

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 157**

51 Int. Cl.:

**A61Q 19/00** (2006.01)

**A61Q 19/08** (2006.01)

**A61K 8/97** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2014 E 14167945 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2015 EP 2801391**

54 Título: **Composiciones que comprenden extractos de Bursera simaruba**

30 Prioridad:

**10.05.2013 US 201313891240**

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

**18.03.2016**

73 Titular/es:

**JOHNSON & JOHNSON CONSUMER  
COMPANIES, INC. (100.0%)  
199 Grandview Road  
Skillman, New Jersey 08558, US**

72 Inventor/es:

**CHON, SUHYOUN;  
HU, YA-PING;  
MAHMOOD, KHALID;  
PAPPAS, APOSTOLOS;  
PARSA, RAMINE;  
REYNERTSON, KURT A. y  
SOUTHALL, MICHAEL D.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 564 157 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**Composiciones que comprenden extractos de *Bursera simaruba*****Descripción**

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones que comprenden extractos de plantas para uso en la piel. Más específicamente, se refiere a composiciones que comprenden extractos de *Bursera simaruba* para mejorar la condición y apariencia de la piel.

10

## ESTADO DE LA TÉCNICA

*Bursera simaruba* es nativa a las regiones tropicales de América, directamente desde el sureste de Estados Unidos (sur de Florida), al sur a través de México, el Caribe a Brasil y Venezuela (norte de América del Sur), donde crece silvestre en abundancia. Se le cultiva como ornamental; el árbol tiene un elegante hábito y es la sal y el viento tolerantes. El pelar la corteza brillante de color rojo le da el nombre de "árbol de turismo" porque se asemeja a la piel quemada por el sol, descamación de los turistas. Es de rápido crecimiento, y la madera se puede utilizar en la construcción. También es conocido por el nombre común "gumbo limbo."

La savia produce una resina aromática. Ramas a menudo se cortan y pegan en el suelo, donde se enraízan y crear cercas vivas. La resina de árbol puede ser utilizado como un barniz de madera, pegamento o incienso. Los pájaros comen las semillas, que los ayudantes en la dispersión de las poblaciones silvestres. La resina también se utiliza como un tratamiento para la gota, mientras que las hojas son elaboradas en un té medicinal (Abad MJ; Bermejo P; Carretero E; Martínez-Acitores C; Noguera B; Villar A; Diario de Etnofarmacología (1996), 55 (1), 63-8). Los aceites esenciales de las hojas de la *Bursera simaruba* tienen actividad anti-cáncer (Sylvestre, Muriel; Longtin, Andre Pichette Angeliq; Legault, Jean; Comunicaciones de Producto Natural (2007), 2 (12), 1273-1276).

Los extractos etanólicos de la planta se usan para el tratamiento de enfermedades dentales (Rosas-Pinon Yazmin; Mejía Alicia; Díaz-Ruiz Gloria; Aguilar María Isabel; Sánchez-Nieto Sobeida; Rivero-Cruz J Fausto; Diario de Etnofarmacología (2012), 141 (3), 860-5). También se informó diversas partes de la planta que tiene actividad antibacteriana (Camporese A; Balick MJ; Arvigo R; Esposito RG; Morsellino N; De Simone F; Tubaro A; Diario de Etnofarmacología (2003), 87 (1), 103 -7).

Jungle Salve es una composición tópica hecha de corteza de gumbo limbo que se dice que es útil para el tratamiento de la psoriasis, el eczema, picaduras de insectos y hongos (Wagner, Point of Light Magazine, Winter 2000-2001; <http://nutrifarmacy.pdiwebdesign.com/articles/polwinter00.html>).

La presente invención se refiere al descubrimiento del solicitante que extractos de las semillas de *Bursera simaruba* son beneficiosos para su uso en composiciones para la piel y proporcionan beneficios significativos e inesperados para la piel, incluyendo la mejora de la protección de barrera y la hidratación de la piel y la mejora de los signos del envejecimiento.

## RESUMEN DE LA INVENCION

45 La presente invención está dirigida a una composición para el cuidado de la piel que comprende un extracto de semillas de *Bursera simaruba* y un vehículo tópico cosméticamente aceptable.

La invención también proporciona un método para mejorar la función de barrera e hidratación de la piel, que comprende aplicar tópicamente a la piel en la necesidad de mejorar la función barrera de la piel y humectación una composición que comprende un extracto de semillas de *Bursera simaruba* y un vehículo tópico cosméticamente aceptable.

Un método para mejorar una señal de envejecimiento de la piel, que comprende la aplicación tópica a la piel en necesidad de tratamiento de signos de envejecimiento de la piel de una composición que comprende un extracto de semillas de *Bursera simaruba* y un vehículo tópico cosméticamente aceptable.

## DESCRIPCION DE LA INVENCION

60 Todos los porcentajes mencionados en esta memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, son porcentajes en peso basados en el peso total de la composición.

Tal como se usa en este documento, "la piel en la necesidad de mejorar la función barrera de la piel e hidratación" significa una piel que es, pero no limitado a, falta de humedad, falta de sebo, agrietada, seca, con picazón, escamas, xerodermic, deshidratados, carece de la flexibilidad, carece de luminosidad, sin brillo, o carece de lípidos.

65 Tal como se usa en este documento, "la piel con necesidad de tratamiento para los síntomas de envejecimiento de

la piel" significa una piel que está flácida, floja, áspera, arrugada, diluida o no uniforme. La mejora de un signo del envejecimiento de la piel implica una mejora de la firmeza de la piel, una mejora de la textura de la piel, la mejora de la aparición de arrugas en la piel, mejorando el tono de la piel, o el tratamiento de las agresiones externas en la piel.

5 Tal como se usa en este documento, "la mejora de la firmeza de la piel" significa que la potenciación de la firmeza o elasticidad de la piel, evitando la pérdida de firmeza o elasticidad de la piel, o la prevención o el tratamiento de la flacidez de piel floja y suelta. La firmeza o elasticidad de la piel puede medirse mediante el uso de un cutómetro. Véase el Manual de métodos no invasivos y la piel, eds. J. Serup, G. Jemec y G. Grove, Capítulo 66.1 (2006). La pérdida de elasticidad o firmeza de la piel puede ser el resultado de una serie de factores, incluyendo, pero no limitado a, el envejecimiento, los daños medioambientales o el resultado de una aplicación de un cosmético a la piel.

Tal como se usa en este documento, "la mejora de la textura de la piel" significa que el alisamiento de la superficie de la piel para eliminar granos o fisuras en la superficie de la piel.

15 Tal como se usa en este documento, "mejorar la apariencia de las arrugas en la piel" significa prevenir, retrasar, detener o revertir el proceso de formación de arrugas y líneas finas en la piel.

Tal como se usa en el presente documento, "el tratamiento de las agresiones externas en la piel" significa la reducción o prevención del daño de las agresiones externas en la piel. Ejemplos de agresiones externas incluyen, pero no se limitan a, el daño a la piel por el uso de limpiadores (por ejemplo, limpiadores tópicos que contienen tensioactivos), maquillaje, afeitado, así como el daño ambiental tal como de la luz UV (por ejemplo, el daño solar de la luz solar o daño de fuentes no naturales tales como lámparas UV y simuladores solares), ozono, gases de combustión, polución, cloro y compuestos que contienen cloro, y el humo del cigarrillo. Efectos de agresiones externas sobre la piel incluyen, pero no se limitan a, oxidativo y / o daño nitrosativo y modificaciones en los lípidos, carbohidratos, péptidos, proteínas, ácidos nucleicos, y vitaminas. Efectos de agresiones externas sobre la piel también incluyen, pero no se limitan a, la pérdida de la viabilidad celular, pérdida o alteración de las funciones celulares y cambios en el gen y / o expresión de la proteína.

30 Tal como se usa en este documento, "mejorar el tono de la piel" significa el alivio de la apariencia de la piel (por ejemplo, un rayo marcas pigmentadas o lesiones, reduciendo palidez de la piel, y / o nivelando el color de la piel).

Tal como se utiliza aquí, el término "aligerar la apariencia de la piel" se refiere en general a un rayo, brillo, blanqueamiento, y / o nivelación del tono de piel, color de la piel, y / o tonalidades de la piel, y / o la reducción de la palidez, y / o el alivio y / o el desvanecimiento de las marcas hiperpigmentadas y / o lesiones, incluyendo, pero no limitado a, manchas pigmentadas, manchas de melanina, manchas de edad, manchas solares, lentigos seniles, pecas, lentigos simplex, queratosis solar pigmentada, queratosis seborreica, melasma, marcas de acné, hiperpigmentación post-inflamatoria, lentigos, efélides, combinaciones de dos o más de los mismos y similares. En ciertas realizaciones, "aligerar la apariencia de la piel" se refiere también a un aumento de luminosidad de la piel, brillo, translucidez y / o luminiscencia y / o la obtención de una apariencia de tono de piel más radiante, brillante, translúcida o luminosa o un tono de piel menos amarillo o amarillento. En ciertas realizaciones preferidas, "aligerar la apariencia de la piel" se refiere a un rayo y por la noche el tono de la piel, aumentando la luminosidad de la piel y / o aclarar manchas de la edad.

