também é conhecida por vários nomes comuns, malva comum, diodia, costela-de-adão, malva-crespa, malva pequena e malva das folhas redondas.

[004] De acordo com "Plants For A Future" (http://www.pfaf.org/user/default.aspx), a base de dados online para plantas selvagens para uso medicinal e comestíveis, *Malva neglecta* é descrita para uso como anti-inflamatório, antiflogístico, adstringente, demulcente, diurético, emoliente, expectorante, laxativo, cataplasma, purgativo e unguento.

[005] Os usos de *Malva neglecta* revelados em "Plants For A Future", assim como outros usos conhecidos de *Malva neglecta* descritos em outras referências, são principalmente em formas ingeridas, exceto para uso como um emoliente ou unguento ou cataplasma. Algumas literaturas tradicionais também descrevem o uso de um cataplasma para eczema.

[006] Plantas ou botânicos podem ser formados em composições para uso tópico em uma variedade de maneiras. Um cataplasma é uma massa úmida macia, com frequência aquecida e medicada, que é espalhada em pano sobre a pele para tratar uma parte doída, inflamada ou dolorosa do corpo. A mesma pode ser usada em ferimentos, como cortes. Uma decocção envolve ferver material de origem vegetal em água para extrair certos produtos químicos ou propriedades. Uma infusão é preparada pela maceração de material de origem vegetal em água quente (como uma bolsa para chá). Uma extração com base em solvente é feita pela trituração ou maceração de material de origem vegetal em um solvente, tipicamente um solvente orgânico como um álcool, acetona, hexano ou clorofórmio. Métodos tradicionais típicos de formação de composições de plantas ou botânicos, conforme descrito em "Plants For A Future" e nas outras referências da técnica anterior, em geral, empregam métodos de preparação de cataplasma ou decocção ou infusão. Em particular, a técnica tradicional descreve o uso de *Malva neglecta* em formas como uma decocção de água, após remover partes insolúveis da planta tomada oralmente como um cata-

plasma ou uma infusão aplicada a queimaduras, mordidas de inseto e ferimentos. Pelo uso de água, esses métodos tipicamente extraem apenas os constituintes mais polares, por exemplo, taninos.

[007] Usos tópicos de *Malva neglecta* relatados na técnica anterior (S. Foster e JA Duke, Medicinal Plants and Herbs, páginas 170 a 171, New York, EUA, Houghton Mifflin Company 2000) são limitados a ferimentos e tumores. Entretanto, mais espécies comuns do gênero *Malva*, por exemplo, *Malva sylvestris*, são, algumas vezes, também estendidas para *Malva neglecta* sob a forma de decocções ou compressas para tratar abscessos, ebulições, queimaduras, eczema e mordidas de inseto. (E. Launert, The Hamlyn Guide to Edible & Medicinal Plants, p.50; D. Bown, New Encyclopedia of Herbs and Their Uses, páginas 270 a 271, New York, EUA, DK Publishing, Inc. 2001). A literatura tradicional também descreve a preparação de *Malva neglecta* como um cataplasma **ou** decocção para usos medicinais descritos acima. Cataplasmas e decocções são obtidos quando materiais brutos são embebidos em água com ou sem calor e podem ou não envolver separação de materiais de origem vegetal antes da aplicação. De acordo com essa descrição de preparo de *Malva neglecta* para propósitos terapêuticos, é óbvio que a preparação mais eficaz seria a tal onde componentes hidrofílicos, por exemplo, taninos, são extraídos em água, ainda mais em água em ebulição, conforme descrito em E. Launert, Edible & Medicinal Plants. Taninos são de polifenóis de plantas de ocorrência natural e são componentes hidrofílicos com sabor adstringente.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[008] A presente invenção está relacionada a descoberta do requerente de que certos extratos de *Malva neglecta* são benéficos para uso em composições tópicas para aplicação à pele e fornecem benefícios significativos e inesperados para a pele, incluindo acentuar a pro-

teção de função de barreira de pele e hidratação da pele, melhorar, reduzir, inibir ou atrasar a aparência de ao menos um sinal de envelhecimento na pele (mais adiante neste documento chamado apenas de "melhorar a aparência de ao menos um sinal de envelhecimento" para os propósitos de simplicidade, o termo "melhorar" deve ser compreendido como incluindo reduzir, inibir, atrasar e similares), e clarear a pele. Em particular, os requerentes descobriram que uso tópico de uma composição tópica produzida a partir de *Malva neglecta* após os métodos tradicionais de preparação não produzirem um resultado positivo para melhorar a função de barreira de pele e para melhorar hidratação na pele ou afetar pelo menos um sinal de envelhecimento na pele ou pigmentação da pele.

[009] Surpreendentemente, foi descoberto que um extrato de *Malva neglecta* eficaz para hidratação da pele, melhora da função de barreira de pele, melhora da aparência de ao menos um sinal de envelhecimento na pele e afetar pigmentação da pele usa solventes não polares. Solventes não polares podem incluir um solvente selecionado do grupo que consiste em dióxido de carbono líquido com ou sem modificador de polaridade, etanol aquoso, álcoois $C_1$ a $C_8$ (como metanol, etanol, propanóis e butanóis), alcanos $C_1$ a $C_8$ (como pentanos, hexanos e heptanos), glicóis/polióis $C_2$ a $C_8$ (como glicerina, butileno glicóis e propileno glicóis), cicloalcanos $C_5$ a $C_8$ (como ciclopentanos, ciclohexanos e cicloheptanos), éteres alquílicos $C_1$ a $C_8$, alifáticos $C_1$ a $C_8$, cetonas, cloreto de metileno, acetato de etila, xileno, tolueno, óleo vegetal, óleo mineral e combinações dos mesmos.

[0010] Surpreendentemente, também foi descoberto que um extrato de *Malva neglecta* eficaz para hidratação da pele, melhora da função de barreira de pele, melhora da aparência de ao menos um sinal de envelhecimento na pele e afetar a pigmentação da pele usa um extrato lipofílico de *Malva neglecta*.

[0011] A composição tópica da presente invenção inclui, de preferência, também um veículo tópico cosmeticamente aceitável. O veículo tópico pode incluir ingredientes ativos para tratar uma condição de pele que a *Malva neglecta* está sendo usada para tratar.

[0012] O extrato de *Malva neglecta* a ser aplicado topicamente à pele para tratar uma condição de pele de preferência é um extrato não polar e/ou lipofílico de qualquer parte da planta *Malva neglecta*.

[0013] A composição tópica de *Malva neglecta* a ser aplicada de acordo com princípios da presente invenção de preferência é produzida como resultado de uma extração com base em solvente e contém uma gama mais ampla de compostos não polares que nas composições tópicas tradicionais da técnica anterior. Preferivelmente, a biomassa vegetal é separada inteiramente da extração e não é usada após a extração.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

[0014] Todas as porcentagens listadas neste relatório descritivo, exceto onde especificado em contrário, são porcentagens ponderadas com base no peso total da composição.

[0015] Como usado aqui, "pele que necessita melhora da função de barreira de pele e hidratação" significa uma pele que é, mas não se limita a, carente em umidade, carente em sebo, rachada, seca, comichosa, escamosa, xerodérmica, desidratada, carente de elasticidade, carente de radiância, fosca ou carente de lipídios.

[0016] Como usado aqui, "pele que necessita tratamento para pelo menos um sinal de envelhecimento de pele" significa uma pele que é, mas não se limita a, caída, solta, flácida, áspera, ondulada, emagrecida ou irregular. A melhora da aparência de um sinal de envelhecimento de pele significa melhorar a firmeza da pele, melhorar a textura da pele, melhora a aparência de rugas na pele, melhorar o tom da pele ou tratar agressões externas na pele. Conforme observado acima, "me-

lhorar" deve ser compreendido como incluindo reduzir, inibir e/ou atrasar e similares.

[0017] Como usado aqui, "melhoramento da firmeza da pele" significa acentuar a firmeza ou elasticidade da pele, evitar a perda de firmeza ou elasticidade da pele ou evitar ou tratar a flacidez, descuido e relaxamento da pele. A firmeza ou elasticidade da pele pode ser medida pelo uso de um cutômetro. Consulte Handbook Of Non-Invasive Methods And The Skin, eds. J. Serup, G. Jemec & G. Grove, Chapter 66.1 (2006). A perda da elasticidade ou firmeza da pele pode ser um resultado de vários fatores, incluindo, mas não se limitando a, envelhecimento, danos ambientais ou o resultado de uma aplicação de um cosmético sobre a pele.

[0018] Para uso na presente invenção, "melhorar a textura da pele" significa o alisamento da superfície da pele para remover saliências (caroços) ou fissuras (rachaduras) sobre a superfície da pele.

[0019] Como usado aqui, "melhorar a aparência das rugas na pele" significa evitar, retardar, interromper ou reverter o processo de formação de rugas ou linhas finas de expressão na pele.

[0020] Como usado aqui, "tratar agressões externas na pele" significa a redução ou prevenção da lesão de agressões externas na pele. Exemplos de agressões externas incluem, mas não se limitam a, danos à pele devido ao uso de agentes de limpeza (por exemplo, agentes de limpeza tópicos contendo tensoativos), maquiagem, barbeamento ou depilação, bem como danos ambientais como aqueles causados por luz UV (por exemplo, danos actínicos causados pela luz solar ou por fontes não naturais como lâmpadas UV e simuladores solares), ozônio, fumaça de motores a combustão, poluição, cloro e compostos contendo cloro, e fumaça de cigarros. Os efeitos das agressões externas sobre a pele incluem, mas não se limitam a, dano oxidante e/ou nitrosante a, e modificações de, lipídios, carboidratos, peptídeos,

proteínas, ácidos nucléicos e vitaminas. Os efeitos das agressões externas sobre a pele também incluem, mas não se limitam a, perda de viabilidade celular, perda ou alteração de funções celulares, e alterações na expressão de genes e/ou proteínas.

[0021] Como usado aqui, "melhorar o tom da pele" significa clarear a aparência da pele (por exemplo, clareamento de marcas ou lesões pigmentadas, redução do amarelamento da pele e/ou uniformização da cor da pele).

[0022] Conforme usado na presente invenção, o termo "clareamento da pele" refere-se, em geral, ao clareamento, iluminamento, branqueamento e/ou equilíbrio do tom da pele, cor da pele e/ou tonalidade da pele e/ou redução do amarelamento e/ou clareamento e/ou desaparecimento de marcas hiperpigmentadas e/ou lesões incluindo, mas não se limitando a, manchas pigmentadas, manchas de melanina, sinais da idade, manchas de sol, lentigo senil, sardas, lentigo simples, ceratose pigmentada solar, ceratose seborreica, melasma, marcas de acne, hiperpigmentação pós-inflamatória, lentigem, efélides, combinações de dois ou mais dos mesmos e similares. Em certas modalidades, "clareamento da pele" também refere-se ao aumento da radiância da pele, brilho, translucidez e/ou luminescência e/ou obtenção de uma aparência de tonalidade de pele mais radiante, brilhante, translúcida ou luminosa ou uma tonalidade da pele menos amarelada ou pálida. Em certas modalidades preferenciais, "clareamento da pele" refere-se ao clareamento e equilíbrio da tonalidade da pele, aumento da radiância da pele e/ou clareamento de sinais de idade.

[0023] Como usado aqui, o termo "pele que necessita tratamento de clareamento de pele" se refere, em geral, à pele que exibe uma ou mais propriedades selecionadas do grupo que consiste em: pele que tem um valor de ângulo de tipologia individual (ITA) medido abaixo de 41 conforme determinado pelas diretrizes da COLIPA: GUIDELINE

FOR THE COLORIMETRIC DETERMINATION OF pele COLOUR TYPING AND PREDICTION OF THE MINIMAL ERYTHEMAL DOSE (MED) WITHOUT UV EXPOSURE publicada em 2007, que é aqui incorporada, por referência, e descrita adicionalmente a seguir, pele escurecida e/ou amarelada, incluindo escurecida por UV, pele com tom de pele desigual, ou pele com uma ou mais marcas hiperpigmentadas e/ou lesões, incluindo, mas não se limitando a, manchas pigmentadas, manchas de melanina, sinais de idade, manchas de sol, lentigo senil, sardas, lentigo simples, ceratose pigmentada solar, ceratose seborreica, melasma, marcas de acne hiperpigmentação pós-inflamatória, lentigem, efélides, combinações de duas ou mais das mesmas e similares. Nas diretrizes da COLIPA, a cor da pele é função definida do valor de ITA como: pele muito clara >55; pele clara 41 a 55, intermediária 28 a 41 e pele escura <28. Em certas modalidades, a frase "pele com necessidade de clareamento de pele" refere-se a indivíduos com uma pele que tem um valor ITA menor que 41, como cerca de 40 ou menor, cerca de 35 ou menor, cerca de 30 ou menor, ou com mais preferência cerca de 28 ou menor. Em certas outras modalidades preferenciais, a presente invenção é direcionada a composições e métodos para uso na pele com necessidade de tratamento de clareamento de pele selecionadas a partir de pele amarelada e/ou escurecida. Em certas outras modalidades, a presente invenção é direcionada a composições e métodos para uso na pele que necessita tratamento de clareamento de pele selecionada a partir do grupo consistindo em sinais da idade, sardas, marcas de acne, e combinações de dois ou mais dos mesmos.

[0024] Como usado aqui, os termos "cosmeticamente/dermatologicamente aceitáveis" significa que os ingredientes que o termo descreve são adequados para uso em contato com tecidos (por exemplo, a pele ou o cabelo) sem toxicidade, incompatibilidade, instabilidade, irritação, resposta alérgica indevida, e similares.

[0025] Como usado aqui, o termo "quantidade segura e eficaz" significa uma quantidade do extrato ou da composição suficiente para induzir o efeito desejado, mas baixo o suficiente para evitar efeitos colaterais sérios. A quantidade segura e eficaz do composto, extrato, ou composição variará de acordo com, por exemplo, a idade, saúde e exposição ambiental do usuário final, a duração e natureza do tratamento, o extrato específico, ingrediente, ou composição empregados, o veículo farmaceuticamente aceitável utilizado e fatores similares.

[0026] Conforme descrito aqui, requerentes descobriram que extratos de *Malva neglecta* e composições tópicas contendo os mesmos fornecem benefícios de função de barreira de pele, hidratação da pele, antienvelhecimento de pele e clareamento de pele inesperadamente bons.