45 Tal como se utiliza aquí, el término "piel con necesidad de tratamiento de aligeración de la piel" se refiere generalmente a una piel que presenta una o más propiedades seleccionadas de entre el grupo que consiste en: una piel que tiene un valor de Ángulo de Tipología individual medido (ITA) por debajo de 41 según lo determinado en la directriz del ORIENTACIÓN COLIPA: ORIENTACIÓN PARA LA DETERMINACIÓN COLORIMÉTRICA DE COLOR DE LA PIEL Y PREDICCIÓN DE LA DOSIS DE ERITEMA MÍNIMA (MED) SIN EXPOSICIÓN UV publicado en 2007, que se incorpora aquí por referencia y se describe además a continuación, piel oscurecida y/o cetrina, incluyendo el oscurecimiento de la piel por la radiación UV, la piel con tono desigual de la piel, o la piel con una o más marcas hiperpigmentadas y / o lesiones, incluyendo, pero no limitadas a, manchas pigmentadas, manchas de melanina, manchas de edad, manchas solares, lentigos seniles, pecas, lentigos simplex, queratosis solar pigmentada, queratosis seborreica, melasma, marcas de acné, hiperpigmentación post-inflamatoria, lentigos, efélides, combinaciones de dos o más de ellos y similares. En las directrices COLIPA, el color de la piel es función del valor ITA tal como se define: piel muy clara >55; piel clara 41-55, 28-41, intermedio y piel morena <28. En ciertas realizaciones preferidas, "piel con necesidad de aclaramiento" se refiere a individuos con una piel que tiene un valor ITA de menos de 41, tal como aproximadamente 40 o menos, aproximadamente 35 o menos, aproximadamente 30 o menos, o más preferiblemente de aproximadamente 28 o menos. En ciertas otras realizaciones preferidas, la presente invención está dirigida a composiciones y métodos para uso en la piel en necesidad de tratamiento para aclarar la piel, seleccionado de piel cetrina y / o a oscuras. En ciertas otras realizaciones preferidas, la presente invención está dirigida a composiciones y métodos para uso en la piel en necesidad de tratamiento para aclarar la piel seleccionada del grupo que consiste en manchas de edad, pecas, marcas dejadas después de acné, y combinaciones de dos o más de los mismos.

65 Como se usa en este documento, una composición que es "esencialmente libre" de un ingrediente significa que la composición tiene alrededor de 2% o menos de ese ingrediente en peso basado en el peso total de la composición.

Preferiblemente, una composición que está esencialmente libre de un ingrediente tiene alrededor de 1% o menos, más preferiblemente aproximadamente 0,5% o menos, más preferiblemente aproximadamente 0,1% o menos, más preferiblemente de aproximadamente 0,05 o menos, más preferiblemente de aproximadamente 0,01% o menos en peso basado en el peso total de la composición del ingrediente. En ciertas realizaciones más preferidas, una composición que está esencialmente libre de un ingrediente está libre del ingrediente, es decir, no contiene nada de ese ingrediente.

Como se usa en este documento, "cosméricamente / dermatológicamente aceptable" significa adecuado para su uso en contacto con tejidos (por ejemplo, la piel o el pelo) sin excesiva toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica, y similares.

Tal como se utiliza aquí, el término "cantidad segura y eficaz" significa una cantidad suficiente para inducir el efecto deseado, pero lo suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves. La cantidad segura y eficaz del compuesto, el extracto, o la composición variará con, por ejemplo, la edad, la salud y la exposición del medio ambiente del usuario final, la duración y la naturaleza del tratamiento, el extracto específico, ingrediente, o la composición empleada, el vehículo particular farmacéuticamente aceptable utilizado y factores similares.

Tal como se describe en el presente documento, los solicitantes han descubierto que los extractos de semillas de *Bursera simaruba* y composiciones tópicas que los contienen proporcionan una función de barrera inesperadamente buena de la piel, la hidratación de la piel, y beneficios contra el envejecimiento de la piel. En particular, los solicitantes han descubierto que los extractos de semillas de *Bursera simaruba* proporcionan un aumento significativo en los niveles de ceramida en la piel. Los solicitantes también han descubierto que la aplicación tópica de extractos de semillas *Bursera simaruba* proporcionan un aumento de los niveles de ácido hialurónico endógeno. Como se muestra en los ejemplos, los presentes extractos de semillas proporcionan beneficios significativos en la mejora de los beneficios de la función de barrera de la piel, hidratación y anti-envejecimiento en comparación con otros extractos de *Bursera simaruba*.

La semilla es la parte de propagación de la planta, en concreto el óvulo fertilizado y madurado de una planta. Las semillas son partes conservadas de la planta, especialmente para el cultivo de un cultivo. Las semillas también son consumidas por su contenido de grasa y proteína colectivamente el contenido de nutrientes.

La semilla o fruto de *Bursera simaruba* es una cápsula redonda drupa similar a aproximadamente 1 cm de diámetro que madura de verde a rojo; Una vez seco, se dehisce a lo largo de 3 ángulos para liberar una sola semilla de tipo pireno en forma de diamante que carece de endospermo. Las semillas están cubiertas por un pseudaril rojizo, rico en lípidos.

La corteza es la capa más externa de tallos y raíces de plantas leñosas. La corteza se refiere a todos los tejidos fuera del cambium vascular. Esto se superpone con la madera. La corteza interna, que en tallos más viejos es un tejido vivo, incluye la zona más interna de la peridermis. La corteza exterior en los tallos mayores incluye el tejido muerto en la superficie de los tallos, junto con partes de la peridermis más interna y todos los tejidos en el lado exterior de la peridermis. La corteza interior de *Bursera simaruba* es de color verdoso, y rica en resinas; la corteza externa es delgada y suave, derramando o descamando en hojas rojas o escamas.

Todos los extractos adecuados de semillas *Bursera simaruba* pueden ser utilizados. Extractos adecuados pueden obtenerse usando métodos convencionales incluyendo, pero no limitados a, la extracción directa de material de la biomasa por molienda, maceración, prensado, apretando, maceración, centrifugación, y / o procesos tales como la filtración, agitación / destilación en frío, extracción asistida de microondas, tratamiento con ultrasonidos, la extracción del gas comprimido CO<sub>2</sub> supercrítico / subcrítico con o sin modificadores polares, bajo presión de extracción con disolventes, se aceleró la extracción con disolventes, a presión normal o extracción con agua caliente, surfactante asistido a presión de extracción de agua caliente, la extracción de petróleo, la extracción de la membrana, la extracción Soxhlet, destilación / extracción a dedo de oro y / o procesos descritos, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos N<sup>os</sup>. 7442391, 7473435, y 7537791 a Integrated Botanical Technologies, LLC, incorporados aquí por referencia, y similares, o por otros métodos, tales como extracción con disolventes, y similares.

Cualquiera de una variedad de disolventes que incluyen disolventes polares, disolventes no polares, o combinaciones de dos o más de los mismos pueden ser utilizados en los métodos que comprenden extracción con disolvente. Los disolventes polares adecuados incluyen disolventes polares inorgánicos, tales como agua y disolventes similares, orgánicos polares tales como alcoholes y ácidos orgánicos correspondientes, por ejemplo alcoholes C1-C8, incluyendo metanol, etanol, propanol, butanol, y similares y ácidos orgánicos, incluyendo ácido acético, ácido fórmico, ácido propanoico, y similares, polioles y glicoles, incluyendo polioles C1-C8 / glicoles y similares, y combinaciones de dos o más de los mismos. Los disolventes no polares adecuados incluyen disolventes orgánicos no polares tales como alcanos, incluyendo alcanos C1- C8, cicloalcanos, incluyendo alcanos C1-C8, alquil-éteres, incluyendo los éteres de C1-C8 alquilo, éteres de petróleo, cetonas, incluyendo cetonas C1-C8, cloruro de metileno, acetato de etilo, xileno, tolueno, cloroformo, aceite vegetal, aceite mineral y similares.

En una realización, el extracto de semillas de *Bursera simaruba* se extrae con un disolvente seleccionado del grupo

que consiste en alcoholes C1-C8, glicoles C1-C8, dióxido de carbono líquido, hidrocarburos C5-C8, agua, y combinaciones de los mismos.

5 En una forma de realización de extracción se puede obtener por los disolventes no polares descritos anteriormente o de extracción de fluido supercrítico con o sin un modificador polar tal como alcoholes C1-C8, agua, C1-C8 polioles / glicoles o ácidos orgánicos C1-C8.

10 En ciertas realizaciones preferidas, el extracto de la invención es un extracto polar preparado por pulverización de las semillas *Bursera simaruba* y extracción utilizando un disolvente polar que tiene un valor de constante dieléctrica de entre 1 y 100 a 20 ° C, de preferencia una constante dieléctrica de un valor entre 4 y 60 a 20 ° C, más preferiblemente una constante dieléctrica de un valor comprendido entre 4 y 50 a 20 ° C, e incluso más preferiblemente una constante dieléctrica de un valor comprendido entre 4 y 40 a 20 ° C.

15 Ejemplos de disolventes polares preferidos incluyen alcoholes C1-C8, agua, C1-C8 polioles / glicoles, ácidos orgánicos C1-C8, y combinaciones de dos o más de los mismos que tiene un valor constante dieléctrica de entre 1 y 100, preferiblemente entre 4 y 60, y más preferiblemente entre 5 y 40 a 20 ° C, incluyendo, pero no limitado a, aquellos disolventes y combinaciones de disolventes que tienen el valor de constante dieléctrica deseada como se describe en "constantes dieléctricas de algunas mezclas orgánicas agua-disolventes a diversas temperaturas," Akerlof, Gosta; JACS, Vol. 54, No. 11 (Nov. 1932), pp. 4125-4139, incorporada aquí por referencia. En ciertas realizaciones preferidas, el extracto polar es extraído por medio de uno o más alcoholes C1-C8, polioles C1-C8, glicoles C1-C8, y combinaciones de dos o más de los mismos. En ciertas realizaciones más preferidas, el extracto es extraído por medio de uno o más alcoholes C1-C4, polioles C1-C4, y / o glicoles de C1-C4. En ciertas realizaciones más preferidas, el extracto se prepara usando un disolvente que comprende metanol, etanol, o una combinación de los mismos con o sin presencia de agua. En una realización más preferida, el extracto se prepara usando alcohol anhidro desnaturalizado o alcohol de grado reactivo y semilla *Bursera simaruba*, agitando a temperatura ambiente durante un día. En ciertas realizaciones preferidas, el extracto puede ser refinado adicionalmente por carbón vegetal (también conocido carbón activo) de tratamiento.

30 En ciertas realizaciones, la composición puede incluir, además, extractos de otras partes de *Bursera simaruba*, por ejemplo, una o más de las cortezas, hojas, tallo, raíces, frutas, o flores. En otras realizaciones, la composición está esencialmente libre de extractos de otras partes no de semillas de *Bursera simaruba*.

35 Cualquier cantidad adecuada de extracto de semillas de *Bursera simaruba* se pueden usar en las composiciones de la presente invención. Preferiblemente, las composiciones comprenden una cantidad segura y eficaz de extracto de semillas de *Bursera simaruba*.