[0027] Em particular, requerentes descobriram que certos extratos de *Malva neglecta* fornecem um aumento significativo em níveis de ceramida em células de pele humana, que são indicativas de função de barreira de pele melhorada. Uma função de barreira de pele melhorada é desejada para uma saúde de pele geral e especificamente para melhorar a aparência de ao menos um sinal de envelhecimento. Roger, et al. (Rogers J, Harding C, Mayo A, Banks J, Rawlings A. Stratum corneum lipids: the effect of ageing and the seasons, Arch Dermatol Res. 1996 Nov; 288(12):765-70) demonstra significativa diminuição dos níveis de espécies principais de lipídios da pele, em particular ceramidas com o aumento da idade. Independentemente, 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 a 18.) demonstrou atividades reduzidas de enzimas geradoras de ceramida na epiderme interna da pele envelhecida. Tomados juntos, é altamente desejável aumentar

níveis de lipídio na pele, por exemplo, níveis de ceramida, para obter melhoras significativas na estrutura de barreira de pele e função que melhora especificamente a aparência de ao menos um sinal de envelhecimento.

[0028] Os requerentes também descobriram que o uso tópico de certos extratos de *Malva neglecta* melhoram os níveis de ácido hialurônico endógeno ("HA"), o que indica melhoras na aparência de ao menos um sinal de envelhecimento de pele. De acordo com: Tzellos T. G., Klagas I., Vahtsevanos K., Triaridis S., Printza A., Kyrgidis A., Karakiulakis G., Zouboulis C. C. e 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), em adição ao envelhecimento de pele intrínseco normal, também no "envelhecimento de pele extrínseco" ou "fotoenvelhecimento"' (como resultado de exposição a fatores externos, principalmente irradiação ultravioleta), a expressão de ácido hialurônico produz diminuição de genes e aquela de ácido hialurônico que degrada o aumento de genes. De acordo com Sidgwick G.P., Ingbal S.A. e 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), em doença queloide ("KD"), uma transtorno de pele fibroproliferativo caracterizado parcialmente por um perfil de matriz extracelular ("ECM") alterado, a expressão de ácido hialurônico ("HA") é reduzida no tecido de KD em comparação à pele normal (NS). Pele seca e escamosa é, com frequência, observada nos idosos. A degradação ou perda de função de barreira de pele com aumento de idade é parcialmente responsável por essa manifestação. A recuperação de função de barreira danificada demonstrou ser mais lenta na pele envelhecida, resultando em maior suscetibilidade a desenvolvimento de secura. Es-

te é um processo multifatorial, devido, em parte, para reduzir níveis de lipídios em corpos lamelares (de acordo com "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), e uma diminuição da epiderme filagrina (de acordo com "Terminal Differentiation Of Facial Epidermis Of The Aged: Immunohistochemical Studies," Dermatology, 1994;188(1):21-24). A perda transepidérmica de água (PTEA) aumentada também é exibida pela pele envelhecida, o que deixa o estrato córneo mais suscetível a se tornar seco. Além disso, a formação de rugas é considerada a manifestação mais evidente e comum e quase um recurso sem o qual não pode haver o envelhecimento de pele. Para evitar a formação de rugas, é necessário parar a degradação dos três constituintes estruturais primários da pele, colágeno, elastina e HA. HA pode ligar 1000 vezes o próprio peso na água e pode ajudar à pele a reter e manter água. HA é encontrado na pele jovem na periferia de fibras de colágeno e elastina e onde esses tipos de fibras se cruzam. Na pele envelhecida, tais conexões com HA desaparecem (de acordo com Ghersetich I, Lotti T, Campanile G, Grappone C, Dini G., "Hyaluronic acid in cutaneous intrinsic aging," Int J Dermatol 1994; 33(2):119-122). Presume-se que as diminuições nos níveis de HA níveis que contribuem para a disassociação do mesmo ao colágeno e elastina, assim como ligação à água reduzida, podem ser envolvidas nas alterações observadas na pele envelhecida incluindo enrugamento, elasticidade alterada, turgidez reduzida e capacidade diminuída para sustentar a microvasculatura da pele. Dessa forma, o aumento nos níveis de ácido hialurônico na pele é altamente desejável. Os requerentes encontraram que certos extratos de *Malva neglecta* podem aumentar os níveis de ácido hialurônico para uma direção de níveis encontrados na pele mais jovem, o que fornece assim o suporte estrutural para pele para reduzir a apa-

rência de ao menos um sinal de envelhecimento na pele.

[0029] Os requerentes também descobriram que o uso tópico de certos extratos de *Malva neglecta* diminui a produção/acúmulo de melanina em células, o que indica assim que os extratos de *Malva neglecta* podem ajudar a clarear a cor de pele com alto teor de melanina ou clarear a cor pontos escuros/de idade/de pele. A produção e acúmulo de melanina correlaciona fortemente com tom de pele escuro, assim como alguns pontos de pele/de idade. Os requerentes mediram a inibição de síntese de melanina em células murinas e também em tecidos equivalentes a pele 3D com extrato de *Malva neglecta* e encontrou que o extrato é um inibidor eficaz de síntese de melanina. Conforme mostrado nos Exemplos, os presentes extratos de *Malva neglecta* fornecem benefícios significativamente superiores na melhora da função de barreira de pele, hidratação, antienvelhecimento e clareamento de pele em comparação não somente a extratos de outras espécies seletas do gênero *Malva*, mas também de outros tipos de extratos de *Malva neglecta*.

[0030] Qualquer maneira adequada de preparo dos extratos de *Malva neglecta* para uso de acordo com a presente invenção pode ser usada. Os extratos adequados podem ser obtidos pelo uso de métodos convencionais incluindo, mas não se limitando a, extração direta da biomassa por trituração, maceração, prensagem, espremedura, amassamento, centrifugação e/ou processos como percolação a frio, agitação/destilação, extração auxiliada por micro-ondas, sonicação, extração a gás comprimido $CO_2$ supercrítico/subcrítico com ou sem modificadores polares, extração em solvente pressurizado, extração em solvente acelerada, extração em água quente pressurizada auxiliada por tensoativo, extração em óleo, extração por membrana, extração Soxhlet, extração/destilação por dedo de ouro e/ou processos apresentados, por exemplo, nas patentes US #Nos. 7.442.391.

7.473.435 e 7.537.791 concedidas à Integrated Botanical Technologies, LLC, incorporadas aqui a título de referência e similares ou por outros métodos como extração em solventes e similares. Em particular, um extrato de acordo com a presente invenção, de preferência, é uma extração com base em solvente feita por trituração ou maceração de material de origem vegetal em um solvente, tipicamente um solvente orgânico como um álcool, acetona, dióxido de carbono líquido com ou sem modificador de polaridade, hexano ou clorofórmio. O extrato resultante compreendido principalmente de compostos não polares. De preferência, a biomassa vegetal é separada inteiramente da extração e não é usada após a extração.

[0031] Qualquer dentre uma variedade de solventes incluindo etanol aquoso, dióxido de carbono líquido com ou sem modificador de polaridade, solventes orgânicos ou combinações de dois ou mais dos mesmos podem ser usados em métodos que compreendem extração por solvente. De preferência, solventes orgânicos não polares são usados. Solventes orgânicos não polares adequados são alcanos $C_1$ a $C_8$ e, em particular, hexano; cicloalcanos $C_5$-$C_8$; dióxido de carbono líquido, álcoois $C_1$-$C_8$, glicóis/polióis $C_2$-$C_8$, éteres alquílicos $C_1$ a $C_8$, em particular, éter etílico e éteres de petróleo; cetonas incluindo cetonas $C_3$-$C_8$, cloreto de metileno, acetato de etila, xileno, tolueno, clorofórmio, óleo vegetal, óleo mineral e similares. Solventes particularmente eficazes e, portanto, preferenciais incluem etanol aquoso, dióxido de carbono líquido, óleo vegetal, álcoois $C_1$-$C_8$, alcanos $C_1$-$C_8$, glicóis/polióis $C_2$ a $C_8$, cicloalcanos $C_5$-$C_8$ e combinações dos mesmos. Em certas modalidades, o extrato não polar é extraído de raízes de *Malva neglecta* com o uso de hexano, glicerina, glicóis $C_3$-$C_4$, etanol, dióxido de carbono líquido com ou sem modificador de polaridade, clorofórmio ou uma combinação dos mesmos. Em determinadas modalidades preferenciais, o extrato não polar é extraído de raízes de *Malva*

*neglecta* com o uso de hexanos, etanol, etanol aquoso ou dióxido de carbono líquido com ou sem modificador de polaridade. Em certas modalidades, o extrato não polar é extraído de partes aéreas de *Malva neglecta* (partes acima do solo, por exemplo, folhas, flores, ramos, sementes, etc.) com o uso de hexano, glicerina, glicóis $C_3$-$C_4$, etanol, etanol aquoso, dióxido de carbono líquido com ou sem modificador de polaridade, clorofórmio ou uma combinação dos mesmos. Em determinadas modalidades preferenciais, o extrato não polar é extraído de partes aéreas de *Malva neglecta* (partes acima do solo, por exemplo, folhas, flores, ramos, sementes etc.) com o uso de hexanos, etanol, etanol aquoso ou dióxido de carbono líquido com ou sem modificador de polaridade. Em certas modalidades, o extrato não polar é extraído da erva inteira de *Malva neglecta* com o uso de hexano, glicerina, glicóis $C_3$-$C_4$, etanol, etanol aquoso, dióxido de carbono líquido com ou sem modificador de polaridade, clorofórmio ou uma combinação dos mesmos. Em determinadas modalidades preferenciais, o extrato não polar é extraído da erva inteira de *Malva neglecta* com o uso de hexanos, etanol, etanol aquoso ou dióxido de carbono líquido com ou sem modificador de polaridade. Será entendido que extratos ou compostos não polares não são caracterizados por um dipolo e são extratos que não são ionizantes quando dissolvidos em água, uma substância não iônica. Um composto não polar também pode ser definido como um composto compreendido de moléculas ligadas através de ligações de produtos químicos dispostas de tal maneira que a distribuição de cargas é simétrica. Compostos não polares podem ser dissolvidos em água, mas não se dissociam em íons, por exemplo, aminoácidos não polares.

[0032] Em determinadas modalidades preferenciais, o extrato da invenção é um extrato preparado pela pulverização do material bruto de *Malva neglecta* e extração com o uso de um solvente tendo uma

constante dielétrica de um valor entre cerca de 1 e cerca de 80 a 20℃, de preferência uma constante dielétrica de um valor entre cerca de 2 e cerca de 60 a 20℃, com mais preferência uma consta nte dielétrica de um valor entre cerca de 2 e cerca de 40 a 20℃ e co m mais preferência ainda uma constante dielétrica de um valor entre cerca de 2 e 35 a 20℃.

[0033] Os requerentes têm descoberto que extratos lipofílicos de *Malva neglecta* e composições tópicas contendo extratos lipofílicos de *Malva neglecta* fornecem função de barreira de pele, hidratação da pele inesperadamente boas, benefícios de melhora ao menos da aparência de ao menos um sinal de envelhecimento de pele e clareamento de pele. Tais extratos tipicamente são compreendidos de lipídios da planta *Malva neglecta* e são livremente solúveis e/ou extraídos com gorduras, óleos, lipídios ou solventes como alcanos, tolueno, éter de petróleo ou $CO_2$ líquido com ou sem modificador de polaridade. Será entendido que extratos lipofílicos ou compostos são, de modo geral, não solúveis em água e são compostos tendo uma afinidade para tender a combinar com ou capazes de dissolver em lipídios. A capacidade lipofílica, hidrofobicidade e não polaridade podem descrever a tendência igual em direção à participação na força de dispersão de London como os termos são, com frequência, usados de forma intercambiável. Entretanto, os termos "lipofílico" e "hidrofóbico" são não sinônimos, conforme pode ser observado com silicones e fluorocarbonos que são hidrofóbicos, mas não lipofílicos. Além disso, embora haja uma sobreposição com extratos lipofílicos e não polares, tais extratos também podem ser exclusivos. Por exemplo, aminoácidos não polares são não lipofílicos por natureza e ácidos graxos livres são compostos lipofílicos, mas não são polares. Esteróis podem ser classificados tanto como, por exemplo, colesterol. Um exemplo de um solvente que resulta em extratos não polares, mas não lipofílicos é acetato de etila. Um exem-

plo de um solvente que resulta em extratos lipofílicos, mas não polares é hexano.

[0034] Em certas modalidades, a composição pode incluir extratos de partes selecionadas de *Malva neglecta*, por exemplo, um ou mais dentre as folhas, ramos, raízes, frutas, flores, sementes ou flores. Em outras modalidades, a composição pode incluir extratos da erva inteira de *Malva neglecta* incluindo folhas, ramos, raízes, frutas, flores e sementes.

[0035] Qualquer quantidade adequada de extrato de *Malva neglecta* pode ser usada nas composições da presente invenção. De preferência, as composições compreendem uma quantidade segura e eficaz de extrato de *Malva neglecta*. Em particular, a quantidade de extrato de *Malva neglecta* a ser usada, de preferência, é selecionada para obter o tratamento desejado de uma dada condição de pele. Por exemplo, a quantidade de extrato de *Malva neglecta* a ser usada para otimizar a função de barreira de pele é selecionada com base no efeito desejado obtido. De modo semelhante, a quantidade de extrato de *Malva neglecta* a ser usada para otimizar a aparência de ao menos um sinal de envelhecimento na pele é selecionada para obter a quantidade desejada de melhora; e a quantidade de extrato de *Malva neglecta* a ser usada para clarear a pele é selecionada para obter o clareamento de pele desejado. Todas as tais quantidades são determinadas pela aplicação do extrato de *Malva neglecta* à pele e que observam o efeito até os resultados desejados serem obtidos, o que determina assim uma quantidade terapeuticamente eficaz de extrato de *Malva neglecta*.

[0036] A eficácia de *Malva neglecta* na melhora da função de barreira de pele pode ser medida por um aumento em níveis de ceramida. Em uma modalidade da presente invenção, a quantidade de extrato de *Malva neglecta* usada em uma composição da invenção é aquela eficaz para obter um aumento nos níveis de ceramida por pelo menos

1% ou maior, de preferência cerca de 5% ou maior e mais de preferência cerca de 10% ou maior de acordo com o teste Determinação de Perfil de Ceramida por Cromatografia em Camada Fina de Alto Desempenho (Ensaio 5) aqui descrito.