40 En una realización, la cantidad de extracto de semillas de *Bursera simaruba* utilizados en una composición de la invención es que eficaz para lograr un aumento en los niveles de ceramida de 10% según la prueba Determinación del Perfil Ceramida por Cromatografía en Capa Fina de Alto Rendimiento (Ensayo 5) descrita en este documento.

45 En otra realización, la cantidad de extracto de semillas de *Bursera simaruba* utilizados en una composición de la invención es eficaz para proporcionar un aumento de la secreción de ácido hialurónico, preferiblemente mayor que un aumento de pliegue 1.2, cuando se mida de acuerdo con el ácido hialurónico (HA) test de secreción (ensayo 2) descrito en el presente documento.

50 En ciertas realizaciones preferidas, las composiciones comprenden de mayor que cero a aproximadamente el 20% de extracto de de las semillas de *Bursera simaruba*. En ciertas otras realizaciones preferidas, las composiciones comprenden de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 20%, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10%, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5%, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5%, o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2% de extracto de semillas de *Bursera simaruba*. En ciertas otras realizaciones preferidas, las composiciones comprenden de mayor que cero a aproximadamente 1%, de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 1%, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1%, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1% de extracto de semillas de *Bursera simaruba*. En ciertas otras realizaciones preferidas, las composiciones comprenden de aproximadamente 1 a aproximadamente 5%, preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 5%, de extracto de semillas de *Bursera simaruba*.

60 Cualquier vehículo adecuado se puede usar en las composiciones. Preferiblemente, el vehículo es un vehículo cosméticamente aceptable. Como se reconocerá por los expertos en la técnica, los portadores cosméticamente aceptables comprenden vehículos que son adecuados para su uso en contacto con el cuerpo, en particular la piel, sin indebida toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica, y similares . Una cantidad segura y eficaz de vehículo es de aproximadamente 50% a aproximadamente 99,999%, preferiblemente de aproximadamente 80% a aproximadamente 99,9%, más preferiblemente de aproximadamente 99,9% a aproximadamente 95%, más preferiblemente de aproximadamente 99,8% a aproximadamente 98% de la composición.

65 El vehículo puede estar en una amplia variedad de formas. Por ejemplo, portadores en forma de emulsiones,

incluyendo, pero no limitado a, aceite-en-agua, agua-en-aceite, agua-en-aceite-en-agua, y emulsiones aceite-en-agua-en-silicona, son útiles en el presente documento. Estas emulsiones pueden cubrir una amplia gama de viscosidades, por ejemplo, de aproximadamente 100 cps a aproximadamente 200.000 cps.

5 Los ejemplos de vehículos cosméticamente aceptables adecuados incluyen disolventes cosméticamente aceptables y materiales para soluciones cosméticas, suspensiones, lociones, cremas, sueros, esencias, geles, tónicos, barras, pulverizadores, ungüentos, lavados líquidos y barras de jabón, champú, el cabello acondicionadores, espumas, pastas, espumas, polvos, cremas de afeitar, toallitas, parches, tiras, parches, parches de microagujas alimentados, vendas, hidrogeles, productos formadores de lámina, facial y de la piel, mascarillas, gotas de líquidos, y similares.  
10 Estos tipos de productos pueden contener varios tipos de vehículos cosméticamente aceptables incluyendo, pero no limitado a soluciones, suspensiones, emulsiones tales como microemulsiones y nanoemulsiones, geles, sólidos, liposomas, otras tecnologías de encapsulación y similares.

15 Los siguientes son ejemplos no limitativos de los transportistas. Otros vehículos se pueden formular por los expertos normales en la técnica.

En una realización, el vehículo contiene agua. En una realización adicional, el vehículo también puede contener uno o más disolventes acuosos u orgánicos. Ejemplos de disolventes orgánicos incluyen, pero no se limitan a: isosorbida de dimetilo; miristato de isopropilo; agentes tensioactivos de tipo catiónico, aniónico y no iónico naturaleza; aceites vegetales; aceites minerales; ceras; ceras; téticos y gelificantes naturales agentes sin-; alcoholes; glicoles; y polioles. Ejemplos de glicoles incluyen, pero no se limitan a, glicerina, propilenglicol, butilenglicol, pentaleno, hexilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, caprílico glicol, glicerol, butanodiol y hexanotriol, y copolímeros o mezclas en esto. Ejemplos de alcoholes incluyen, pero no se limitan a, los que tienen de aproximadamente 2 átomos de carbono a aproximadamente 12 átomos de carbono (por ejemplo, de aproximadamente 2 átomos de carbono a aproximadamente 4 átomos de carbono), tales como isopropanol y etanol. Los ejemplos de polioles incluyen, pero no se limitan a, los que tienen de aproximadamente 2 átomos de carbono a aproximadamente 15 átomos de carbono (por ejemplo, de aproximadamente 2 átomos de carbono a aproximadamente 10 átomos de carbono), tales como glicol de propileno. Los disolventes orgánicos pueden estar presentes en el vehículo en una cantidad, basada en el peso total del soporte, de aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 99,99 por ciento (por ejemplo, de aproximadamente 20 por ciento a aproximadamente 50 por ciento). El agua puede estar presente en el portador (antes de su uso) en una cantidad, basada en el peso total del soporte, de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 95 por ciento (por ejemplo, de aproximadamente 50 por ciento a aproximadamente 90 por ciento). Las soluciones pueden contener cantidades adecuadas de disolvente, incluyendo de aproximadamente 40 a aproximadamente 99,99%. Ciertas soluciones preferidas contienen de aproximadamente 50 a aproximadamente 99,9%, de aproximadamente 60 a aproximadamente 99%, de aproximadamente 70 a aproximadamente 99%, de aproximadamente 80 a aproximadamente 99%, o de aproximadamente 90 a 99%.

40 Una loción puede hacerse a partir de una solución de este tipo. Las lociones típicamente contienen al menos un emoliente además de un disolvente. Las lociones pueden comprender de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% (por ejemplo, de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%) de un emoliente (s) y de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% (por ejemplo, de aproximadamente 60% a aproximadamente 80%) de agua.

45 Otro tipo de producto que puede formularse a partir de una solución es una crema. Una crema contiene típicamente de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% (por ejemplo, de aproximadamente 10% a aproximadamente 20%) de un emoliente (s) y de aproximadamente 45% a aproximadamente 85% (por ejemplo, de aproximadamente 50% a aproximadamente 75%) de agua.

50 Sin embargo, otro tipo de producto que puede formularse a partir de una solución es un ungüento. Un ungüento puede contener una base simple de origen animal, vegetal, o aceites sintéticos o hidrocarburos semi-sólidos. Un ungüento puede contener de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% de un emoliente (s) más de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2% de un agente (s) espesante.

55 Las composiciones útiles en la presente invención también se pueden formular como emulsiones. Si el vehículo es una emulsión, de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% (por ejemplo, de aproximadamente 2% a aproximadamente 5%) del vehículo contiene un emulsionante (s). Los emulsionantes pueden ser no iónicos, aniónicos o catiónicos.

60 Las lociones y cremas pueden formularse como emulsiones. Típicamente tales lociones contienen de 0,5% a aproximadamente 5% de un emulsionante (s), mientras que este tipo de cremas contendrían típicamente de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% (por ejemplo, de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%) de un emoliente (s); desde aproximadamente 20% a aproximadamente 80% (por ejemplo, desde 30% a aproximadamente 70%) de agua; y de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% (por ejemplo, de aproximadamente 2% a aproximadamente 5%) de un emulsionante (s).

65 Preparaciones para el cuidado de la piel de emulsión individuales, tales como lociones y cremas, del tipo aceite-en-

agua y tipo agua-en-aceite son bien conocidos en la técnica y son útiles en la presente invención. Composiciones de emulsión multifase, tales como del tipo agua-en-aceite-en-agua o del tipo aceite-en-agua-en-aceite, también son útiles en la presente invención. En general, tales emulsiones simples o multifase contienen agua, emolientes y emulsionantes como ingredientes esenciales.

5 Las composiciones de esta invención también pueden formularse como un gel (por ejemplo, una solución acuosa, alcohol, alcohol / agua, o gel de aceite con un agente gelificante adecuado (s)). Los agentes gelificantes adecuados para geles acuosos y / o alcohólicos incluyen, pero no se limitan a, gomas naturales, ácido acrílico y polímeros y copolímeros de acrilato, y derivados de celulosa (por ejemplo, celulosa de hidroximetilo e hidroxipropil celulosa). Los  
10 agentes gelificantes adecuados para aceites (tales como aceite mineral) incluyen, pero no se limitan a, copolímero hidrogenado de butileno / etileno / estireno y copolímero de etileno / propileno / estireno hidrogenado. Tales geles contiene típicamente entre aproximadamente 0,1% y 5%, en peso, de tales agentes gelificantes.

15 Las composiciones de la presente invención también se pueden formular en una formulación sólida (por ejemplo, una barra basada en cera, composición de pastilla de jabón, polvo, o limpiar). La composición de la presente invención también se puede combinar con un sustrato sólido, semi-sólido o soluble (por ejemplo, una toallita, máscara, almohadilla, guante o tira).

20 Las composiciones de la presente invención también se pueden formular para uso en la cavidad oral, tales como pasta de dientes, gel, enjuague, solución, parches y similares. Las composiciones también se pueden formular para uso en el ojo, por ejemplo en soluciones, emulsiones, suspensiones usadas en forma de gotas o lavados y similares, o formulados para su uso en la mucosa vaginal, tales como a través de geles, lociones, lubricantes, y similares.