[0037] A eficácia de *Malva neglecta* na melhora de função de barreira de pele e/ou melhora da aparência de ao menos um sinal de envelhecimento na pele pode ser medida por um aumento na secreção de ácido hialurônico. Em uma modalidade da presente invenção, a quantidade de extrato de *Malva neglecta* usada em uma composição da invenção é aquela eficaz para fornecer um aumento de secreção de ácido hialurônico para maios que 1,2 vezes ou, mais de preferência, maios que 1,5 vezes e, mais de preferência, mais de 2,0 vezes sobre o controle, quando medida de acordo com o Teste de Secreção de ácido hialurônico (HA) (Ensaio 2) aqui descrito.

[0038] A eficácia de *Malva neglecta* no benefício de fornecimento de clareamento de pele pode ser medida pela diminuição na produção de melanina. Em uma modalidade da presente invenção, a quantidade de extrato de *Malva neglecta* usada em uma composição formada de acordo com princípios da presente invenção é uma quantidade eficaz para fornecer diminuição na produção de melanina para maior que 10% ou maior, de preferência 30% ou maior e mais de preferência maior que 50%, quando medida de acordo com o ensaio de melanina B16 (Ensaio 7).

[0039] Em determinadas modalidades preferenciais, as composições compreendem de mais que zero a cerca de 20% extrato de *Malva neglecta*. Em certas outras modalidades preferenciais, as composições compreendem de cerca de 0,0001 a cerca de 20%, de cerca de 0,001 a cerca de 10%, de cerca de 0,01 a cerca de 5%, de cerca de 0,1 a cerca de 5% ou de cerca de 0,2 a cerca de 2% de extrato de *Malva neglecta*.

[0040] Qualquer veículo adequado pode ser usado nas composições. De preferência, o veículo é um veículo cosmeticamente aceitável. Conforme será percebido pelos versados na técnica, os veículos cosmeticamente aceitáveis compreendem veículos que são adequados para uso em contato com o corpo, em particular a pele, para aplicações de clareamento da pele, sem toxicidade indevida, incompatibilidade, instabilidade, irritação, resposta alérgica e similares. Uma quantidade segura e eficaz do veículo é de cerca de 50% a cerca de 99,999%, de preferência cerca de 80% a cerca de 99,9%, com mais preferência de cerca de 99,9% a cerca de 95% e com a máxima preferência de cerca de 98% a cerca de 99,8% da composição.

[0041] O veículo pode estar em uma ampla variedade de formas. Por exemplo, veículos sob a forma de emulsões incluindo, mas não se limitando a, emulsões de óleo em água, água em óleo, água em óleo em água e óleo em água em silicone, são úteis na presente invenção. Estas emulsões podem cobrir uma ampla gama de viscosidades, por exemplo, de cerca de 100 cps a cerca de 200.000 cps.

[0042] Exemplos de veículos cosmeticamente aceitáveis adequados incluem solventes cosmeticamente aceitáveis e materiais para soluções cosméticas, suspensões, loções, cremes, soros, essências, géis, loções tônicas, bastões, aspersões, pomadas, loções líquidas, sabonetes em barra, xampus, condicionadores de cabelos, pastas, espumas, musses, talcos, cremes de barbear, lenço, emplastros, faixas, emplastros enriquecidos, emplastros de microagulhas, bandagens, hidrogéis, produtos formadores de filme, máscaras faciais e corporais, maquiagem, gotas líquidas, e similares. Esses tipos de produtos podem conter vários tipos de veículos cosmeticamente aceitáveis incluindo, mas não se limitando a, soluções, suspensões, emulsões como microemulsões e nanoemulsões, géis, sólidos, lipossomas, outras tecnologias de encapsulação, e similares.

[0043] Os seguintes são exemplos não limitantes de veículos. Outros veículos podem ser formulados pelos versados na técnica.

[0044] Em uma modalidade, o veículo contém água. Em uma modalidade adicional, o veículo pode, também, conter um ou mais solventes aquosos ou orgânicos. Exemplos de solventes orgânicos incluem, mas não se limitam a: isossorbida de dimetila; miristato de isopropila tensoativos de natureza catiônica, aniônica e não iônica; óleos vegetais; óleos minerais; ceras; gomas; agentes sintéticos e gelificantes naturais; alcanóis; glicóis; e polióis. Exemplos de glicóis incluem, mas não se limitam a, glicerina, propileno glicol, butileno glicol, pentaleno glicol, hexileno glicol, polietileno glicol, polipropileno glicol, dietileno glicol, trietileno glicol, capril glicol, glicerol, butanodiol e hexanotriol, e copolímeros ou misturas dos mesmos. Exemplos de alcanóis incluem, mas não se limitam a, aqueles que têm de cerca de 2 átomos de carbono a cerca de 12 átomos de carbono (por exemplo, de cerca de 2 átomos de carbono a cerca de 4 átomos de carbono) como isopropanol e etanol. Exemplos de polióis incluem, mas não se limitam a, aqueles que têm cerca de 2 átomos de carbono a cerca de 15 átomos de carbono (por exemplo, de cerca de 2 átomos de carbono a cerca de 10 átomos de carbono) como propilenoglicol. Os solventes orgânicos podem estar presentes no veículo em uma quantidade com base no peso total do veículo de cerca de 1 por cento a cerca de 99,99 por cento (por exemplo, de cerca de 20 por cento a cerca de 50 por cento). Água pode estar presente no veículo (antes do uso) em uma quantidade de, com base no peso total do veículo, cerca de 5 por cento a cerca de 95 por cento (por exemplo, cerca de 50 por cento a cerca de 90 por cento). As soluções podem conter quaisquer quantidades adequadas de solvente, incluindo de cerca de 40 a cerca de 99,99%. Certas soluções preferenciais contêm de cerca de 50 a cerca de 99,9%, de cerca de 60 a cerca de 99%, de cerca de 70 a cerca de 99%, de cerca de 80 a cer-

ca de 99% ou de cerca de 90 a 99% de solvente.

[0045] Uma loção pode ser feita a partir de uma solução. As loções contêm tipicamente pelo menos um emoliente em adição a um solvente. As loções podem compreender de cerca de 1% a cerca de 20% (por exemplo, de cerca de 5% a cerca de 10%) de um emoliente(s) e de cerca de 50% a cerca de 90% (por exemplo, de cerca de 60% a cerca de 80%) de água.

[0046] Um outro tipo de produto que pode ser formulado a partir de uma solução é um creme. Um creme tipicamente contém de cerca de 5% a cerca de 50% (por exemplo, de cerca de 10% a cerca de 20%) de um emoliente(s) e de cerca de 45% a cerca de 85% (por exemplo, de cerca de 50% a cerca de 75%) de água.

[0047] Um outro tipo de produto que pode ser formulado a partir de uma solução é uma pomada. Uma pomada pode conter uma base simples de óleos de animais, vegetais, ou sintéticos ou hidrocarbonetos semissólidos. Uma pomada pode conter de cerca de 2% a cerca de 10% de um emoliente mais cerca de 0,1% a cerca de 2% de um agente(s) espessante(s).

[0048] As composições úteis na presente invenção podem, também, ser formuladas como emulsões. Se o veículo é uma emulsão, de cerca de 1% a cerca de 10% (por exemplo, de cerca de 2% a cerca de 5%) do veículo contém um emulsificante(s). Emulsificantes podem ser não iônicos, aniônicos ou catiônicos.

[0049] Loções e cremes podem ser formulados como emulsões. Tipicamente, tais loções contêm de 0,5% a cerca de 5% de um emulsificante(s), enquanto que tais cremes poderiam conter, tipicamente, de cerca de 1% a cerca de 20% (por exemplo, de cerca de 5% a cerca de 10%) de um emoliente(s); de cerca de 20% a cerca de 80% (por exemplo, a partir de 30% a cerca de 70%) de água; e de cerca de 1% a cerca de 10% (por exemplo, de cerca de 2% a cerca de 5%) de um

emulsificante(s).

[0050] As preparações para tratamento da pele em emulsão simples como loções e cremes, do tipo óleo em água e do tipo água em óleo são bem conhecidas na técnica e são úteis na presente invenção. As composições de emulsão multifase, como do tipo água em óleo em água ou do tipo óleo em água em óleo, são também úteis na presente invenção. Em geral, tais emulsões simples ou multifase contêm água, emolientes e emulsificantes como ingredientes essenciais.

[0051] As composições dessa invenção podem também ser formuladas sob a forma de gel (por exemplo, um gel aquoso, alcoólico, aquoso-alcoólico ou oleoso usando-se um ou mais agentes gelificantes adequados). Os agentes gelificantes adequados para géis aquosos e/ou alcoólicos incluem, mas não se limitam a, gomas naturais, polímeros e copolímeros de ácido acrílico e acrilato e derivados de celulose (por exemplo, hidróxi metil celulose e hidróxi propil celulose). Os agentes gelificantes adequados para óleos (como óleo mineral) incluem, porém não se limitam a, copolímero de butileno/etileno/estireno hidrogenado e copolímero de etileno/propileno/estireno hidrogenado. Estes géis contêm tipicamente cerca de 0,1% e 5%, em peso, de tais agentes gelificantes.

[0052] As composições da presente invenção podem também ser formuladas em uma formulação sólida (por exemplo, um bastão à base de cera, uma composição de sabonete em barra, pó, ou lenço). A composição da presente invenção pode também ser combinada com um substrato sólido, semissólido ou dissolvível (por exemplo, um pano de limpeza, máscara, bloco, luva ou tira).

[0053] As composições da presente invenção podem compreender adicionalmente qualquer de uma variedade de agentes adicionais ativos cosmeticamente. Exemplos de agentes ativos adicionais adequados incluem: agentes de clareamento de pele, agentes de escureci-

mento, agentes antienvelhecimento adicionais, promotores de tropoelastina, promotores de colágeno, agentes antiacne, agentes controladores de brilho, agentes antimicrobianos tais como agentes antileveduras, agentes antifúngicos e antibacterianos, agentes anti-inflamatórios, agentes antiparasitas, analgésicos externos, filtros solares, fotoprotetores, antioxidantes, agentes queratolíticos, detergentes/tensoativos, cremes hidratantes, nutrientes, vitaminas, intensificadores de energia, agentes antiperspirantes, adstringentes, desodorantes, removedores de pelo, agentes estimuladores de crescimento de cabelos ou pelos, agentes de retardo de crescimento de pelos, agentes firmadores, aceleradores de hidratação, aceleradores de eficácia, agentes anticalosidades, agentes para condicionamento da pele, agentes anticelulite, agentes de controle de odor como mascaramento de odor ou agentes modificadores de pH e semelhantes.

[0054] Exemplos de vários ativos cosmeticamente aceitáveis adicionais adequados incluem hidróxi ácidos; peróxido de benzoíla; d-pantenol; Filtros UV como, mas não limitados a, avobenzona (Parsol 1789), bisdisulizol dissódico (Neo Heliopan AP), dietilamino hidróxi benzoil hexil benzoato (Uvinul A Plus), ecamsule (Mexoryl SX), antranilato de metila, ácido 4-aminobenzoico (PABA), cinoxato, etilhexil triazona (Uvinul T 150), homosalato, 4-metilbenzilideno cânfora (Parsol 5000), octil metóxi cinamato (Octinoxato), octil salicilato (Octisalate), padimato O (Escalol 507), ácido sulfônico fenilbenzimidazol (Ensulizol), polisilicone-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 titânio, óxido de zinco; carotenoides; sequestrantes de radical livre; "spin traps"; precursores retinóides e retinóides como retinol, ácido retinóico e palmitato de retinila; ceramidas; ácidos graxos poliinsaturados; áci-

dos graxos essenciais; enzimas; inibidores de enzimas; minerais; hormônios como estrogênios; esteroides como hidrocortisona; 2-dimetil amino etanol; sais de cobre como cloreto de cobre; peptídeos contendo cobre como Cu:Gly-His-Lys, coenzima Q10; aminoácidos como uma prolina; vitaminas; ácido lactobiônico; acetil-coenzima A; niacina; riboflavina; tiamina; ribose; transportadores de elétron como NADH e FADH2; e outros extratos botânicos como aveia, aloe vera, matricária, soja, extratos de cogumelo Shiitake e derivados e misturas dos mesmos.

[0055] Em determinadas modalidades preferenciais, as composições para tratamento de pele compreendem um extrato de *Malva neglecta* e pelo menos um agente ativo de hidratação de pele adicional.

[0056] Em determinadas modalidades preferenciais, as composições para tratamento de pele compreendem um extrato de *Malva neglecta* e pelo menos um agente adicional para melhorar a aparência de ao menos um sinal de envelhecimento na pele. Exemplos de agentes adicionais adequados que melhoram a aparência de ao menos um sinal de envelhecimento na pele incluem, mas não se limitam a, promotores de tropoelastina, promotores de colágeno, retinóides, ácido hialurônico, dimetil amino etanol, N,N,N',N'-tetraquis(2-hidróxi propil)etilenodiamina, ácidos alfa-hidróxi, ácidos poli-hidróxi e combinações de dois ou mais dos mesmos.

[0057] "Promotores de tropoelastina," para uso na presente invenção, referem-se a uma classe de compostos que possuem a atividade biológica de aumentar a produção de tropoelastina. Promotores de tropoelastina, de acordo com a presente invenção, incluem todos os compostos naturais ou sintéticos que são capazes de acentuar a produção de tropoelastina no corpo humano.

[0058] Os exemplos dos promotores de tropoelastina adequados incluem, mas não se limitam a, extratos de amora preta, extratos de

cotinus, extratos de matricária, extratos de *Phyllanthus niruri* e complexos bimetálicos que têm constituintes de cobre e/ou zinco. O complexo bimetálico que possui constituintes de cobre e/ou zinco pode ser, por exemplo, citrato de cobre-zinco, oxalato de cobre-zinco, tartarato de cobre-zinco, malato de cobre-zinco, succinato de cobre-zinco, malonato de cobre-zinco, maleato de cobre-zinco, aspartato de cobre-zinco, glutamato de cobre-zinco, glutarato de cobre-zinco, fumarato de cobre-zinco, glucarato de cobre-zinco, ácido poliacrílico de cobre-zinco, adipato de cobre-zinco, pimelato de cobre-zinco, suberato de cobre-zinco, azealato de cobre-zinco, sebacato de cobre-zinco, dodecanoato de cobre-zinco, ou combinações dos mesmos. Em uma modalidade preferencial, o promotor de tropoelastina é selecionado a partir de extratos de amora preta, extratos de cotinus, extratos de matricária, e combinações dos mesmos. Em uma modalidade particularmente preferencial, o promotor de tropoelastina é selecionado a partir de extratos de amora preta, extratos de matricária, e combinações dos mesmos.