25 Las composiciones de la presente invención pueden comprender además cualquiera de una variedad de agentes cosméticamente activos adicionales. Los ejemplos de agentes activos adicionales adecuados incluyen: agentes aclaradores de piel, agentes de oscurecimiento, agentes anti-envejecimiento adicionales, promotores de tropoelastina, promotores de colágeno, agentes anti-acné, agentes de control de brillo, agentes anti-microbianos, tales como agentes anti-hongos, anti-hongos y agentes anti-bacterianos, agentes anti-inflamatorios, agentes anti-  
30 parásitos, analgésicos externos, protectores solares, fotoprotectores, antioxidantes, agentes queratolíticos, detergentes / tensioactivos, hidratantes, nutrientes, vitaminas, potenciadores de energía, agentes anti-transpiración, astringentes, desodorantes, depilatorios, agentes de crecimiento del pelo mejorando, el crecimiento del cabello, agentes reafirmantes, aceleradores de hidratación, aceleradores de eficacia, agentes anti-insensibles, agentes de acondicionamiento de la piel, agentes anti-celulitis, fluoruros, los dientes, agentes anti-placa para blanquear el retraso, y plaque-  
35 agentes disolventes, agentes de control de olor, tales como el enmascaramiento de olores o agentes de pH cambiantes, y similares.

Los ejemplos de varios principios activos adicionales cosméticamente aceptables adecuados incluyen hidroxiácidos, peróxido de benzoilo, D-pantenol, filtros UV, tales como, pero no limitados a avobenzona (Parsol 1789), bisdisulizola disódica (Neo Heliopan AP), dietilamino hexilo hidroxibenzoilo benzoato de metilo (Uvinul A Plus), ecamsula (Mexoril SX), antranilato de metilo, ácido 4-aminobenzoico (PABA), cinoxato, etilhexil triazona (Uvinul T 150), homosalato, alcanfor 4-metilbencilidena (Parsol 5000), metoxicinamato de octilo (octinoxato) , salicilato de octilo (octisalato), padimato O (escalol 507), ácido sulfónico de fenilbenzimidazola (ensulizola), polisilicona-15 (parsol SLX), salicilato de trolamina, bemotrizino (tinosorb S), benzofenonas 1-12, dioxibenzona, trisiloxano de drometrisol (mexoril XL), isotrizinol (UVASORB HEB), octocrileno, BenZone oxii- (Eusolex 4360), sulisobenzona, bisoctrizola (tinosorb M), dióxido de titanio, óxido de zinc, carotenoides, eliminadores de radicales libres, trampas de giro, retinoides y precursores de retinoides tales como retinol, ácido retinoico y palmitato de retinilo, ceramidas, ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos esenciales, enzimas, inhibidores de enzimas, minerales, hormonas tales como estrógenos, esteroides tales como hidrocortisona, 2-dimetilaminoetanol, sales de cobre tales como cloruro de cobre, péptidos que contienen cobre tales como Cu: Gly-His-Lys, coenzima Q10, aminoácidos tales como prolina, vitaminas, ácido lactobiónico, acetil-coenzima a, niacina, riboflavina, tiamina, ribosa, transportadores de electrones tales como NADH y FADH2, y otros extractos botánicos tales como avena, aloe vera, matricaria, soja, extractos de setas shiitake, y derivados y mezclas de los mismos.

55 En ciertas realizaciones preferidas, las composiciones para el cuidado de la piel comprenden un extracto de semillas *Bursera simaruba* y al menos un adicional de la piel hidratante de agente activo.

60 En ciertas realizaciones preferidas, las composiciones para el cuidado de la piel comprenden un extracto de *Bursera simaruba* y al menos un agente adicional para la mejora de los signos de envejecimiento. Los ejemplos de agentes adicionales adecuados que mejoran los signos del envejecimiento incluyen, pero no se limitan a los promotores de la tropoelastina, promotores de colágeno, retinoides, ácido hialurónico, aminoetanol dimetil-, N, N, N', N'-tetrakis (2-hidroxipropil) etilendiamina, ácidos de alfa hidroxil, polihidroxiácidos, y combinaciones de dos o más de los mismos.

65 "Promotores de tropoelastina", como se usa aquí, se refiere a una clase de compuestos que poseen la actividad biológica de la mejora de la producción de tropoelastina. Promotores de tropoelastina, de acuerdo con la presente invención, incluyen todos los compuestos naturales o sintéticos que son capaces de aumentar la producción de tropoelastina en el cuerpo humano.

Promotores de tropoelastina adecuados pueden ser determinados, por ejemplo, usando el ENSAYO DE TROPOELASTINA PROMOTOR. El ENSAYO DE TROPOELASTINA PROMOTOR se realiza como sigue. Mioblastos cardiacos de rata se utilizan H9C2 (que pueden ser adquiridos, por ejemplo, de ATCC de Manassas, VA). Los cultivos se mantienen en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, Calif.) suplementado con suero de bovino fetal al 10%, 2 mM de glutamina, 100 unidades / ml de penicilina y 50 ug / ml de estreptomycin (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA). Los cultivos de células se transfectaron transitoriamente con la construcción informadora de elastina promotora-luciferasa (Elp2.2, un fragmento promotor de elastina de 2,2 kb desde el nt -2267 a nt +2, que dirige el gen de luciferasa de luciérnaga, que puede ser obtenido de Promega, Madison Wis.). El DNA se prepara por columnas de Qiagen Maxi (Qiagen Valencia, CA). En todas las transfecciones, una construcción con el promotor de la timidina de quinasa y el gen indicador de luciferasa de Renilla (PRL-TK, Promega, Madison Wis.) Está incluido como un control interno.

Promotores tropoelastina adecuados pueden ser determinados, por ejemplo, usando el ensayo de tropoelastina promotor. El tropoelastina PROMOTOR ensayo se realiza como sigue. se utilizan mioblastos cardiacos de rata H9c2 (que pueden ser adquiridos, por ejemplo, de ATCC de Manassas, VA). Los cultivos se mantuvieron en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, Calif.) Suplementado con suero bovino fetal al 10%, 2 mM de glutamina, 100 unidades / ml de penicilina y 50 ug / ml de estreptomycin (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA). Los cultivos de células se transfectaron de forma transitoria con el constructo indicador de promotor-luciferasa elastina (ELP 2,2, a 2,2 kb elastina fragmento promotor de nt -2267 a NT 2, que dirige el gen de luciferasa de luciérnaga, que puede ser obtenido de Promega, Madison Wis.). El DNA se prepara por columnas Qiagen Maxi (Qiagen Valencia, CA). En todas las transfecciones, una construcción con el promotor de la timidina quinasa y el gen indicador de luciferasa de Renilla (PRL-TK, Promega, Madison Wis.) Está incluido como un control interno. Típicamente, las células cultivadas en placas de 48 pocillos se transfectan con ADN total 0,45 ug por pocillo usando Lipofectamine 2000 (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA). Un día después de la transfección, las células se tratan con agentes a las concentraciones indicadas durante aproximadamente 24 horas antes de que se lisan para ensayos de luciferasa, utilizando un Sistema de Luciferasa Dual de Promega reportero (Madison, Wis.), siguiendo el protocolo del fabricante. La actividad de luciferasa de luciérnaga se mide primero (que representa la actividad del promotor de elastina), seguido de la luciferasa de Renilla (control interno), utilizando luminómetro LMAX, de Molecular Devices (Sunnyvale, CA). La relación de estas dos actividades de luciferasa (RLU) se utiliza para evaluar la actividad del promotor de la tropoelastina.

El promotor de tropoelastina tiene preferiblemente una actividad de tropoelastina de promotor de al menos 1,1, preferiblemente al menos 1,25, más preferiblemente al menos 1,3, y más preferiblemente al menos 1,5, en al menos una concentración en el intervalo de 0,5 microgramos / mililitro a 2,5 miligramos por mililitro (sobre una base de activos), y preferiblemente en al menos una concentración en el intervalo de 1,0 microgramos / mililitro a 2,5 miligramos por mililitro (a los ingredientes activos).

Ejemplos de promotores de tropoelastina adecuados incluyen, pero no se limitan a, extractos de zarzamora, extractos de cotinus, extractos de matricaria, extractos de *Phyllanthus niruri* y complejos bimetálicos que tienen constituyentes de cobre y / o zinc. El complejo bimetálico que tienen constituyentes de cobre y / o zinc pueden ser, por ejemplo, de citrato de cobre y zinc, oxalato de cobre y zinc, tartrato de cobre-zinc, malato de cobre y zinc, succinato de cobre y zinc, malonato de cobre y zinc, maleato de cobre-zinc, cobre aspartato de zinc, glutamato de cobre y zinc, glutarato de cobre y zinc, fumarato de cobre-zinc, glucarato de cobre y zinc, ácido poliacrílico de cobre y zinc, adipato de cobre-zinc, cobre y zinc pimelato, suberato de cobre-zinc, cobre-zinc azealato, sebacato de cobre-zinc, dodecanoato de cobre-zinc, o combinaciones de los mismos. En una realización preferida, el promotor de la tropoelastina se selecciona a partir de extractos de mora, extractos de cotinus, extractos de matricaria, y combinaciones de los mismos. En una realización particularmente preferida, el promotor de tropoelastina se selecciona a partir de extractos de mora, extractos de matricaria, y combinaciones de los mismos.

Por "extracto de cotinus," se entiende un extracto de las hojas de "*cotinus coggygria*", tal como un extracto de agua del mismo, disponible en Bilkokoop de Sofía, Bulgaria.

Por "extracto de mora," se quiere decir una mezcla de compuestos aislados de la planta del género *Rubus*, y preferiblemente fruticosus *Rubus*. En una realización, los compuestos se aíslan de las flores de la planta. En una realización adicional, los compuestos se aíslan de las flores secas de la planta. Dichos compuestos pueden aislarse a partir de una o más parte de la planta (por ejemplo, la totalidad de la planta, flor, semilla, raíz, rizoma, raíz, frutas y / o de la hoja de la planta). En una realización preferida, el extracto de mora es un extracto de hojas de mora. Un extracto de mora particularmente adecuado se produce mediante la extracción de las hojas de *Rubus fruticosus* con una mezcla de agua y etanol compuesto a una actividad de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, con una matriz de maltodextrina, disponible comercialmente de Symrise Inc. de Teterboro, NJ, y se vende bajo el nombre de "SymMatrix."

Los extractos de "*Phyllanthus niruri*" pueden ser cosechados y utilizados como la planta entera, o opcionalmente una o más partes de la planta (por ejemplo, flor, semilla, raíz, rizoma, raíz, frutas y / o de la hoja de la planta) puede usarse. La planta *Phyllanthus niruri* o partes del mismo pueden ser finamente divididas, por ejemplo por trituración o molienda, a un polvo. Una forma molida adecuada de *Phyllanthus niruri* está disponible comercialmente en Raintree



Nutrition, Inc., de Carson City, Nevada. Preferiblemente, se usa una fracción de bajo peso molecular de *Phyllanthus niruri*, por ejemplo una fracción de *Phyllanthus niruri* sustancialmente libre de especies moleculares que tienen un peso molecular de más de aproximadamente 100.000 daltons. Preferiblemente, dicha fracción de bajo peso molecular es agua extraíble de la planta *Phyllanthus niruri*.

5 Las composiciones de la presente invención pueden incluir una cantidad cosméticamente eficaz de uno o más promotores de tropoelastina tales como los descritos anteriormente. Las composiciones incluyen preferiblemente, sobre una base activa, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% de los promotores tropoelastina, más preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% de los promotores tropoelastina, y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2% de los promotores tropoelastina.

10 El "promotor de colágeno", como se usa aquí, se refiere a compuestos que poseen la actividad biológica de la mejora de la producción de colágeno. "Promotores de colágeno no retinoides" de acuerdo con la presente invención incluyen todos los compuestos naturales o sintéticos que no son los retinoides, o derivados de los retinoides, capaces de aumentar la producción de colágeno en el cuerpo humano.

15 Los promotores de colágeno adecuados pueden ser determinados, por ejemplo, usando el ENSAYO DE COLÁGENO PROMOTOR. El ENSAYO DE COLÁGENO PROMOTOR se realiza como sigue. Mioblastos cardiacos de rata H9C2, que pueden adquirirse a partir de ATCC (Manassas, VA) se utilizan. Los cultivos se mantuvieron en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA) suplementado con suero bovino fetal 10%, glutamina 2 mM, 100 unidades / ml de penicilina, y 50 ug / ml de estreptomycin (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA). Los cultivos de células se transfectaron de forma transitoria con colágeno de constructo indicador de promotor-luciferasa 1A, que dirige el gen de luciferasa de luciérnaga, que puede obtenerse por ejemplo de PREMAS Biotech Pvt. Ltd (Haryana, India). En todas las transfecciones, una construcción con el promotor de la timidina de quinasa y el gen reportero de luciferasa de Renilla (PRL-TK, Promega, Madison, Wisconsin) se incluye como un control interno. Las células cultivadas en placas de 48 pocillos se transfectaron con ADN total 0,45 ug por pocillo usando Lipofectamina 2000 (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA). Un día después de la transfección, las células se tratan con agentes a las concentraciones indicadas durante aproximadamente 24 horas antes de que se lisan para ensayos de luciferasa, utilizando Sistema de Reportero de Luciferasa Dual de Promega (Madison, WI), siguiendo el protocolo del fabricante. La actividad de luciferasa de luciérnaga se mide primero (que representa la actividad del promotor de colágeno), seguido de la luciferasa de Renilla (control interno), utilizando luminómetro LMAX, de Molecular Devices (Sunnyvale, CA). La relación de estas dos actividades de luciferasa (RLU) se utiliza para evaluar la actividad de cada promotor.

20 Los promotores de colágeno adecuados tienen preferiblemente una actividad del promotor de colágeno de al menos 1,2, preferiblemente al menos 1,25, más preferiblemente al menos 1,3; en al menos una concentración en el intervalo de 0,5 microgramos / mililitro a 2,5 miligramos por mililitro (a los ingredientes activos), preferiblemente en al menos una concentración en el intervalo de 1,0 microgramos / mililitro a 2,5 miligramos por mililitro (a los ingredientes activos).

25 Ejemplos de promotores de colágeno no retinoides adecuados incluyen, pero no se limitan a los siguientes: extractos de matricaria (*Tanacetum parthenium*), los extractos de *Centella asiatica*, y extractos de *Siegesbeckia orientalis*; extractos de soja; colágeno-promoción de péptidos; ácido ursólico; y asiaticosida.

30 *Centella asiática*, también conocida como *Violette marronne* en la Isla de la Reunión, centella asiática o centella asiática en la India, *Centella repanda* en América del Norte, y *Talapetraka* en Madagascar, es una hierba polimorfa y pertenece a la familia de las *Umbelíferase (Apiaceae)*, en particular a la subfamilia *Hydrocotyle*. Crece silvestre en las regiones tropicales y prefiere regiones húmedas y sombreadas a una altitud de alrededor de 600 a 1200 metros sobre el nivel del mar. *Centella asiática* tiene tres variedades: *Typica*, *Abyssinica*, y *Floridana*. La hierba es conocida y utilizada por su curación, sedantes, analgésicos, antidepresivos, antivirales y antimicrobianas. La actividad biológica de la hierba parece ser debido a la presencia de moléculas de triterpeno en la hierba. Un extracto adecuado de *Centella asiática* está disponible como TECA de Bayer Consumer Healthcare de Basilea, Suiza.

35 Por "extractos de *Siegesbeckia orientalis*," se entiende cualquiera de los diversos extractos de la planta *Siegesbeckia orientalis*, incluyendo Darutosida disponible de Croda (Croda Grupo Internacional de Edison, NJ).

Los péptidos de promoción de colágeno adecuados incluyen los siguientes:

- 40 (1) Péptidos de matrikine, (es decir, un péptido derivado de la degradación de proteínas extracelulares de la matriz - colágeno, elastina, o proteoglicano) que incluyen pentapéptidos de palmitoilo, en particular Pal-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser-OH, disponible como MATRIXYL de Croda (Croda International Group of Edison, NJ);
- 45 (2) Péptido de cobre GHK disponible como PROCYTE de Photomedex de Montgomeryville, PA;
- 50 (3) Péptido de palmitoilo GHK disponible como Biopoeptide CL de Croda (Croda International Group of Edison, NJ);
- 55 (4) Los péptidos de VFTRN, TRNDKL describe en el documento EP1775306 B1, y se describe a continuación en las siguientes fórmulas I, II y III:

# ES 2 564 157 T3

R<sub>1</sub>-A1-A2-A3-A4-A5-A6-A7-A8-A9-R<sub>3</sub> (I)

5

/

R<sub>2</sub>

10 en el que la fórmula I contiene al menos seis restos de aminoácidos; y:

A1 es Val, Ala, Leu, Met o ausente;  
A2 es Arg, Lys o está ausente;  
A3 es Phe, Tyr o está ausente;  
15 A4 es Thr, Ser, Ala, o Lys;  
A5 es Arg o Lys;  
A6 es Asn, Asp, Gly o Gln;  
A7 es Asp, Asn, Glu, o está ausente;  
A8 es Lys, Arg o está ausente; y  
20 A9 es Leu, Met, Val, Ile, Phe o ausente;

a condición de que A3 solamente puede estar ausente si A2 está ausente, A2 solamente puede estar ausente si A1 está ausente, A7 puede estar ausente solamente si A8 está ausente, y A8 solamente puede estar ausente si A9 está ausente; cada R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, independientemente, es H, alquilo C<sub>1-12</sub>, fenilalquilo C<sub>7-10</sub>, o C (= O) E1, donde E 1 es alquilo C<sub>1-12</sub>, C<sub>3-14</sub> alquenoilo, alquinoilo C<sub>3-14</sub>, fenilo, 3,4-dihidroxifenilalquilo, naftilo, o fenilalquilo C<sub>7-10</sub>; a condición de que cuando R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> es C(= O)E1, el otro debe ser H; y R<sub>3</sub> es OH, NH<sub>2</sub>, C1-12 alcoxi, fenilalcoxi C<sub>7-10</sub>, C<sub>11-14</sub> naphthylalkoxy, C1-12 alquilamino, fenilalquilamino C<sub>7-10</sub>, o naftilalquilamino C<sub>11-14</sub>; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

R<sub>1</sub>-A'1-A'2-A'3-A'4-A'5-A'6-A'7-A'8-A'9-A'10-A'11-R<sub>3</sub> (II)

/

R<sub>2</sub>

35

donde la fórmula II contiene al menos seis restos de aminoácidos; y:

A'1 es Val, Ala, Leu o Met;  
A'2 es Arg o Lys;  
40 A'3 es Phe o Tyr;  
A'4 es Leu, Met, Val, Ile o Phe;  
A'5 es His, Tyr o Phe;  
A'6 es Ser, Thr, Ala o Lys;  
A'7 es Tyr o Phe;  
45 A'8 es Asp, Asn o Glu;  
A'9 es Leu, Met, Val, Ile o Phe;  
A'10 es Lys o Arg;  
A'11 es Asn, Asp, Gly o Gln; y  
50 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub>, son los mismos que los definidos en la fórmula I.

50

R<sub>1</sub>-A''1-A''2-A''3-A''4-A''5-A''6-A''7-A''8-A''9-A''10-A''11-R<sub>3</sub> (III)

/

55

R<sub>2</sub>

donde la fórmula III contiene al menos seis restos de aminoácidos; y:

60

A ''1 es Cys o Ser;  
A ''2 es His, Tyr o Phe;  
A ''3 es Lys o Arg;  
A ''4 es Leu, Met, Val, Ile o Phe;  
A ''5 es Leu, Met, Val, Ile o Phe;  
65 A ''6 es His, Tyr o Phe;  
A ''7 es Asn, Asp, Gly o Gln;  
A ''8 es Val, Ala, Leu o Met;

65

A "9 es Asn, Asp, Gly o Gln;  
 A "10 es Lys o Arg; y  
 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub>, son los mismos que los definidos en la fórmula I.

- 5 (5) Tetrapéptidos biomiméticos, tales como los disponibles como Chronoline Tri Peptide de Unipex de Quebec, Canadá; y  
 (6) Tri-péptido de palmitoil, disponible como Syn-Coll de DSM de Basilea, Suiza.

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

15 Asiaticósido, también conocido químicamente como: [6 - [[3,4-dihidroxi-6- (hidroximetil) -5- (3,4,5-trihidroxi-6-metil-Oxan-2-il) oxyoxan- 2-il] oximetil] -3,4,5-trihidroxi-9- (hidroximetil) -1,2,6a, 6b, 9,12a-hex-2,3 ametil, 4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13,14b-tetradecahidro-1H-piceno-4a-carboxilato) está disponible comercialmente por ejemplo de Bayer Santé Familiale División Serdex, 69, Boulevard Victor Hugo 93400 SAINT-OUEN Francia.