[0059] O termo "extrato de cotinus," indica um extrato das folhas de "*Cotinus coggygria*", como um extrato de água do mesmo, disponível junto a Bilkokoop de Sofia, Bulgária.

[0060] O termo "extrato de amora preta" indica uma mistura de compostos isolados da planta do gênero *Rubus* e, de preferência, *Rubus fruticosus*. Em uma modalidade, os compostos são isolados das flores da planta. Em uma modalidade adicional, os compostos são isolados das flores secas da planta. Tais compostos podem ser isolados de uma ou mais partes da planta (por exemplo, a planta inteira, flor, semente, raiz, rizoma, caule, fruto e/ou folha da planta). Em uma modalidade preferencial, o extrato de amora preta é um extrato de folha de amora preta. Um extrato de amora preta particularmente adequado é produzido pela extração das folhas de *Rubus fruticosus* com uma

mistura de água e etanol composta para uma atividade de cerca de 5% a cerca de 10%, com uma matriz de maltodextrina, disponível comercialmente junto a Symrise Inc. de Teterboro, NJ, EUA, e é vendida sob o nome "SymMatrix".

[0061] Os extratos de "*Phyllanthus niruri*" podem ser colhidos e usados como a planta inteira ou opcionalmente uma ou mais partes da planta (por exemplo, flor, semente, raiz, rizoma, caule, fruto e/ou folha da planta) podem ser usadas. A planta *Phyllanthus niruri* ou partes da mesma pode ser finamente dividida, como por trituração ou moagem, a um pó. Uma forma de moagem adequada de *Phyllanthus niruri* é disponível comercialmente junto à Raintree Nutrition, Inc., de Carson City, Nevada, EUA. De preferência, uma fração de baixo peso molecular de *Phyllanthus niruri* é usada, por exemplo, uma fração de *Phyllanthus niruri* substancialmente isenta de espécie molecular que tem um peso molecular maior que cerca de 100.000 daltons. De preferência, tal fração de baixo peso molecular é água passível de extração da planta *Phyllanthus niruri*.

[0062] As composições da presente invenção podem incluir uma quantidade cosmeticamente eficaz de um ou mais promotores de tropoelastina, tais como aqueles descritos acima. As composições incluem, de preferência, com base nos ativos, de cerca de 0,1% a cerca de 10% de promotores de tropoelastina, com mais preferência de cerca de 0,5% a cerca de 5% de promotores de tropoelastina, e com a máxima preferência de cerca de 0,5% a cerca de 2% de promotores de tropoelastina.

[0063] "Promotor de colágeno," como usado aqui, se refere a compostos que possuem a atividade biológica de acentuar a produção de colágeno. "Promotores de colágeno não retinoide" de acordo com a presente invenção incluem todos os compostos sintéticos ou naturais que não são retinóides ou derivados de retinóides e são capazes de

acentuar a produção de colágeno no corpo humano.

[0064] Exemplos de promotores de colágeno adequados incluem, mas não se limitam aos seguintes: Retinóides incluindo retinol, retinaldeído e ácido retinóico, extratos de matricária (*Tanacetum parthenium*), extratos de *Centella asiatica* e extratos de *Siegesbeckia orientalis*; extratos de soja; peptídeos promotores de colágeno; ácido ursólico; e asiaticosídeo.

[0065] A *Centella asiatica*, também chamada de *Violette marronne* em Reunion Island, Gotu Kola ou Indian pennywort na Índia, *Centella repanda* na América do Norte, e Talapetraka em Madagascar, é uma erva polimorfa e pertence à família dos *Umbelliferae* (*Apiaceae*), particularmente à subfamília *Hydrocotyle*. Ela cresce selvagem nos trópicos e prefere regiões úmidas e sombreadas em altitudes de cerca de 600 a 1200 metros acima do nível do mar. *Centella asiatica* tem três variedades: Typica, Abyssinica e Floridana. A erva é conhecida e usada por suas propriedades de cura, sedativa, analgésica, antidepressiva, antiviral e microbicida. A atividade biológica da erva parece existir devido à presença de moléculas de triterpeno na erva. Um extrato adequado de *Centella asiatica* está disponível como TECA da Bayer Consumer HealthCare da Basileia, Suíça.

[0066] "Extrato de *Siegesbeckia orientalis*," significa qualquer um dos vários extratos da planta *Siegesbeckia orientalis*, incluindo Darutosídeo disponível junto a Sederma (Croda International Group de Edison, NJ, EUA).

[0067] Peptídeos promotores de colágeno adequados incluem os seguintes peptídeos de matricina (isto é, um peptídeo derivado da degradação de proteínas de matriz extracelular como colágeno, elastina ou proteoglicano) incluindo pentapeptídeos de palmitoila, em particular Pal-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser-OH disponível como MATRIXYL junto à Sederma (Croda International Group de Edison, NJ, EUA); Peptídeo de

cobre GHK disponível como PROCYTE junto à Photomedex de Montgomeryville, PA, EUA; peptídeo de Palmitoila GHK disponível como Biopeptide CL junto à Sederma (Croda International Group de Edison, NJ, EUA); tetrapeptídeos biomiméticos como aqueles disponíveis como Chronoline Tri Peptide junto à Unipex de Québec, Canadá; e Palmitoil tri-peptídeo disponível como Syn-Coll junto à DSM de Basel, Suíça.

[0068] O ácido ursólico também é conhecido como ácido triterpeno pentacíclico, Prunol, Malol, Urson, ácido beta-ursólico e ácido 3-Beta-hidróxi-Urs-12-En-28-oico. O mesmo é disponível para comercialização, por exemplo, junto à Sigma-Aldrich de St Louis, MO, EUA.

[0069] Asiaticosídeo, também conhecido quimicamente como: [6-[[3,4-di-hidróxi-6-(hidróxi metil)-5-(3,4,5-tri-hidróxi-6-metiloxan-2-il)oxioxan-2-il]oximetil]-3,4,5-tri-hidroxioxan-2-il] 10,11-di-hidróxi-9-(hidróxi metil)-1,2,6a,6b,9,12a-hexametil-2,3,4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13,14b-tetradeca-hidro-1H-piceno-4a-carboxilato) é disponível para comercialização, por exemplo, junto a Bayer Santé Familiale Division Serdex, 69, Boulevard Victor Hugo 93400 SAINT-OUEN, França.

[0070] As composições da presente invenção podem incluir uma quantidade cosmeticamente eficaz de um ou mais promotores de colágeno. As composições incluem, de preferência, em uma base ativa, de cerca de 0,1% a cerca de 10% dos promotores de colágeno, com mais preferência, de cerca de 0,5% a cerca de 5% de promotores de colágeno e, com a máxima preferência, de cerca de 0,5% a cerca de 2% de promotores de colágeno.

[0071] As composições da presente invenção podem compreender adicionalmente pelo menos um agente ativo de clareamento de pele. Exemplos de agentes ativos clareadores de pele adicionais adequados incluem, mas não se limitam a, inibidores de tirosinase, agentes de

degradação de melanina, agentes inibidores de transferência de melanossoma incluindo antagonistas de PAR-2, esfoliantes, filtros solares, retinóides antioxidantes, ácido tranexâmico, cloridrato de éster cetílico de ácido tranexâmico, agentes alvejantes de pele, ácido linoleico, sais dissódicos de adenosina monofosfato, extrato de camomila, alantoína, opacificantes, talcos e sílicas, sais de zinco, e similares e outros agentes conforme descrito em Solano *et al*. Pigment Cell Res. 19 (550-571) e Ando et al. Int J Mol Sci 11 (2566-2575).

[0072] Exemplos de inibidores da tirosinase adequados incluem, mas não se limitam a, vitamina C e seus derivados, vitamina E e seus derivados, ácido cójico, arbutina, resorcinóis, hidroquinona, flavonas como, por exemplo, flavonoides de alcaçuz, extrato de raiz de alcaçuz, extrato de raiz de amora, extrato de raiz de Dioscorea composita, extrato de Saxifraga e similares, ácido elágico, salicilatos e derivados, glicosamina e derivados, fulereno, hinokitiol, ácido dioico, acetil glicosamina, 5,5'-dipropil-bifenil-2,2'-diol (Magnolignan), 4-(4-hidroxifenil)-2-butanol (4-HPB), combinações de dois ou mais dos mesmos, e similares. Exemplos de derivados de vitamina C incluem, mas não se limitam a, ácido ascórbico e sais, ácido ascórbico 2 glicosídeo, ascorbil fosfato de sódio, ascorbil fosfato de magnésio, e extrato natural enriquecido em vitamina C. Exemplos de derivados de vitamina E incluem, mas não se limitam a, alfa-tocoferol, beta tocoferol, gama tocoferol, delta tocoferol, alfa tocotrienol, beta tocotrienol, gama tocotrienol, delta tocotrienol e misturas dos mesmos, acetato de tocoferol, fosfato de tocoferol e extratos naturais enriquecidos com derivados de vitamina E. Exemplos de derivados de resorcinol incluem, mas não estão limitados a, resorcinol, resorcinóis 4-substituídos como 4-alquil-resorcinóis tais como 4-butiresorcinol (rucinol), 4-hexilresorcinol (Synovea HR, Sytheon), feniletil resorcinol (Symwhite, Symrise), 1-(2,4-di-hidroxifenil)-3-(2,4-dimetóxi-3-metilfenil)-propano (nivitol, Unigen) e similares e extra-

tos naturais enriquecidos com resorcinóis. Exemplos de salicilatos incluem, mas não estão limitados a, 4-metóxi salicilato de potássio, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, ácido 4-metóxi salicílico e seus sais. Em certas modalidades preferenciais, os inibidores da tirosinase incluem um resorcinol 4-substituído, um derivado de vitamina C, ou um derivado de vitamina E. Em modalidades mais preferenciais, o inibidor de tirosinase compreende fenil etila resorcinol, 4-hexil resorcinol, ou ascorbil-2-glicosídeo.

[0073] Exemplos de agentes de degradação de melanina adequados incluem, mas não se limitam a, peróxidos e enzimas como peroxidases e ligninases. Em certas modalidades preferenciais, os agentes inibidores de melanina incluem um peróxido ou uma ligninase.

[0074] Exemplos de agentes inibidores de transferência de melanossoma adequados incluindo antagonistas de PAR-2 tais como inibidor de tripsina de soja ou inibidor de Bowman-Birk, Vitamina B3 e derivados como niacinamida, soja essencial, soja completa, extrato de soja. Em determinadas modalidades preferenciais, os agentes inibidores de transferência de melanossoma incluem um extrato de soja ou niacinamida.

[0075] Exemplos de esfoliantes incluem, mas não se limitam a alfa-hidróxi ácidos, como ácido láctico, ácido glicólico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ou qualquer combinação de qualquer um dos anteriormente mencionados, beta-hidróxi ácidos, como ácido lactobiônico e ácido glucônico, e esfoliação mecânica, como microdermoabrasão. Em certas modalidades preferenciais, os esfoliantes incluem ácido glicólico ou ácido salicílico.

[0076] Exemplos de protetores solares incluem, mas não se limitam a, avobenzona (Parsol 1789), bisdisulizol dissódico (Neo Heliopan AP), dietilamino hidróxi benzoil hexil benzoato (Uvinul A Plus), ecamsule (Mexoryl SX), antranilato de metila, ácido 4-aminobenzoico (PA-

BA), cinoxato, etilhexil triazona (Uvinul T 150), homosalato, 4-metilbenzilideno cânfora (Parsol 5000), octil metóxi cinamato (Octinoxato), octil salicilato (Octisalate), padimato O (Escalol 507), ácido sulfônico fenilbenzimidazol (Ensulizol), polisilicone-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 titânio, óxido de zinco, e similares.

[0077] Exemplos de retinóides incluem, mas não se limitam a, retinol (álcool de vitamina A), retinal (aldeído de vitamina A), acetato de retinila, proprionato de retinila, linoleato de retinila, ácido retinóico, palmitato de retinila, isotretinoína, tazaroteno, bexaroteno, adapaleno, combinações de dois ou mais dos mesmos e similares. Em determinadas modalidades preferenciais, o retinoide é selecionado do grupo que consiste em retinol, retinal, acetato de retinila, proprionato de retinila, linoleato de retinila e combinações de dois ou mais dos mesmos. Em certas modalidades mais preferenciais, o retinoide é retinol.

[0078] Exemplos de antioxidantes incluem, mas não se limitam a, antioxidantes solúveis em água como compostos de sulfidrila e seus derivados (por exemplo, metabisulfito sódico e N-acetil-cisteína, glutationa), ácido lipoico e ácido dihidrolipoico, estilbenoides como resveratrol e derivados, lactoferrina, queladores de ferro e cobre e ácido ascórbico e derivados de ácido ascórbico (por exemplo, ascobil-2-glicosídeo, ascorbil palmitato e ascorbil polipeptídeo). Os antioxidantes solúveis em óleo adequados para uso nas composições desta invenção incluem, porém sem caráter limitativo, hidroxitolueno butilado, retinóides (por exemplo, retinol e palmitato de retinila), tocoferóis (por exemplo, acetato de tocoferol), tocotrienóis e ubiquinonas. Extratos naturais contendo antioxidantes adequados para uso nas composições desta invenção incluem, porém sem caráter limitativo, extratos conten-

do flavonoides e isoflavonoides e seus derivados (por exemplo, genisteína e diadzeína), extratos contendo resveratrol e similares. Exemplos de tais extratos naturais incluem semente de uva, chá verde, chá preto, chá branco, casca de pinho, matricária, matricária livre de partenolida, extratos de aveia, extrato de amora preta, extrato de cotinus, extrato de soja, extrato de pomelo, extrato de germe de trigo, Hesperedina, extrato de uva, extrato de portulaca, Licocalcona, calcona, 2,2'-diidróxi calcona, extrato de Primula, própolis, e similares.

[0079] O agente ativo cosmeticamente aceitável pode estar presente em uma composição em qualquer quantidade adequada, por exemplo, em uma quantidade de cerca de 0,0001% a cerca de 20% em peso da composição, por exemplo, cerca de 0,001 a cerca de 10% como cerca de 0,01% a cerca de 5%. Em determinadas modalidades preferenciais, em uma quantidade de 0,1% a 5% e, em outras modalidades preferenciais, de 1% a 2%.