20 Las composiciones de la presente invención pueden incluir una cantidad cosméticamente eficaz de uno o más promotores de colágeno. Las composiciones incluyen preferiblemente, sobre una base activa, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% de los promotores de colágeno, más preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% de los promotores de colágeno, y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2% de los promotores de colágeno.

25 Las composiciones de la presente invención pueden comprender adicionalmente al menos un aclaramiento de la piel de agente activo. Ejemplos de piel adecuados de aligeramiento de agentes activos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la tirosinasa, agentes de dación de melanina-degradación, la transferencia de melanosomas de agentes inhibidores de PAR-2, incluyendo antagonistas, exfoliantes, protectores solares, retinoides, antioxidantes, ácido de tranexámico, éster cetílico de ácido de tranexámico de clorhidrato, agentes blanqueadores de la piel, el ácido linoleico, sal monofosfato disódico de adenosina, el extracto de Chamomilla, alantoína, opacificantes, talcos y sílices, sales de zinc, y similares, y otros agentes como se describe en Solano et al. Pigment Cell Res. 19 (550-571) y Ando et al. Int J Mol Sci 11 (2566-2575).

35 Los ejemplos de inhibidores de la tirosinasa adecuados incluyen, pero no se limitan a, la vitamina C y sus derivados, la vitamina E y sus derivados, ácido kójico, arbutina, resorcinoles, hidroquinona, flavonas, por ejemplo, flavonoides de regaliz, extracto de raíz de regaliz, extracto de raíz de morera, extracto de raíz de Dioscorea Coposita, extracto de Saxifraga y similares, ácido elágico, salicilatos y derivados, glucosamina y derivados, fullereno, hinokitiol, ácido dioico, acetil glucosamina, 5,5-dipropil- bifenilos nyl-2,2'-diol (Magnolignan), 4- (4-hidroxifenil) -2-butanol (4-HPB), combinaciones de dos o más de los mismos, y similares. Ejemplos de derivados de la vitamina C incluyen, pero no se limitan a ácido ascórbico y sales, ácido ascórbico-2-glucósido, fosfato de ascorbilo de sodio, fosfato de magnesio ascorbilo, y extracto natural enriquecido en vitamina C. Los ejemplos de derivados de la vitamina E incluyen, pero no se limitan a, alfa-tocoferol, beta, tocoferol, gamma-tocoferol, delta-toco-pherol, alfa-tocotrienol, beta-tocotrienol, gamma-tocotrienol, delta-tocotrienol y mezclas de los mismos, acetato de tocoferol, fosfato de tocoferol y extractos naturales enriquecidas en derivados de la vitamina E. Ejemplos de derivados de resorcinol incluyen, pero no están limitados a, resorcinol, 4-sustituidos resorcinoles como 4-alquilresorcinoles, tales como 4-butiresorcinol (rucinol), 4- hexilresorcinol (Synovea HR, Sytheon), feniletilo resorcinol (Symwhite, Symrise), 1 - (2,4-dihidroxifenil) -3- (2,4-dimetoxi-3-metilfenil) propano (nivitol, Unigen) y los extractos como y naturales enriquecidas en resorcinoles. Los ejemplos de salicilatos incluyen, pero no se limitan a, salicilato de 4-metoxi de potasio, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, ácido oxalisalicílico 4-met y sus sales. En ciertas realizaciones preferidas, los inhibidores de la tirosinasa incluyen un resorcinol 4-sustituido, un derivado de la vitamina C o un derivado de la vitamina E. En realizaciones más preferidas, el inhibidor de la tirosinasa comprende feniletil resorcinol, resorcinol 4-hexilo, o ascorbil-2-glucósido.

55 Ejemplos de agentes de melanina de degradación adecuados incluyen, pero no se limitan a, peróxidos y enzimas tales como peroxidasas y ligninasas. En ciertas realizaciones preferidas, los agentes de melanina inhibiendo incluyen un peróxido o una ligninasa.

60 Ejemplos de agentes de transferencia de melanosomas que inhiben adecuados que incluyen antagonistas de PAR-2, tales como inhibidor de tripsina de soja o de inhibidor de Bowman-Birk, la vitamina B3 y derivados tales como niacinamida, la soja esencial, soja entera, extracto de soja. En ciertas realizaciones preferidas, la transferencia de melanosomas de agentes inhibidores incluye un extracto de soja o niacinamida.

65 Ejemplos de exfoliantes incluyen, pero no se limitan a ácidos alfa-hidroxi, tal como ácido láctico, ácido glicólico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, o cualquier combinación de cualquiera de los anteriores, los ácidos beta-hidroxi tales como ácido salicílico, ácidos de polihidroxi tales como el ácido lactobiónico y ácido glucónico, y exfoliación mecánica tal como la microdermoabrasión. En ciertas realizaciones preferidas, los exfoliantes se incluyen el ácido glicólico o ácido salicílico.

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

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

Los ejemplos de antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes solubles en agua tales como compuestos de sulfhidrilo y sus derivados (por ejemplo, metabisulfito de sodio y N-acetil-cisteína, glutatión), ácido lipoico y ácido dihidrolipoico, estilbenoides como el resveratrol y derivados, lactoferrina, quelantes de hierro y cobre y ácido ascórbico y derivados del ácido ascórbico (por ejemplo, ascobil-2-glucósido, palmitato de ascobilo y polipéptido de ascobilo). Antioxidantes solubles en aceite adecuados para uso en las composiciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a hidroxitolueno butilado, retinoides (por ejemplo, retinol y palmitato de retinilo), tocoferoles (por ejemplo, acetato de tocoferol), tocotrienoles, y ubiquinona. Los extractos naturales que contienen antioxidantes adecuados para uso en las composiciones de esta invención, incluyen, pero no se limitan a extractos que contienen flavonoides e isoflavonoides y sus derivados (por ejemplo, genisteína y diadzeína), extractos que contienen resveratrol y similares. Los ejemplos de dichos extractos naturales incluyen semilla de uva, té verde, té negro, té blanco, corteza de pino, matricaria, parthematricaria libre de nolide, extractos de avena, extracto de mora, extracto de cotinus, extracto de soja, extracto de pomelo, extracto de germen de trigo, Hesperedin, extracto de uva, extracto de Portulaca, Licocalcón, chalcona, chalcona de dihidroxi de 2,2', extracto de Primula, propóleo, y similares.

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

Las composiciones de la presente invención pueden incluir una cantidad cosméticamente eficaz de uno o más compuestos antiinflamatorios. Las composiciones incluyen preferiblemente, sobre una base activa, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, más preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5%, del compuesto anti-inflamatorio.

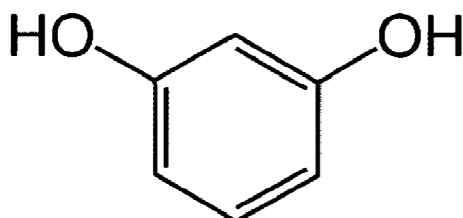
Los agentes activos anti-inflamatorios adecuados incluyen, pero no se limitan a compuestos que tienen una CI50 (concentración a la que un compuesto logra una inhibición del 50% de la inflamación) de menos de o igual a 100 µg / ml de interleucina 2 en el ENSAYO ANTI-INFLAMATORIO expuesto a continuación. En una realización preferida, la IC50 para los segundos compuestos antiinflamatorios es inferior a aproximadamente 70 µg / ml, más preferiblemente menos de aproximadamente 50 µg / ml, más preferiblemente menos de aproximadamente 40 µg / ml, más preferiblemente menos de aproximadamente 30 µg / ml.

El ENSAYO ANTI-INFLAMATORIO evalúa la capacidad de un agente para reducir la producción de citoquinas por los linfocitos humanos estimulados con el agente activador de receptor de células T (TCR) fitohemaglutinina (PHA), y se realiza de la siguiente manera. Leucocitos humanos se recogen de un varón adulto sano a través de leucoféresis, y se ajustaron a una densidad de  $1 \times 10^6$  células/ml en medio de crecimiento libre de suero de linfocitos (Ex Vivo-15, Biowhittaker, Walkersville, Md.). PBLs se estimulan con 10 µg / ml de PHA en presencia o ausencia de muestras de ensayo según métodos publicados (Hamamoto Y., et al. Exp Dermatol. 2: 231-235, 1993). Tras una incubación de 48 horas a 37 ° C con 5% de CO<sub>2</sub>, el sobrenadante se retira y se evalúa el contenido de citoquinas utilizando el equipo de detección de citoquinas multiplex disponibles comercialmente.

Ejemplos de agentes anti-inflamatorios adecuados incluyen resorcinoles sustituidos, (E) -3- (4-metilfenilsulfonil) - 2-propenenitrilo (como "Bay 11-7082," disponible comercialmente de Sigma-Aldrich de St. Louis, Missouri), tetrahidrocurcuminoides (como Tetrahydrocurcuminoid CG, disponible de Sabinsa Corporation de Piscataway, NJ), extractos y materiales derivados de los siguientes: Extracto de corteza de *felodendron amurense* (PCE), soja no desnaturalizada (glicina), matricaria (*Tanacetum parthenium*), jengibre (*Zingiber officinale*), Ginkgo (*Ginkgo biloba*), Madecassoside (extracto de *Centella asiatica* ingrediente), Cotinus (*Cotinus coggygria*), extracto de petasita (*Petasites hybridus*), bayas de Goji (*Lycium barbarum*), cardo de leche extracto (*Silybum marianum*), madre selva (*Lonicera japonica*), Basalm del Perú (*Myroxylon perei*), Salvia (*Salvia officinalis*), extracto de arándano (*Vaccinium oxycoccos*), aceite de Amaranto (*Amaranthus cruentus*), Granada (*Granatum de punica*), yerbe mate

(Extracto de Hoja Ilex paraguariensis), flor del lirio blanco del extracto (*Lilium candidum*), hoja de olivo extracto (*Olea europaea*), Floretin (extracto de manzana), harina de avena (*Avena sativa*), Extracto de Lifenol (lúpulo: *Humulus lupulus*), Bugrane P (*Ononis spinosa*), Licocalcón (el regaliz: ingrediente extracto del inflado de *Glycyrrhiza*), Symrelief (Bisabolol y el extracto de jengibre), combinaciones de dos o más de los mismos, y similares.

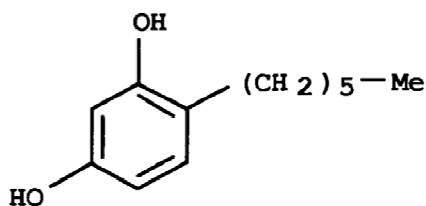
En una realización, el agente anti-inflamatorio es un resorcinol. Resorcinol es un compuesto fenol de dihidroxi (es decir, 1,3 dihidroxibenceno) que tiene por la siguiente estructura:



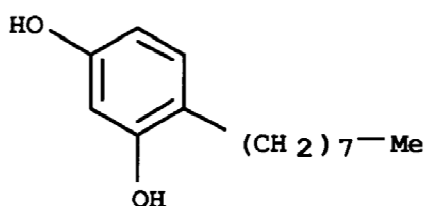
Como se usa en este documento, "resorcinol sustituido" significa resorcinol que comprende al menos un sustituyente en las posiciones 2, 4, 5, o 6. Por lo tanto, el resorcinol sustituido puede tener uno y hasta cuatro sustituyentes. Las posiciones 1 y 3 del resorcinol sustituido comprenden grupos -OH, como se muestra arriba.

En realizaciones en las que el resorcinol sustituido se utiliza para anti-inflamación, es muy preferido que todos los sustituyentes del resorcinol sustituido son libres de restos de fenilo (aromáticos -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). En ciertas realizaciones, todos los sustituyentes están libres de restos aromáticos (con o sin heteroátomos). En ciertas de dichas realizaciones, se prefiere que todos los sustituyentes del resorcinol sustituido son libres de funcionalidades de cetonas (carbonilos enlazados a otros dos átomos de carbono). En ciertas otras de tales realizaciones, todos los sustituyentes del resorcinol sustituido son libres de ambas funcionalidades de fenilo y funcionalidades de cetona. En ciertas otras de tales realizaciones, el resorcinol sustituido comprende al menos un sustituyente que comprende 5 a 11 átomos de carbono, preferiblemente de 5 a 10 átomos de carbono, más preferiblemente de 5 a 9 átomos de carbono, lo más preferiblemente 5 a 8 átomos de carbono. En ciertas otras de tales realizaciones, al menos un sustituyente comprende un grupo de alquilo, tal como uno que tiene el número de átomos de carbono descritos anteriormente. El grupo de alquilo es preferiblemente insaturado. [0089] En ciertas realizaciones, la posición 4 del resorcinol está sustituido, y, en ciertas realizaciones, está sustituida sólo la posición 4. En otra realización, la posición 4 está sustituida con un grupo alquilo. En ciertas realizaciones preferidas, el resorcinol sustituido comprende un único sustituyente en la posición 4 que comprende un grupo alquilo. En ciertas otras realizaciones preferidas, el resorcinol sustituido comprende un único sustituyente en la posición 4 que consiste en un grupo de alquilo unido directamente al anillo de benceno.

Resorcinoles sustituidos particularmente adecuados incluyen resorcinol 4-hexilo y 4-octylresorcinol, resorcinol particularmente 4-hexilo. Las estructuras de 4-hexilresorcinol y 4-octylresorcinol se muestran a continuación:



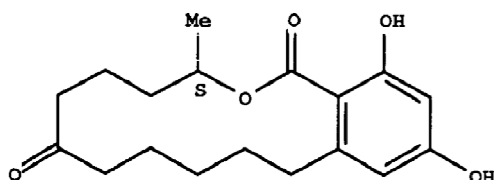
4-hexyl resorcinol



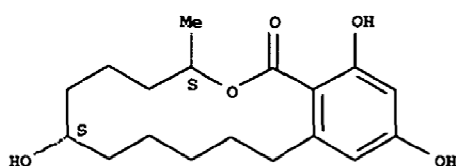
4-octylresorcinol

Resorcinol 4-hexil está disponible comercialmente como "SYNOVEA HR" de Sytheon of Lincoln Park, NJ. 4-Octylresorcinol está disponible comercialmente de City Chemical LLC de West Haven, Connecticut.

En ciertas realizaciones, el resorcinol sustituido comprende al menos dos sustituyentes en posiciones 2, 4, 5, o 6. Tales sustituyentes pueden estar opcionalmente unidos para formar un anillo, tal como un hidrocarburo alifático cíclico que comprende opcionalmente heteroátomos tales como azufre u oxígeno. Dicho sustituyente ligado puede comprender 5 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 8 a 10 átomos de carbono, y opcionalmente incluir 1 a 3 heteroátomos. Ejemplos de resorcinol sustituidos adecuados que comprenden sustituyentes alifáticos cíclicos que unen las posiciones 2 y 3 incluyen zearalanona y  $\beta$ -zearalanol:

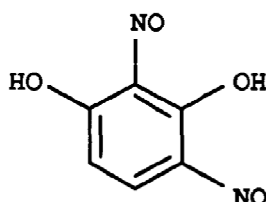


Zearalanone

 $\beta$ -Zearalanol

Zearalanone y  $\beta$ -zearalanol están disponibles comercialmente de Sigma Chemicals de St. Louis, Missouri.

En ciertas otras realizaciones, el resorcinol sustituido comprende sustituyentes que contienen sustituyentes de nitroso que contienen haluros. Ejemplos adecuados contienen -Cl o -N = O unido directamente al anillo de benceno. Estos sustituyentes pueden existir por ejemplo en el 2 y 4, 2 y 6, o 4 y 6 posiciones. Un ejemplo de un dihaluro de resorcinol-sustituido es dichlororesorcinol 2,6. Un ejemplo de un resorcinol sustituido por dinitroso es dinitrososorcinol 2,4:



2,4-dinitrososorcinol

Dichlororesorcinol 2,6 y Dinitrososorcinol 2,4 están disponibles a partir de City Chemical LLC de West Haven, Connecticut.

Resorcinol sustituidos se preparan por medios conocidos en la técnica, por ejemplo, utilizando las técnicas descritas en la patente US N°. 4.337.370, los contenidos de las cuales se incorporan aquí por referencia.

Los resorcinol sustituidos pueden tener cualquier peso molecular adecuado. En ciertas realizaciones, el peso molecular del resorcinol sustituido oscila entre aproximadamente 175 y aproximadamente 300.

Por "extractos de matricaria," se entiende extractos de la planta "Tanacetum parthenium," tales como pueden producirse de acuerdo con los datos que figuran en la Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2007/0196523, titulado "PARTHENOLIDE FREE BIOACTIVE INGREDIENTS FROM FEVERFEW (TANACETUM PARTHENIUM) AND PROCESSES FOR THEIR PRODUCTION". Un extracto de matricaria particularmente adecuado está comercialmente disponible como matricaria activa aproximadamente del 20%, de Integrated Botanical Technologies de Ossining, NY.

En la composición para el cuidado de la piel de la invención, la relación de las cantidades de extracto de semilla de Bursera simaruba para el compuesto antiinflamatorio puede variarse. Por ejemplo, el extracto y el compuesto antiinflamatorio pueden estar presentes en una relación en peso (que se determina dividiendo la cantidad en peso del extracto seco por la cantidad en peso del compuesto anti-inflamatorio) de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10, más preferiblemente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2.

Una variedad de otros materiales también puede estar presente en las composiciones de la presente invención. En ciertas realizaciones preferidas, la composición comprende uno o más ingredientes tópicos seleccionados del grupo que consiste en: tensioactivos, agentes quelantes, emolientes, humectantes, acondicionadores, conservantes, opacificantes, fragancias y similares.

5 Lo que se entiende por un emoliente es un compuesto que ayuda a mantener el aspecto suave, liso y flexible de la piel (por ejemplo, por que queda en la superficie de la piel o en el estrato córneo para actuar como un lubricante). Ejemplos de emolientes adecuados incluyen los que se encuentran en el Capítulo 35, páginas 399-415 (Skin Feel Agents, por G Zocchi) en Handbook of Cosmetic Science and Technology (editado por A. Barel, M. Paye y H. Maibach, publicado en 2001 por Marcel Dekker, Inc New York, NY), e incluyen, pero no se limitan a vaselina, estearato de hexildecilo y plantas, nueces y aceites vegetales tales como aceite de nuez de macadamia, aceite de salvado de arroz, aceite de semilla de uva, aceite de palma, aceite de prim rose, aceite de cacahuete de hidrogenados, y aceite de aguacate.

15 Lo que se entiende por un humectante es un compuesto destinado a incrementar el contenido de agua de las capas superiores de la piel (por ejemplo, compuestos higroscópicos). Los ejemplos de humectantes adecuados incluyen los que se encuentran el Capítulo 35, páginas 399-415 (Skin Feel Agents, por G Zocchi) en Handbook of Cosmetic Science and Technology (editado por A. Barel, M. y H. Paye Maibach, publicado en 2001 por Marcel Dekker, Inc New York, NY) e incluyen, pero no se limitan a, glicerina, sorbitol o trehalosa (por ejemplo,  $\alpha$ , trehalosa  $\alpha$ -,  $\beta$ ,  $\beta$ -trehalosa,  $\alpha$ ,  $\beta$ -trehalosa) o una sal o éster del mismo (por ejemplo, trehalosa-6-fosfato).

25 Lo que se entiende por un agente tensioactivo es un agente tensioactivo destinado a limpiar o emulsionar. Ejemplos de tensioactivos adecuados incluyen los que se encuentran en el Capítulo 37, páginas 431-450 (Clasificación de los tensioactivos, por L. Oldenhove de Guertechin) en Handbook of Cosmetic Science and Technology (editado por A. Barel, M. y H. Maibach Paye, Publicado en 2001 por Marcel Dekker, Inc New York, NY) e incluyen, pero no se limitan a los tensioactivos aniónicos tales como sulfatos, tensioactivos catiónicos tales como betaínas, tensioactivos anfóteros tales como glicinato de coco, tensioactivos de sodio noiónico, como poligucosides de alquilo.