[0080] As composições da presente invenção podem incluir uma quantidade cosmeticamente eficaz de um ou mais compostos anti-inflamatórios.

[0081] Exemplos de agentes anti-inflamatórios adequados incluem resorcinóis substituídos, (E)-3-(4-metilfenilsulfonil)-2-propeno nitrilo (como "Bay 11-7082" disponível comercialmente junto a Sigma-Aldrich de St. Louis, Missouri, EUA), tetra-hidrocurcuminoides (como tetra-hidrocurcuminoide CG, disponível junto a Sabinsa Corporation de Piscataway, NJ, EUA), extratos e materiais derivados dos seguintes: *Extrato de Córtex de Phellodendron amurense* (PCE), Soja não desnaturada (*Glycine max*), matricária (*Tanacetum parthenium*), gengibre (*Zingiber officinale*), Ginko (*Ginkgo biloba*), Madecassoside (ingrediente de extrato de *Centella asiatica*), Cotinus (*Cotinus coggygria*), extrato de Petasites (*Petasites hybridus*), Goji (*Lycium barbarum*), Extrato de Cardo Leitoso (*Silybum marianum*), madressilva (*Lonicera japonica*),

Bálsamo do Peru (*Myroxylon pereirae*), sálvia (*Salvia officinalis*), extrato de oxicoco (*Vaccinium oxycoccos*), óleo de amaranto (*Amaranthus cruentus*), romã (*Punica granatum*), Erva-Mate (Extrato de Folha de *Ilex paraguariensis* Extrato da Flor lírio Branco (*Lilium candidum*), Extrato da Folha de Oliva (*Olea europaea*), floretina extrato de maçã), Fluor de aveia (*Aveena sativa*), Extrato de Lifenol (lúpulo: *Humulus lupulus*), Bugrane P (*Ononis spinosa*), Licochalcone (Licorice: ingrediente de extrato de *Glycyrrhiza inflate*), Symrelief (extrato de bisabolol e gengibre), combinações de dois ou mais dos mesmos, e similares.

[0082] Em uma modalidade, o agente anti-inflamatório é um resorcinol. Particularmente, os resorcinóis substituídos adequados incluem 4-hexil resorcinol e 4-octilresorcinol, particularmente 4-hexil resorcinol. 4-Hexil resorcinol é disponível comercialmente como "SYNOVEA HR" junto à Sytheon de Lincoln Park, NJ. 4-Octilresorcinol é disponível comercialmente junto à City Chemical LLC de West Haven, Connecticut.

[0083] Por "extratos de matricária," entende-se extratos da planta "*Tanacetum parthenium*," como pode ser produzido de acordo com os detalhes determinados para o Pedido de Patente US #No. 2007/0196523, intitulado "PARTHENOLIDE FREE BIOACTIVE INGREDIENTS FROM FEVERFEW (TANACETUM PARTHENIUM) AND PROCESSES FOR THEIR PRODUCTION." Um extrato de matricária particularmente adequado é comercialmente disponível como cerca de 20% de matricária ativa, de Integrated Botanical Technologies de Ossining, NY, EUA.

[0084] Na composição para tratamento de pele da invenção, a razão entre as quantidades do extrato de *Malva neglecta* para o composto anti-inflamatório pode ser variada. Por exemplo, o extrato e o composto anti-inflamatório podem estar presentes em uma razão entre o peso (a qual é determinada dividindo-se a quantidade em peso do extrato seco pela quantidade em peso do composto anti-inflamatório adi-

cional) de cerca de 0,001 a cerca de 100, de preferência, de cerca de 0,01 a cerca de 10, com mais preferência, de cerca de 0,25 a cerca de 2.

[0085] Uma variedade de outros materiais podem também estar presentes nas composições da presente invenção. Em determinadas modalidades preferenciais, a composição compreende um ou mais ingredientes tópicos selecionados do grupo que consiste em: tensoativos, agentes quelantes, emolientes, umectantes, condicionadores, conservantes, opacificantes, fragrâncias e similares.

[0086] Emoliente significa um composto que ajuda a manter a aparência macia, suave e maleável da pele (por exemplo, através da permanência na superfície da pele ou na camada córnea para atuar como um lubrificante). Os exemplos de emolientes adequados incluem aqueles encontrados no Capítulo 35, páginas 399 a 415 (Skin Feel Agents por G Zocchi) no Handbook of Cosmetic Science and Technology (editado por A. Barel, M. Paye e H. Maibach, publicado em 2001 por Marcel Dekker, Inc New York, NY) e incluem, mas não se limitam a, petrolato, estearato de hexildecila e planta, noz e óleos vegetais como óleo de noz de macadâmia, óleo de farelo de arroz, óleo de semente de uva, óleo de babaçu, óleo de prímula, óleo de amendoim hidrogenado e óleo de abacate.

[0087] Umectante significa um composto destinado a aumentar o conteúdo de água das camadas superiores da pele (por exemplo, compostos higroscópicos). Os exemplos de umectantes adequados aqueles encontrados no capítulo 35, páginas 399 a 415 (Skin Feel Agents por G Zocchi) em Handbook of Cosmetic Science and Technology (editado por A. Barel, M. Paye e H. Maibach, publicado em 2001 por Marcel Dekker, Inc New York, NY) e incluem, mas não se limitam a, glicerina, sorbitol ou trealose (por exemplo, α,α- trealose, β,β-trealose, α,β-trealose) ou um sal ou éster dos mesmos (por exemplo,

6-fosfato de trealose).

[0088] Entende-se por um tensoativo um agente ativo de superfície destinado a limpar ou emulsificar. Os exemplos de tensoativos adequados incluem aqueles encontrados no capítulo 37, páginas 431 a 450 (Classification of surfactants por L. Oldenhove de Guertechin) em Handbook of Cosmetic Science and Technology (editado por A. Barel, M. Paye e H. Maibach, publicado em 2001 por Marcel Dekker, Inc New York, NY) e incluem, mas não se limitam a, tensoativos aniônicos como sulfatos, tensoativos catiônicos como betainas, tensoativos anfotéricos como glicinato de sódio de coco, tensoativos não iônicos como poliglicosídeos de alquila.

[0089] Exemplos de agentes quelantes adequados incluem aqueles que são capazes de proteger e preservar as composições desta invenção. De preferência, o agente quelante é ácido etilenodiamina tetra-acético ("EDTA") e, com mais preferência, é EDTA tetrassódico, disponível comercialmente junto â Dow Chemical Company of Midland, Michigan, EUA sob o nome comercial, "Versene 100XL".

[0090] Conservantes adequados incluem, por exemplo, parabenos, espécies de amônio quaternário, fenóxi etanol, benzoatos, DMDM hidantoína, ácidos orgânicos e estão presentes na composição em uma quantidade, com base no peso total da composição, de cerca de 0 a cerca de 1 % ou de cerca de 0,05 % a cerca de 0,05 %.

[0091] Qualquer um dentre vários condicionadores que conferem atributos adicionais como brilho aos cabelos são adequados ao uso dessa invenção. Exemplos incluem, mas não se limitam a, agente condicionador de silicone volátil que tem um ponto de ebulição de pressão atmosférica menor que cerca de 220℃. Exemplos de silicones voláteis adequados não exclusivos incluem polidimetilssiloxano, polidimetilciclossiloxano, hexametil dissiloxano, fluidos de ciclometicona como polidimetilciclossiloxano disponíveis comercialmente junto a

Dow Corning Corporation of Midland, Michigan, EUA, sob o nome comercial, "DC-345" e misturas dos mesmos, e incluem, de preferência, fluidos de ciclometicona. Outros condicionadores adequados incluem polímeros catiônicos, incluindo poliquaternários, goma guar catiônica, e similares.

[0092] Qualquer um dentre uma variedade de agentes perolizantes ou opacificantes disponíveis para comercialização são adequados ao uso na composição. Exemplos de agente perolizante ou opacificante adequados incluem, mas não se limitam a, mono ou diésteres de (a) ácidos graxos tendo de cerca de 16 a cerca de 22 átomos de carbono, e (b) ou etileno ou propileno glicol; mono ou diésteres de (a) ácidos graxos tendo de cerca de 16 a cerca de 22 átomos de carbono (b) um polialquileno glicol com a seguinte fórmula: $HO-(JO)_a-H$, em que J é um grupo alquileno tendo de cerca de 2 a cerca de 3 átomos de carbono; e a é 2 ou 3; álcoois graxos contendo cerca de 16 a cerca de 22 átomos de carbono; ésteres graxos com a seguinte fórmula: $KCOO-CH_2L$, em que K e L, independentemente, contêm de cerca de 15 a cerca de 21 átomos de carbono; sólidos inorgânicos insolúveis na composição de xampu, e misturas dos mesmos.

[0093] Quaisquer composições de fragrância adequadas para uso na pele podem ser usadas de acordo com a presente invenção.

[0094] Em certas modalidades preferenciais, a presente invenção está na forma de um substrato que compreende uma composição da presente invenção. Qualquer substrato adequado pode ser usado. Exemplos de substratos adequados e materiais de substrato são apresentados, por exemplo, nos Pedidos Publicados U.S. #Nos. 2005/0226834 e 2009/0241242, os quais estão aqui incorporados a título de referência em sua totalidade.

[0095] Em determinadas modalidades preferenciais, o substrato é um lenço, luva ou uma máscara facial. De preferência, essas modali-

dades compreendem um substrato insolúvel em água, como é definido nas referências citadas acima. Para certas modalidades, o substrato insolúvel em água pode ter um tamanho e formato de modo que cubra a face de um usuário humano para facilitar a aplicação substrato insolúvel em água sobre a face do usuário, como por exemplo, um substrato de máscara. Por exemplo, o substrato de máscara insolúvel em água pode ter aberturas para uma boca, nariz, e/ou olhos do usuário. Alternativamente, o substrato insolúvel em água pode não ter essa abertura. Essa configuração sem aberturas pode ser útil para modalidades da invenção em que o substrato insolúvel em água tem por objetivo cobrir uma extensão não facial de pele ou se o substrato insolúvel em água tem por objetivo ser usado como um lenço. O substrato insolúvel em água pode ter vários formatos, como um formato angular (por exemplo, retangular) ou formato arqueado como, por exemplo, circular ou oval. Para determinadas modalidades, o substrato é uma luva como descrita no pedido de patente US #No. 2006/0141014 que é incorporado na presente invenção em sua totalidade. Em uma modalidade da invenção, o produto inclui uma pluralidade de substratos insolúveis em água de diferentes formatos.

[0096] A presente invenção compreende adicionalmente um método de melhora da função de barreira e hidratação da pele pela aplicação à pele que necessita melhora da função de barreira de pele e hidratação de um extrato de *Malva neglecta*, em particular, um extrato de partes aéreas de *Malva neglecta* e/ou raízes. O método compreende, por exemplo, aplicar topicamente uma composição da presente invenção que compreende um extrato de *Malva neglecta*, em particular, um extrato de partes aéreas de *Malva neglecta* e/ou raízes para pele que necessita melhora da função de barreira de pele e hidratação. Tal uso tópico pode ser para qualquer pele que necessita tratamento no corpo, por exemplo, pele da face, lábios, pescoço, peito, par-

te posterior, braços, axila, mãos, pés e/ou pernas. De preferência, o extrato é um extrato não polar e/ou lipofílico de *Malva neglecta*. O extrato de *Malva neglecta* é, de preferência, aplicado em uma quantidade eficaz que resulta na melhora desejada da função de barreira de pele sendo obtida.

[0097] A presente invenção compreende adicionalmente um método de melhora da aparência de ao menos um sinal de envelhecimento de pele pela aplicação à pele que necessita melhora da aparência de ao menos um sinal de envelhecimento de pele de um extrato de *Malva neglecta*, em particular, um extrato de partes aéreas de *Malva neglecta* e/ou raízes. O método compreende, por exemplo, aplicar topicamente uma composição da presente invenção que compreende um extrato de *Malva neglecta*, em particular um extrato de partes aéreas de *Malva neglecta* e/ou raízes à pele que necessita tratamento de ao menos um sinal de envelhecimento de pele. Tal uso tópico pode ser para qualquer pele que necessita tratamento no corpo, por exemplo, pele da face, lábios, pescoço, peito, parte posterior, braços, axila, mãos, pés e/ou pernas. De preferência, o extrato é um extrato não polar e/ou lipofílico de *Malva neglecta*. O extrato de *Malva neglecta* é, de preferência, aplicado em uma quantidade eficaz que resulta na melhora desejada na aparência de ao menos um sinal de envelhecimento de pele sendo obtido.

[0098] A presente invenção compreende adicionalmente um método de clareamento da pele pela aplicação à pele que necessita tratamento de clareamento de pele com um extrato de *Malva neglecta*, em particular um extrato de partes aéreas de *Malva neglecta* e/ou raízes. O método compreende, por exemplo, aplicar topicamente uma composição da presente invenção que compreende um extrato de *Malva neglecta*, em particular um extrato de partes aéreas de *Malva neglecta* e/ou raízes à pele que necessita tratamento de clareamento de pele.

Tal uso tópico pode ser para qualquer pele que necessita tratamento no corpo, por exemplo, pele da face, lábios, pescoço, peito, parte posterior, braços, axila, mãos, pés e/ou pernas. De preferência, o extrato é um extrato não polar e/ou lipofílico de *Malva neglecta*., o extrato de *Malva neglecta* é, de preferência, aplicado em uma quantidade eficaz que resulta no clareamento desejado de pele sendo obtido.

[0099] Qualquer método adequado de aplicação da composição à pele necessitada pode ser usado. Por exemplo, a composição pode ser aplicada diretamente a partir de uma embalagem à pele que necessita tratamento, com as mãos à pele que necessita tratamento ou pode ser transferido de um substrato como um lenço ou máscara ou uma combinação de dois ou mais dos mesmos. Em outras modalidades, a composição pode ser aplicada através de um conta-gotas, tubo, cilindro, aplicador e emplastro ou adicionada ao banho ou de outro modo ser aplicada à pele e similares. A composição pode ser aplicada em uma variedade maneiras/formas incluindo, mas não se limitando a, como um creme para ser deixado sobre a superfície de aplicação, máscara e/ou soro.

[00100] Em certas modalidades preferenciais, os métodos da presente invenção compreendem a aplicação de pelo menos duas composições diferentes ou produtos que compreendem um extrato de *Malva neglecta* à pele. Por exemplo, os métodos podem compreender aplicar uma primeira composição que compreende extrato de *Malva neglecta* à pele que necessita melhora da eficácia da barreira de pele e hidratação, seguida da aplicação de uma segunda composição que compreende extrato de *Malva neglecta* que é diferente da primeira composição à pele que necessita tratamento. Em certas modalidades preferenciais, a primeira e a segunda composição podem ser selecionadas independentemente a partir do grupo que consiste em loções, cremes de limpeza, máscaras, lenços, cremes, séruns, géis, e simila-

res. Em certas modalidades preferenciais, pelo menos uma da primeira e da segunda composições é um creme de limpeza, loção, creme, essência, ou sérum, e a outra é uma máscara facial ou lenço. Em certas outras modalidades preferenciais, pelo menos uma da primeira e da segunda composições é um creme de limpeza e a outra é uma loção ou creme.

Exemplos

[00101] Os seguintes métodos de teste foram usados nos Exemplos.

Ensaio 1: Ensaio de transativação de PPARδ

[00102] Amostras de controle de HEK293 transfectadas com domínio de ligação de ligante receptor delta ativado por proliferador de peroxissomo humano (hPPARδ) foram preparadas e colhidas conforme indicado abaixo, mas sem adição de qualquer extrato. Sob tratamento, a transativação de hPPARδ foi medida. Células foram lisadas e a luminescência do sinal de luciferase foi medida. A potência dos extratos foi determinada pela comparação do aumento multiplicativo obtido pelos extratos contra o controle tratado por veículo.

[00103] Especificamente, domínio de ligação de ligante (LBD) PPARδ humano contendo plasmídeo fundido com levedura domínio de ligação de DNA Gal4 e vetores de luciferase Gal4 foram supridos pela Janssen Research & Development, LLC. Células HEK239 humanas foram cultivadas em DMEM + 10% de FBS + 1% de glutamina + 1% de piruvato de Na a cerca de 70% de pré-confluência em frascos T75. Células foram transfectadas de forma transiente com dois plasmídeos (razão 1:1) com o uso do reagente Lipofectamin 2000 (Life technologies, Grand Island, NY) em frasco T75. O protocolo de transfecção para um frasco T75 incluiu tratar células com 1) 10 µg de DNA (5 µg de cada vector) + 1,25 ml de OptiMEM; 2) 25 µl de lipofectamina + 1,25 ml de OptiMEM; 3) incubação durante 5 minutos; 4) mistura em conjunto;

5) incubação durante 20 minutos; e 6) adição a um meio de crescimento de 10 ml sem P/S. Após 20 a 24 horas de transfecção, o meio foi removido e células foram retiradas e contadas. O tratamento de composto foi preparado em meio de crescimento livre de fenol-vermelho com 0,1% de concentração de DMSO final (veículo) e, então, adicionado nas placas de 96 cavidades designadas. 40.000 células foram adicionadas em cada cavidade em 100 µl adicionais de meio de crescimento livre de fenol-vermelho. Volume final para cada reação foi 200 µl. Após tratamento de 20 a 24 h, o meio foi removido e mantido para ensaio LDH. 25 µl de tampão de lise 1xPLB foram adicionados em cada cavidade e incubados por 10 min com agitação gentil. 100 µl de tampão de detecção de luciferase (sistema de ensaio de luciferase Promega Categoria #No. E1501) foram adicionados para medir atividade de luciferase.

Ensaio 2: Ensaio de transativação de PPARα

[00104] A atividade de transativação de hPPARα foi medida por ensaio de luciferase com o uso do kit de ensaio de hPPARα (cat. #No. IB00111) de INDIGO biosciences (State College, PA) e as instruções do fabricante para o ensaio foram seguidas. Em resumo, materiais de teste foram preparados na série de diluição adequada de antagonista de referência concentrado 2x (GW590735) e uma série de diluição adequada de material(ais) de teste concentrado 2x para ser ensaiado no meio de diagnóstico de composto (suprido no kit). 10 ml de meio de recuperação de célula (suprido no kit) foram adicionados ao pélete de célula congelado (células hPPARα) e descongelado em um banho-maria. 100 µl de células hPPARα e materiais de teste preparados foram dispensados em cada cavidade da placa de ensaio de 96 cavidades (o volume final foi 200 µl por cavidade). Após uma incubação de um dia para outro, o meio de tratamento foi descartado e 100 µl de Reagente de Detecção de Luciferase (LDR, suprido) foram adiciona-

dos por cavidade. A intensidade de emissão de luz de cada cavidade de amostra foi quantificada com o uso de um luminômetro de leitura de placa (SpectraMax).

Ensaio 3: Expressão gênica

[00105] As amostras foram isoladas de queratinócitos humanos primários e equivalentes de pele que foram tratados com extratos dissolvidos em DMSO ou DMSO sem extratos (como controle) durante 24 horas com o uso do kit Qiagen RNeasy com digestão de DNase I (cat. #No. 79254) (Valencia, CA). Transcrição reversa foi realizada com o uso de kit de cDNA de alta capacidade (Life technologies cat. #No. 4368814). 40 a 60 ng de amostras de cDNA foram usadas para reação QPCR. O ensaio de expressão de gene de Taqman foi comprado junto a Life Technologies (Grand Island, NY). A reação de QPCR foi realizada com o uso de amplificador rápido ABI 7500. Os primers PCR usados são apresentados na Tabela 1. Todos os dados de expressão de genes foram normalizados por referência de genes, polipeptídeo A de polimerase (RNA) II (POLR2A) ou/e proteína ribossômica, grande, PO (RPLPO). A expressão de genes relativa foi calculada pelo método CT comparativo.

[00106] **Involucrina** é uma proteína de epiderme humana codificada pelo gene *IVL* e a mesma contribui para a formação de invólucro da célula que protege corneócitos na pele.

[00107] A **transglutaminase** catalisa a formação de ligações entre um grupo amina livre e o grupo gama-carboxamida de glutamina que exibe alta resistência à degradação proteolítica e melhora a barreira natural da pele.

[00108] **Esfingomielina fosfodiesterase 3** é uma enzima que em seres humanos é codificada pelo gene *SMPD3* e é envolvida na síntese de ceramida.

[00109] **Aquaporin (AQP3)** é um canal de água e glicerol, que exe-

cuta uma função essencial na hidratação da pele.

[00110] **O HBEGF** é o fator de crescimento predominante na epitelização necessária para cura de ferimentos cutâneos. Os efeitos mitogênicos e migratórios de HB-EGF em queratinócitos e fibroblastos promove reparo dérmico e angiogênese necessários para cura de ferimentos e é um componente principal de fluidos de ferimentos. O HB-EGF exibe especificidade de célula alvo durante os estágios iniciais de cura de ferimentos sendo liberados pelos macrófagos, monócitos e queratinócitos. A ligação de superfície da célula HB-EGF a proteoglicanos de sulfato de heparina melhora capacidades de promover mitogênio que aumentam a taxa de cura de ferimentos da pele, diminui tempos de cura de enxerto de pele humano e promove cura rápida de úlceras, queimaduras e ferimentos de espessura epidérmica dividida.

Tabela 1 - Primers de PCR

| **Life Technologies (Applied biosystems)** | |
|---|---|
| **Símbolo do gene** | **Número do 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 |

Ensaio 4: Secreção de ácido hialurônico (HA)

[00111] Fibroblastos dérmicos humanos foram mantidos em frasco em meio de crescimento que consiste em DMEM mais 10% de soro fetal bovino, 50 unidades/ml de penicilina e 50 µg/ml de estreptomicina. As células foram disseminadas a 10.000 células por cavidade em uma placa de 96 cavidades. Após 24 horas de incubação, as células foram tratadas com artigos de teste dissolvidos em DMSO ou DMSO sem extratos (como controle) preparados em DMEM + 2% de SFB. O meio de cultura foi coletado em 48 horas após o tratamento e medido por secreção de HA (ácido hialurônico) com o uso de kit ELISA de hialuronano (Echelon, cat. #No. K-1200) seguindo o protocolo do fabricante. Para avaliar a atividade, a chance colorimétrica foi medida em 405 nm e os resultados expressados como uma alteração em vezes sobre controles não tratados.

Ensaio 5: Expressão de genes em matriz extracelular

[00112] Alterações na transcrição de genes de matriz extracelular foram medidas por ensaios de reação em cadeia de polimerase quantitativos (qPCR) ensaios. Fibroblastos dérmicos e epidérmicos equivalentes de pele foram tratados com extratos dissolvidos em DMSO ou sozinho com DMSO (como controle) no meio preparado durante 24 horas antes da extração de mRNA. O mRNA de fibroblastos dérmicos humanos primários e epidérmicos equivalentes de pele (MatTek, Epi-200) foi isolado com o uso do Mini Kit RNeasy (250), (Qiagen cat. #No. 74106). O mRNA foi transcrito reverso para DNA complementar (cDNA) com o uso do Primeiro Suporte SuperScript III, (Invitrogen cat. n° 18080-400). A análise qPCR foi realizada com o uso de Mistura Mestre Power SYBR Green PCR, (Applied Biosystems cat. n° 4 367659) e testada em um sistema PCR 7500 Real Time (Applied Biosystems) com o uso das seguintes condições: 95 ℃ por 15 segundos, 60 ℃ por 1 minuto com 40 ciclos.

[00113] Os primers de genes alvos são mencionados na Tabela 2 abaixo. A potência dos compostos de teste foi determinada pela comparação da alteração em vezes obtida pelos compostos de teste contra o controle.

Tabela 2 - Primers para ensaios PCR

| **Gene** | **Símbolo do gene** | **Número de Catálogo SABiosciences/QIAGEN** |
|---|---|---|
| Colágeno VII | COL7A1 | PPH01968A |
| Elastina | ELN | PPH06895F-200 |
| Hialuronano Sintase 3 | HAS3 | PPH10335E |

Ensaio 6 - Determinação de perfil de ceramida por cromatografia de camada fina de alto desempenho

Extração e condensação de amostra

[00114] Equivalentes de pele ou 0,5 a $1x10^6$ células foram homogeneizadas com 2 ml de clorofórmio:metanol (2:1) e transferidas para um frasco contendo 1 ml de Solução Salina Tamponada com Fosfato. O homogeneizador foi enxaguado com 2 porções de 2 ml de clorofórmio:metanol (2:1) e os enxágues foram adicionados ao frasco contendo o extrato e a STF (salina tamponada com fosfato). A mistura foi submetida a vórtice e as fases foram permitidas a se separar. A fase orgânica foi evaporada para secura sob vácuo. Um resíduo de amostra dissolvido em 200 µl de clorofórmio:metanol (2:1)

Cromatografia de camada fina de alto desempenho

[00115] O resíduo foi dissolvido em 200 µl de clorofórmio:metanol (2:1). Vinte microlitros e 40 ul de solução de amostra foram aplicados na placa HPTLC (Whatman Partisil) com o uso de Amostrador CAMAG Automatic TLC 4 e separados com o uso do seguinte sistema de desenvolvimento sequencial: (1) diclorometano:acetato de etila:acetona (80:16:4), (2) clorofórmio:metanol:acetona (76:16:8) e (3) hexano:clorofórmio:ácido acético:acetona:metanol (6:80:0,1:10:4). As placas foram manchadas com 3% de acetato de cobre em 8% de ácido

fosfórico e submetidas à carbonização a uma temperatura de 160℃.

Quantificação

[00116] As amostras foram aplicadas em paralelo para fins de correções posicionais e comparadas com um extrato em branco preparado de modo similar (pedaço de fita sem exposição aos lipídios da pele). A quantificação foi feita em função de quantidades conhecidas do padrão ceramida III (Cosmoferm) por densitometria (CAMAG).

Ensaio 7 - Ensaios de pigmentação

[00117] Ensaios de melanina na linhagem de células B16-F10: Células B16-F10 murinas foram cultivadas em placa de 24 cavidades e permitidas a aderir de um dia para o outro. As células foram, então, expostas a 20 mJ de UVB de um simulador solar (Oriel instruments). Após exposição a sequências simples repetidas (SSR), as células foram tratadas com diferentes concentrações do extrato dissolvido em 0,1% de DMSO. O DMSO (0,1%) também foi incluído como um controle de veículo. As células foram extraídas após 48 horas de tratamento, lisadas em tampão RIPA e coletadas em tubos de ensaio de 1,5 ml. A extração foi centrifugada a 14000 rpm por 10 minutos. Os péletes de célula foram dissolvidos em 1N de NaOH, incubados a 60 ℃ por 1 hora e usados para calcular concentração de melanina, medida espectrofotometricamente (Versa max, dispositivos moleculares) em 470 nm. A concentração de melanina foi normalizada para concentração de proteína por ensaio de ácido bicinconínico (BCA).

[00118] Ensaios de melanina em modelo equivalente de pele 3D: Equivalentes epidérmicos pigmentados (MelanoDerm™) da MatTek Corporation (Ashland, MA) com melanócitos derivados de doador negro foram mantidos no meio EPI-100-LLMM de acordo com o protocolo do fabricante. Os equivalentes foram tratados topicamente com um veículo (70% de etanol/30% de propileno glicol) ou 2,5%, 1,25% & 0,625% de extrato de *Malva Neglecta* uma vez por dia por 5 dias em

duplicata. No dia 9, os tecidos foram avaliados pela medição da luminosidade da pele (valor L) para usar com um espectrofotômetro (Konica Minolta CM-2600d) & 3).

[00119] Os exemplos a seguir ilustram a preparação e eficácia de extratos de *Malva neglecta*.

Exemplo 1: Preparação de extrato de Malva neglecta de partes aéreas (E1)

[00120] As plantas *Malva neglecta* foram coletadas da natureza em New York, EUA. A identificação das espécies foi baseada em características morfológicas brutas [Gleason & Cronquist, *Manual of Vascular Plants*; D Van Nostrand Company, NY: p. 462-463]. As plantas foram limpas de sujeira e detritos e separadas em partes aéreas e raízes. Aproximadamente 80 g de material de origem vegetal aéreo fresco foram homogeneizados em um misturador com 200 ml de 80% de metanol aquoso; A suspensão foi mantida em movimento constante durante 24 horas. A suspensão resultante foi, então, filtrada e seca a baixa pressão com o uso de um evaporador giratório que não excede 40 ℃. Após a filtração, a matéria prima restante foi extraída novamente conforme descrito acima. A massa seca combinada de ambas as extrações foi designada como o extrato bruto, aproximadamente 2,1 g para um rendimento de 6,6%. O extrato bruto foi ressuspenso em 100 ml de água e sujeito a particionamento de solvente líquido-líquido em um funil separador com o uso de três partes iguais de hexano. As três partições de hexano foram combinadas e secas a baixa pressão com o uso de um evaporador giratório que não excede 40 ℃ para obter uma massa total de aproximadamente 200 mg (E1) para um rendimento de 0,6%.

Exemplo 2: Preparação de extratos de Malva neglecta de partes aéreas (E2 e E3)

[00121] A planta *Malva neglecta* foi coletada e extraída conforme

descrito no Exemplo 1 para obter o extrato bruto. O extrato bruto foi ressuspenso em 100 ml de água e sujeito a particionamento de solvente líquido-líquido em um funil separador com o uso de três partes iguais de hexano seguido de três partes iguais de acetato de etila.

[00122] As três partições de acetato de etila foram combinadas e secas a baixa pressão com o uso de um evaporador giratório que não excede 40 ℃ para obter uma massa total de aproxima damente 73 mg (E2) para um rendimento de 0,2%. A fase de água restante foi seca a baixa pressão com o uso de um evaporador giratório que não excede 40 ℃ para obter uma massa total de aproximadamente 1,8 g (E3) para um rendimento de 5,6%.

Exemplo 3: Preparação de extratos de Malva neglecta de raízes (E4)

[00123] As plantas *Malva neglecta* foram coletadas da natureza em New York, EUA. A identificação das espécies foi baseada em características morfológicas brutas [Gleason & Cronquist, *Manual of Vascular Plants*; D Van Nostrand Company, NY: p. 462-463]. As plantas foram limpas de sujeira e detritos e separadas em partes aéreas e raízes. Aproximadamente 30 g de material de raiz fresco foram homogeneizadas em um misturador com 100 ml de 80% de metanol aquoso; A suspensão foi mantida em movimento constante durante 24 horas. A suspensão resultante foi, então, filtrada e seca a baixa pressão com o uso de um evaporador giratório que não excede 40 ℃. O material de origem vegetal restante foi ressuspenso em 100 ml de 80% de metanol aquoso e mantido em movimento constante uma segunda vez. Após 24 horas, a suspensão foi filtrada e seca a baixa pressão com o uso de um evaporador giratório que não excede 40 ℃. A mas sa seca combinada de ambas as extrações foi designada como o extrato bruto, aproximadamente 3,3 g para um rendimento de 4,1%. O extrato bruto foi ressuspenso em 100 ml de água e sujeito a particionamento de solvente líquido-líquido em um funil separador com o uso de três partes

iguais de hexano. As três partições de hexano foram combinadas e secas a baixa pressão com o uso de um evaporador giratório que não excede 40 ℃ para obter uma massa total de aproxima damente 200 mg (E4) para um rendimento de 0,3%.

Exemplo 4: Preparação de extratos de Malva neglecta de raízes (E5 e E6)

[00124] A planta *Malva neglecta* foi coletada e extraída conforme descrito no Exemplo 3 para obter o extrato bruto. O extrato bruto foi ressuspenso em 100 ml de água e sujeito a particionamento de solvente líquido-líquido em um funil separador com o uso de três partes iguais de hexano seguido de três partes iguais de acetato de etila.

[00125] As três partições de acetato de etila foram combinadas e secas a baixa pressão com o uso de um evaporador giratório que não excede 40 ℃ para obter uma massa total de aproxima damente 200 mg (E5) para um rendimento de 0,3%. A fase de água restante foi seca a baixa pressão com o uso de um evaporador giratório que não excede 40 ℃ para obter uma massa total de aproximada mente 3,0 g (E6) para um rendimento de 3,8%.

Exemplo 5: Preparação de extrato de Malva moschata de partes aéreas (E7)

[00126] As plantas *Malva moschata* foram coletadas da natureza em New Jersey, EUA. A identificação das espécies foi baseada em características morfológicas brutas [Gleason & Cronquist, *Manual of Vascular Plants*; D Van Nostrand Company, NY: p. 462-463]. Aproximadamente 100 g de material de origem vegetal inteiro fresco foram homogeneizadas em um misturador com 200 ml de 80% de metanol aquoso; A suspensão foi mantida em movimento constante durante 24 horas. A suspensão resultante foi, então, filtrada e seca a baixa pressão com o uso de um evaporador giratório que não excede 40 ℃. O material de origem vegetal restante foi ressuspenso em 200 ml de

80% de metanol aquoso e mantido em movimento constante. Após 24 horas, a suspensão foi filtrada e seca a baixa pressão com o uso de um evaporador giratório que não excede 40 ℃. A mas sa seca combinada de ambas as extrações foi designada como o extrato bruto, aproximadamente 5 g para um rendimento de 5%. O extrato bruto foi ressuspenso em 100 ml de água e sujeito a particionamento de solvente líquido-líquido em um funil separador com o uso de três partes iguais de hexano. As três partições de hexano foram combinadas e secas a baixa pressão com o uso de um evaporador giratório que não excede 40 ℃ para obter uma massa total de aproximadamente 714 mg (E7) para um rendimento de 0,7%.

Exemplo 6: Preparação de extrato de Malva moschata de partes aéreas (E8 e E9)

[00127] A planta *Malva moschata* foi coletada e extraída conforme descrito no Exemplo 5 para obter o extrato bruto.

[00128] O extrato bruto foi ressuspenso em 100 ml de água e sujeito a particionamento de solvente líquido-líquido em um funil separador com o uso de três partes iguais de hexano seguido de três partes iguais de acetato de etila.

[00129] As três partições de acetato de etila foram combinadas e secas a baixa pressão com o uso de um evaporador giratório que não excede 40 ℃ para obter uma massa total de aproxima damente 254 mg (E8) para um rendimento de 0,3%. A fase de água restante foi seca a baixa pressão com o uso de um evaporador giratório que não excede 40 ℃ para obter uma massa total de aproximada mente 4 g (E9) para um rendimento de 4%.

Exemplo 7:

[00130] Amostras de extratos de *Malva neglecta* E1 a E6 foram comparadas por transativação de hPPARδ com o uso do método de ensaio 1.

[00131] Os resultados são mostrados na Tabela 3

Tabela 3: Ativação de PPARδ em relação ao controle de veículo

| **Identificação de amostra** | **Parte de planta** | **Meio de extração** | **Concentração** | **Ensaio de transativação de PPARδ** | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | **indução de dobra** | **Desvio padrão** |
| E1 | Aéreo | hexano | 1 ppm | 1,51 | 0,11 |
| E1 | | | 5 ppm | 1,86 | 0,10 |
| E1 | | | 25 ppm | 4,41 | 0,21 |
| E1 | | | 50 ppm | 5,13 | 0,59 |
| E4 | Raiz | hexano | 1 ppm | 1,54 | 0,15 |
| E4 | | | 5 ppm | 1,63 | 0,05 |
| E4 | | | 25 ppm | 3,44 | 0,16 |
| E4 | | | 50 ppm | 4,07 | 0,04 |
| E2 | Aéreo | acetato de etila | 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 | Raiz | Água | 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 | Aéreo | Água | 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 | Raiz | acetato de etila | 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 |

[00132] Pela ativação de PPAR de extratos de *Malva neglecta*, seria esperado aumentar a expressão de proteínas que ajudam a fortale-

cer a barreira de pele.

Exemplo 8:

[00133] Amostras de extratos de *Malva neglecta* com ativação de PPARδ significativa sobre o controle (E1, E2 e E4) foram comparadas para transativação de PPARα com o uso do método de ensaio 2. Os resultados são mostrados na Tabela 4

[00134] Todos os extratos com ativação de PPARδ significativa também exibiram ativação de PPARδ significativa. Além disso, E1 mostrou a maior ativação de ambas as formas do receptor de PPAR.

[00135] Os resultados são mostrados na Tabela 4

Tabela 4: Ativação de PPARα em relação ao controle de veículo

| **Amostra testada** | **Parte de planta** | **Fração** | **Concentração** | **Ensaio de transativação de PPARα** | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | **Indução de dobra** | **Desvio padrão** |
| E1 | Aéreo | 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 | Raiz | 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 | Aéreo | acetato de etila | 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 |

Exemplo 9: Transcrição de síntese de genes de ceramida, marcadores de diferenciação e genes PPAR alvos

[00136] Os extratos E1 e E7 preparados de modo similar de duas espécies diferentes de *Malva* (*Malva neglecta* e *Malva moschata*, respectivamente) foram testados por um aumento na síntese de transcri-

ção de gene de ceramida, marcadores de diferenciação e genes PPAR alvos de acordo com o método de ensaio 3 descrito acima e os resultados são dados nas Tabelas 5 a 8 abaixo.

Tabela 5: Resultados de experimentos PCR com o uso de cultura celular de queratinócitos humanos mostrando resultados para PPAR PPARα/δ e genes PPAR alvos.

| **Artigo para teste** | **Concentração (µg/ml)** | **ANGPTL4** | **PLIN2** | **PPARδ** | **PPARα** |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **alteração em vezes** | **alteração em vezes** | **alteração em vezes** | **alteração em vezes** |
| Controle | VEH (0,5% de 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 |

Tabela 6: Resultados de experimentos PCR com o uso de cultura celular de queratinócitos humanos mostrando resultados para marcadores de diferenciação celular.

| **Artigo para teste** | **Concentração (µg/ml)** | **INV** | **TGM1** |
|---|---|---|---|
| | | **alteração em vezes** | **alteração em vezes** |
| Controle | VEH (0,5% de DMSO) | 1,0 | 1,0 |
| E1 | 25 | 4,1 | 2,2 |
| E7 | 25 | 3,1 | 1,6 |

Tabela 7: Resultados de experimentos PCR com o uso de cultura celular de queratinócitos humanos mostrando resultados para síntese de ceramida e genes de transporte.

| Artigo para teste | Concentração (µg/ml) | SMPD3 | GBA | SP-TLC2 | AB-CA12 | ELO-VL4 | UGCG | CERS3 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | alteração em vezes | alteração em vezes | alteração em vezes | alteração em vezes | alteração em vezes | alteração em vezes | alteração em vezes |
| Controle | VEH (0,5% de 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 |

Tabela 8: Resultados de experimentos PCR com o uso de equivalentes epidérmicos de pele

| Extrato | Concentração (mg/mL) | ANGPTL4 | UGCG | Involucrina | SMPD3 | CLDN7 | AQP3 | HBEGF |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | alteração em vezes | alteração em vezes | alteração em vezes | alteração em vezes | alteração em vezes | alteração em vezes | alteração em vezes |
| Veículo | 0,1% de 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 |

[00137] Todos os dados das Tabelas 5 a 8 para E1 indicando basicamente expressões de genes superiores para expressões de genes para E7, o que implica em eficácia superior de E1 (extrato de *Malva neglecta*) sobre E7 (extrato de *Malva moschata*).

[00138] Mediante o aumento da expressão de genes envolvido na produção de lipídios da pele e acentuação da diferenciação de pele, seria esperado que extratos de *Malva neglecta* auxiliem no fortalecimento da barreira da pele.

Exemplo 10: Determinação de ceramidas em queratinócitos primários

humanos

[00139] O extrato E1 foi testado para níveis de ceramida com o uso do método de ensaio 6 descrito acima. Os resultados são mostrados na Tabela 9 abaixo.

Tabela 9: Resultados da produção de ceramida em um modelo de cultura celular de queratinócito

| Extrato | Concentração (µg/ml) | Percentual de controle |
|---|---|---|
| Veículo | 0,1% de DMSO | 100 |
| E1 | 25 | 124 |

[00140] Os Exemplos 9 e 10 precedentes demonstram a capacidade de extratos não polares de *Malva neglecta* (E1) para induzir a expressão de síntese de ceramida e genes de transporte, assim como para aumentar funcionalmente a produção endógena de ceramidas. Além disso, houve um aumento na transcrição de genes relacionados à diferenciação da pele. As ceramidas são componentes de lipídios da pele que são uma parte importante da camada externa da pele e, portanto, importantes na proteção da função de barreira da pele. Coletivamente, essas alterações indicam que um extrato não polar de *Malva neglecta* (E1) tem a capacidade de induzir alterações fisiológicas que afetam positivamente a função de barreira da pele e otimizam A hidratação e aparência da pele seca incluindo reduzir a aparência de flocos de pele. Extratos não polares de *Malva moschata* (E7) não mostraram o mesmo grau de aumentos na expressão de genes, o que demonstra que esses efeitos são superiores no caso de *Malva neglecta*.

[00141] Mediante o aumento da produção de ceramidas, é esperado que extratos de *Malva neglecta* aumentem o auxílio no fortalecimento da barreira da pele.

Exemplo 11: Transcrição de genes de matriz extracelular

[00142] Os extratos E1 a E9 foram testados por alterações na transcrição de genes de matriz extracelular de acordo com o método

de ensaio 5 acima. Os resultados são apresentados nas Tabelas 10 e 11 abaixo.

Tabela 10: Resultados de análise PCR de cultura celular de queratinócito primário humano

| **Artigo para teste** | **Concentração (µg/ml)** | **Colágeno 7** | **HAS3** |
|---|---|---|---|
| | | **alteração em vezes** | **alteração em vezes** |
| amostra de controle do veículo | 0,5% de 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 |

Tabela 11: Resultados de análise PCR de equivalentes epidérmicos de pele

| **Artigo para teste** | **Concentração** | **Col7A1** | **Elastina** | **HAS3** |
|---|---|---|---|---|
| | | **alteração em vezes** | **alteração em vezes** | **alteração em vezes** |
| Amostra de controle do veículo | não tratado | 1,00 | 1,00 | 1,00 |
| E7 | 5% | 0,96 | 0,21 | 1,13 |
| E8 | 5% | 1,53 | 0,95 | 1,07 |
| E9 | 5% | 0,39 | 0,48 | 0,53 |
| E4 | 5% | 7,86 | 39,27 | 12,75 |
| E5 | 5% | 1,34 | 1,83 | 1,28 |
| E6 | 5% | 0,86 | 2,37 | 1,20 |
| E3 | 5% | 0,53 | 1,06 | 0,80 |
| E2 | 5% | 1,00 | 0,25 | 0,67 |
| E1 | 5% | 3,66 | 15,74 | 7,06 |

Exemplo 12: Secreção de ácido hialurônico (HA)

[00143] Os extratos E1 foram testados para secreção de ácido hialurônico com o uso do método de ensaio 4 descrito acima. Os resultados são mostrados na Tabela 12 abaixo.

Tabela 12: Aumento na secreção de ácido hialurônico

| Artigo para teste | Concentração (µg/ml) | Secreção de HA alteração em vezes |
|---|---|---|
| Controle do Veículo (DMSO a 0,05%) | - | 1 |
| E1 | 5 | 1,5 |
| E1 | 10 | 1,43 |
| E1 | 25 | 1,66 |
| TGF-b, 20 ng/ml (controle positivo) | | 2,54 |

[00144] Os Exemplos 11 e 12 precedentes demonstram a capacidade de extratos de *Malva neglecta* (E1 e E4) para induzir expressão de genes de matriz extracelular. Nenhum dos extratos de *Malva moschata* (E7 a E9) que foram testados mostraram qualquer indução significativa dos mesmos genes. Esses resultados demonstram uma capacidade da *Malva neglecta*, mas não da *Malva moschata*, de induzir benefícios biológicos superiores aos que seriam esperados para otimizar a aparência de rugas de pele, linhas finas, flacidez ou pele frouxa e pele envelhecida. Em particular, colágeno, elastina e ácido hialurônico são componentes importantes da matriz extracelular da pele que dão força e elasticidade à pele. A quantidade dessas moléculas na pele declina com a idade e espera-se que um aumento otimize a aparência de rugas de pele, linhas finas, flacidez ou pele frouxa e pele envelhecida. O extrato de *Malva neglecta* (E1 e E4) melhorou a expressão de genes de matriz extracelular ligados à produção dessas moléculas e os dados ELISA de HA mostraram que o extrato de *Malva neglecta* (E1) melhorou a secreção de HA em cultura celular de fibroblastos dérmicos humanos.

[00145] Mediante o aumento da expressão de genes de matriz extracelular nos genes da pele, espera-se que extratos de *Malva neglecta* auxiliem a fortalecer a função de sustentação da pele, o que aper-

feiçoa assim a aparência de um ou mais sinais de envelhecimento na pele.

Exemplo 13: Inibição de melanogênese com extrato de Malva neglecta (E1)

[00146] O extrato E1 foi testado por alterações na produção de melanina (Melanogênese) pelo uso do método de ensaio 7 descrito acima. Os resultados são dados nas Tabelas 13 e 14 abaixo.

Tabela 13: Resultados de produção de melanina em linhagem de células B16

| **Tratamento** | **Concentração** | **OD/proteína** | **% de redução como de controle** |
|---|---|---|---|
| Não tratado | veículo | 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 |

[00147] Tratamento com extrato de *Malva neglecta* (E1) diminuiu a produção de melanina no modelo celular de melanócitos B16 murinos, o que indica que o extrato pode ser usado para conferir tom equilibrado e inibir pigmentação para a pele que necessita clareamento.

Tabela 14: Resultados de produção de melanina em modelo equivalente de pele 3D

| **Tratamento** | **Concentração** | **L (medição da clareza da pele)** |
|---|---|---|
| 70% de etanol/30% de propileno glicol | Veículo | 39,79 |
| E1 | 0,625% | 40,23 |
| E2 | 1,25% | 41,17 |
| E3 | 2,5% | 42,66 |

[00148] Tratamento de modelo equivalente de pele 3D com extrato de *Malva neglecta* aumentou os valores L. Os valores L são diretamente proporcionais ao grau de clareza de pele conforme descrito em outro lugar no relatório descritivo. Valores de L maiores após o trata-

mento com E1 indicaram que o extrato pode ser usado para conferir tom equilibrado e inibir pigmentação da pele.

Exemplo 14: Composições contendo extrato de Malva neglecta

[00149] Exemplos de quatro composições para tratamento de pele de acordo com a invenção são apresentados abaixo nas Tabelas 15 a 18 juntamente com os métodos de preparação das mesmas

Tabela 15

| **Nome comercial** | **Nome INCI** | **% em peso** |
|---|---|---|
| Água desionizada | Água | 70,64 |
| Cloreto de sódio | Cloreto de sódio | 0,01 |
| Extrato de erva *Malva neglecta* | A ser atribuído | 1,00 |
| Petrolato Branco Neve | Petrolato | 4,00 |
| Isofol 28 | Dodecil hexadecanol | 2,50 |
| Dow Corning Q7-9120 (20 CS) | Dimeticona | 1,25 |
| Kessco IPP | Palmitato de isopropila | 3,00 |
| Varisoft TA-100 | Cloreto de diestearil dimônio | 5,00 |
| Glicerina | Glicerina | 12,00 |
| Álcool benzílico | Álcool benzílico | 0,60 |

[00150] A composição mostrada na Tabela 15 acima pode ser preparada da seguinte forma: água é adicionada a um vaso de processo. A mistura começa e sal é adicionado e misturado até ser dissolvido. Calor é aplicado e a mistura continua até 85℃ serem alcançados. Glicerina é, então, adicionada sob misturação contínua enquanto a temperatura é mantida em 85℃. Varisoft TA 100 é adicionado, tal como é petrolato e Isofol 28, DC Q7-9120 20 cs. e palmitato de isopropila. A composição é misturada em 85℃ por outros 10 a 15 minutos. A composição é, então, removida do calor e continua a misturar e a ser resfriada. Em 40℃, álcool benzílico é adicionado, q.s. com água e continua a ser misturado e resfriado para 30 a 35℃. A composição é, então, colocada dentro de embalagem.

Tabela 16: Segundo exemplo de composição para tratamento de pele

| Nome comercial | Nome INCI | % em peso |
|---|---|---|
| Água desionizada | Água | 65,55 |
| Petrolato Branco Neve | Petrolato | 4,00 |
| Isofol 28 | Dodecil hexadecanol | 2,50 |
| Dow Corning Q7-9120 (20 CS) | Dimeticona | 1,25 |
| BHT | BHT | 0,10 |
| Kessco IPP | Palmitato de isopropila | 3,00 |
| Varisoft TA-100 | Cloreto de diestearil dimônio | 5,00 |
| Extrato de erva *Malva neglecta* | A ser atribuído | 5,00 |
| Glicerina | Glicerina | 12,00 |
| Retinol 10S | *Glycine Soja* (feijão soja) óleo e retinol | 1,00 |
| Álcool benzílico | Álcool benzílico | 0,60 |

[00151] A composição mostrada na Tabela 16 acima pode ser preparada da seguinte forma: Água é adicionada a um vaso de processo e a temperatura é definida em 85℃. Começa-se a mis tura e glicerina é adicionada e misturada até ser dissolvida. Varisoft TA-100 e petrolato são adicionados e Isofol 28, DC Q7-9120 20 cs. e palmitato de isopropila. A composição é misturada em 85℃ por outros 1 0 a 15 minutos. A composição é, então, removida do calor e Retinol 10S e extrato de erva *MALVA NEGLECTA* são adicionados à mistura e resfriados. Em 40℃, álcool benzílico é adicionado, q.s. com água e continua a ser misturado e resfriado para 30 a 35℃. A composição é, então, colocada dentro de embalagem.

Tabela 17: Terceiro exemplo de composição para tratamento de pele

| Nome comercial | Nome INCI | % em peso |
|---|---|---|
| Água purificada | Água desionizada | 77,90 |
| HYDROLITE 5 | Pentileno glicol | 5,00 |
| Extrato de erva *Malva neglecta* | A ser atribuído | 0,1 |
| NATRULON OSF | Oleossomo Carthamus Tinctorius | 10,00 |

| Nome comercial | Nome INCI | % em peso |
|---|---|---|
| Finsolv TN | Alquil Benzoato $C_{12}$ a $_{15}$ | 4,00 |
| ARISTOFLEX AVC | Copolímero Acriloil dimetil taurato de amônio/VP | 2,00 |
| extrato de *Tanacetum parthenium* | Suco de Caule/Folha/Flor de *Chrysanthemum Parthenium* (matricária) | 1,00 |

[00152] A composição mostrada na Tabela 17 acima pode ser preparada da seguinte forma: Um extrato de erva *MALVA NEGLECTA* é pesado e dissolvido em HYDROLITE 5 e água desionizada é adicionada para formar Fase A. Os oleossomos e Finsolv TN são misturadas para formar Fase B. A Fase B é adicionada à Fase A bem lentamente sob mistura contínua. A misturação prossegue por 15 minutos até uma emulsão uniforme ser formada. ARISTOFLEX é adicionado à emulsão sob mistura contínua em altas velocidades para obter uma formulação espessa, lisa e homogênea.

[00153] Uma composição inventiva pode ser preparada pela mistura dos ingredientes de acordo com os materiais e quantidades mencionados na Tabela 18.

Tabela 18: Quarto exemplo de composição para tratamento de pele

| Nome comercial | Nome INCI | % em peso |
|---|---|---|
| Água purificada | Água | 66,95 |
| Carbômero | Ácido poliacrílico reticulado | 0,60 |
| Versene NA | EDTA dissódico | 0,20 |
| Brij 72 | Estearet-2 | 0,75 |
| Brij 721 | Estearet-21 | 1,50 |
| FINSOLV TN | Alquil Benzoato $C_{12}$ a $_{15}$ | 2,00 |
| Dimeticona | Silicone Dow Corning Q7-9120 Fluido (20 cSt) | 5,00 |
| Phenonip XB | Phenonip XB | 1,00 |
| LYS' LASTINA | *Peucedanum graveolens* (10% de ativo) | 10,00 |

| Nome comercial | Nome INCI | % em peso |
|---|---|---|
| SYMMATRIX | Maltodextrina, *Rubus Fruticosus* Extrato de Folha (Amora Preta) (10% ativo) | 10,00 |
| Extrato de erva *Malva neglecta* | A ser atribuído | 1,00 |
| Glicerina | Glicerina | 1,00 |

[00154] A composição mostrada na Tabela 18 acima pode ser preparada da seguinte forma: Uma fase oleosa é preparada pela adição de benzoato de alquila C12-15 a um béquer de vidro limpo. Começa-se a agitação e o vaso é aquecido para 55 a 60 ℃. Quando a fase oleosa alcança 55℃ ou mais, Brij 72 e Brij 721 são adicionados. Quando a fase oleosa atinge 55 a 60℃, a mesma é mantid a nesta temperatura e misturada por 15 min (ou até que tenha uniformidade). A temperatura é, então, mantida a 55 a 60 ℃ com mistura até adição à fase aquosa. Uma fase aquosa é preparada pela adição de água a um béquer de vidro limpo. Começa-se a agitação e o vaso é aquecido para 55 a 60 ℃. EDTA dissódico e ultrez 10 são adiciona dos. Entre 55 a 60 ℃, os ingredientes são misturados por 15 min ou até que se obtenha homogeneidade. A temperatura é, então, mantida a 55 a 60 ℃ com mistura para divisão de fases. A fase oleosa é adicionada à fase aquosa com maior agitação e, então, misturadas em velocidade alta por 10 a 20 min. Em 50 ℃ ou inferior, dimeticona é adicio nada. Em 40 ℃ ou inferior, Phenonip XB é adicionado. As fases são, então, misturadas por 10 min ou até que se obtenha uniformidade. Hidróxido de sódio é adicionado (pH alvo é 5,4). A composição é, então, misturada por 10 min ou até que obtenha uniforme. Lys'Lastine e SymMatrix são, então, adicionados. Extrato de erva *Malva neglecta* é pesado e dissolvido em glicerina e adicionado à mistura. Essa é misturada até que se obtenha uniformidade. Água é, então, adicionada à QS e a composição é, então, misturada por 10 minutos.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um extrato não polar, ou lipofílico, ou não polar lipofílico de *Malva neglecta*, um veículo tópico cosmeticamente aceitável, e um agente ativo para melhorar a função de barreira da pele.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a dita composição é substancialmente isenta de biomassa vegetal.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a dita composição tópica compreende de cerca de 0,001% a cerca de 90% de um extrato de *Malva neglecta*.

4. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a dita composição tópica compreende de cerca de 0,01% a cerca de 20% em peso do dito extrato de erva *Malva neglecta*.

5. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a dita composição tópica compreende de cerca de 0,01 a cerca de 5% do dito extrato de *Malva neglecta*.

6. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a dita composição compreende de cerca de 0,01% a cerca de 2% do dito extrato de *Malva neglecta*.

7. Composição de um extrato não polar, ou lipofílico, ou não polar lipofílico de *Malva neglecta*, um veículo tópico cosmeticamente aceitável, e um agente ativo para melhorar a aparência de ao menos um sinal de envelhecimento na pele.

8. Composição, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que a dita composição é substancialmente isenta de biomassa vegetal.

9. Composição, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que a dita composição tópica compreende de cerca

de 0,001% a cerca de 90% de um extrato de *Malva neglecta*.

10. Composição, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que a dita composição tópica compreende de cerca de 0,01% a cerca de 20% em peso do dito extrato de erva *Malva neglecta*.

11. Composição, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que a dita composição tópica compreende de cerca de 0,01 a cerca de 5% do dito extrato de *Malva neglecta*.

12. Composição, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que a dita composição compreende de cerca de 0,01% a cerca de 2% do dito extrato de *Malva neglecta*.

13. Composição de um extrato não polar, ou lipofílico, ou não polar lipofílico de *Malva neglecta*, um veículo tópico cosmeticamente aceitável, e um agente ativo para clareamento de pele.

14. Composição, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que a dita composição é substancialmente isenta de biomassa vegetal.

15. Composição, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que a dita composição tópica compreende de cerca de 0,001% a cerca de 90% de um extrato de *Malva neglecta*.

16. Composição, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que a dita composição tópica compreende de cerca de 0,01% a cerca de 20% em peso do dito extrato de erva *Malva neglecta*.

17. Composição, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que a dita composição tópica compreende de cerca de 0,01 a cerca de 5% do dito extrato de *Malva neglecta*.

18. Composição, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que a dita composição compreende de cerca de 0,01% a cerca de 2% do dito extrato de *Malva neglecta*.

19. Invenção, em quaisquer formas de suas concretizações ou em qualquer categoria aplicável de reivindicação, por exemplo, de produto ou de processo ou uso englobadas pela matéria inicialmente descrita, revelada ou ilustrada no pedido de patente.

## RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO EXTRATO DE MALVA NEGLECTA".**

A presente invenção refere-se a uma composição para tratamento de pele que compreende um extrato de *Malva neglecta* e um veículo tópico cosmeticamente aceitável. Foi mostrado que os extratos não polares e/ou lipofílicos são particularmente eficazes na melhora de função de barreira de pele, melhora da aparência de ao menos um sinal de envelhecimento na pele e/ou clareamento da pele. A composição pode compreender adicionalmente um agente, como um agente cosmético ativo, para tratamento adicional da condição da pele.