30 Los ejemplos de agentes quelantes adecuados incluyen aquellos que son capaces de proteger y preservar las composiciones de esta invención. Preferiblemente, el agente quelante es ácido etilendiamina de tetraacético ("EDTA"), y más preferiblemente es EDTA de tetrasodio, disponible comercialmente de Dow Chemical Company de Midland, Michigan bajo el nombre comercial "Versene 100XL".

35 Los conservantes adecuados incluyen, por ejemplo, parabenos, especies de amonio cuaternario, fenoxietanol, zoatos cíclicos, hidantoína de DMDM, ácidos orgánicos y están presentes en la composición en una cantidad, basada en el peso total de la composición, de aproximadamente 0 a aproximadamente 1 por ciento o de aproximadamente 0,05 por ciento a aproximadamente 0,5 por ciento.

40 Cualquiera de una variedad de acondicionadores que imparten atributos adicionales, tales como brillo al cabello son adecuados para uso en esta invención. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, el agente acondicionador de silicona volátil que tiene un punto de ebullición a presión atmosférica inferior a aproximadamente 220 ° C. Los ejemplos de siliconas volátiles adecuadas incluyen de manera no exclusiva polidimetilsiloxano, polidimetilciclosiloxano, hexametildisiloxano, fluidos de ciclometicona tales como polidimetilciclosiloxano disponible comercialmente de Dow Corning Corporation de Midland, Michigan bajo el nombre comercial "DC-345" y sus mezclas de los mismos, y preferiblemente incluyen fluidos de ciclometicona. Otros acondicionadores adecuados incluyen polímeros catiónicos, incluyendo policarternios, guar catiónico, y similares.

45 Cualquiera de una variedad de agentes de perlino o opacificantes disponibles comercialmente son adecuados para su uso en la composición. Ejemplos de agentes adecuado nacarados o opacificantes incluyen, pero no se limitan a, mono o diésteres de (a) ácidos grasos que tienen átomos de carbono de aproximadamente 16 a aproximadamente 22 y (b) o bien etileno o propilenglicol; mono o diésteres de (a) ácidos grasos que tienen átomos de carbono de aproximadamente 16 a aproximadamente 22 (b) un polialquilenglicol de la fórmula: HO- (JO)<sub>a</sub>-H, en el que J es un grupo alquileo que tienen átomos de carbono de aproximadamente 2 a aproximadamente 3; y a es 2 o 3; alcoholes grasos que contienen átomos de carbono de aproximadamente 16 a aproximadamente 22; ésteres grasos de la fórmula: KCOOCH<sub>2</sub>L, en el que K y L contienen átomos de carbono independientemente entre aproximadamente 15 a aproximadamente 21; sólidos inorgánicos insolubles en la composición de champú, y sus mezclas.

50 Cualesquiera composiciones de fragancia adecuadas para su uso en la piel se pueden usar de acuerdo con la presente invención.

60 En ciertas realizaciones preferidas, la presente invención es la forma de un sustrato que comprende una composición de la presente invención. Cualquier sustrato adecuado puede ser utilizado. Ejemplos de sustratos y materiales de sustrato adecuados se describen, por ejemplo, en Solicitud Publicada de EE.UU N<sup>o</sup>s. 2005/0226834 y 2009/0241242, que se incorporan en este documento por referencia en su totalidad.

65 En ciertas realizaciones preferidas, el sustrato es un guante de limpiar, o una máscara facial. Preferiblemente,

dichas formas de realización comprenden un sustrato insoluble en agua tal como éste se define en las referencias citadas anteriormente. Para ciertas realizaciones, el sustrato insoluble en agua puede tener un tamaño y forma tal que cubre la cara de un usuario humano para facilitar la colocación del sustrato insoluble en agua sobre la cara del usuario como un sustrato de máscara. Por ejemplo, el sustrato de máscara insoluble en agua puede tener aberturas para la boca, la nariz, y / o los ojos del usuario. Alternativamente, el sustrato insoluble en agua puede no tener tales aberturas. Tal configuración sin aberturas puede ser útil para formas de realización de la invención en la que está destinada el sustrato insoluble en agua para ser cubierta sobre una extensión no facial de la piel o si el sustrato insoluble en agua está destinado a ser utilizado como toallita. El sustrato insoluble en agua puede tener varias formas, tales como una forma angular (por ejemplo, rectangular) o una forma arqueada como circular u ovalada. Para ciertas realizaciones, el sustrato es un guante tal como se describe en la solicitud publicada EE.UU. N° 2006/0141014, que se incorpora aquí en su totalidad. En una realización de la invención, el producto incluye una pluralidad de sustratos insolubles en agua de diferentes formas.

La presente invención comprende además un método para mejorar la función de barrera e hidratación de la piel mediante la aplicación a la piel en la necesidad de mejorar la función barrera de la piel y humectación un extracto de Bursera simaruba, en particular un extracto de semillas de Bursera simaruba. El método comprende, por ejemplo, la aplicación tópica de una composición de la presente invención que comprende un extracto de Bursera simaruba a la piel en la necesidad de mejorar la función barrera de la piel y humectación. Dicha aplicación tópica puede ser a cualquier piel con necesidad de tratamiento en el cuerpo, por ejemplo, la piel de cara, labios, cuello, pecho, espalda, brazos, axilas, manos, pies y / o piernas.

La presente invención comprende además un método no terapéutico de mejorar la función de barrera y hidratación de la piel, que comprende la aplicación tópica a la piel en la necesidad de mejorar la función de barrera de la piel y humectación de una composición que comprende un extracto de semillas de Bursera simaruba y un vehículo tópico cosméticamente aceptable.

La presente invención comprende además una composición que comprende un extracto de semillas de Bursera simaruba y un vehículo tópico cosméticamente aceptable para su uso en un método para mejorar la función de barrera e hidratación de la piel.

La presente invención comprende además el uso de una composición que comprende un extracto de semillas de Bursera simaruba y un vehículo tópico cosméticamente aceptable como cosmético para mejorar la función de barrera e hidratación de la piel.

La presente invención comprende además un método para mejorar una señal de envejecimiento de la piel mediante la aplicación a la piel en la necesidad de mejorar los signos de envejecimiento de la piel un extracto de Bursera simaruba, en particular un extracto de semillas de Bursera simaruba. El método comprende, por ejemplo, la aplicación tópica de una composición de la presente invención que comprende un extracto de Bursera simaruba a la piel en la necesidad de señales de tratamiento de envejecimiento de la piel. Dicha aplicación tópica puede ser a cualquier piel con necesidad de tratamiento en el cuerpo, por ejemplo, la piel de la cara, labios, cuello, pecho, espalda, brazos, axilas, manos, pies y / o piernas.

La presente invención comprende además un método no terapéutico de mejorar un signo de envejecimiento de la piel, que comprende la aplicación tópica a la piel en necesidad de tratamiento de signos de envejecimiento de la piel de una composición que comprende un extracto de semillas de Bursera simaruba y un vehículo tópico cosméticamente aceptable.

La presente invención comprende además una composición que comprende un extracto de semillas de Bursera simaruba y un vehículo tópico cosméticamente aceptable para su uso en un método para mejorar una señal de envejecimiento de la piel.

La presente invención comprende además el uso de una composición que comprende un extracto de semillas de Bursera simaruba y un vehículo tópico cosméticamente aceptable como cosmético en la mejora de una señal de envejecimiento de la piel.

Cualquier método adecuado de aplicación de la composición a la piel en necesidad puede ser utilizado. Por ejemplo, la composición puede aplicarse directamente a partir de un paquete a la piel en necesidad, a mano sobre la piel en necesidad, o puede ser transferido de un sustrato tal como una máscara o limpiar, o una combinación de dos o más de los mismos. En otras realizaciones, la composición se puede aplicar a través de un cuentagotas, tubo, rodillo, rociado, y el parche o añadido a un baño de agua o de otro modo a que se aplica a la piel, y similares.

En ciertas realizaciones, los métodos de la presente invención comprenden además la etapa de dejar el extracto de Bursera simaruba en contacto con la piel durante un período de tiempo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones preferidas después de la aplicación, el extracto se deja en contacto con la piel durante un período de aproximadamente 15 minutos o más. En ciertas realizaciones más preferidas, el extracto se deja en contacto con la piel durante aproximadamente 20 minutos o más, más preferiblemente de aproximadamente 1 hora o más.



En ciertas realizaciones, el método de la presente invención comprende un régimen que comprende la aplicación de extracto de *Bursera simaruba* a la piel varias veces durante un período de tiempo seleccionado. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el método comprende la aplicación a la piel en necesidad de tratamiento una o dos veces al día durante al menos 12 semanas, preferiblemente al menos 8 semanas y más preferiblemente durante al menos 2 semanas.

En ciertas realizaciones preferidas, los métodos de la presente invención comprenden la aplicación de al menos dos composiciones o productos que comprenden un extracto de *Bursera simaruba* a la piel. Por ejemplo, los métodos pueden comprender la aplicación de una primera composición que comprende el extracto de *Bursera simaruba* a la piel en la necesidad de mejorar la eficacia de barrera de la piel y humectación, seguido por la aplicación de una segunda composición que comprende el extracto de *Bursera Simaruba* que es diferente de la primera composición, a la piel en necesidad del tratamiento. En ciertas realizaciones preferidas, la primera y segunda composición puede ser seleccionada independientemente entre el grupo que consiste en lociones, productos de limpieza, máscaras, toallitas, cremas, sueros, geles, y similares. En ciertas realizaciones preferidas, al menos una de las composiciones primera y segunda es un producto de limpieza, loción, crema, esencia, o suero, y la otra es una máscara facial o toallita. En ciertas otras realizaciones preferidas, al menos una de las composiciones primera y segunda es un producto de limpieza y la otra es una loción o crema.

Las composiciones de la presente invención pueden ser adecuadas para una variedad de otros usos. Por ejemplo, las composiciones de la presente invención pueden ser útiles para aclarar la piel, limpieza de la piel seca, el tratamiento de la inflamación, incluyendo hiperpigmentación postinflamatoria, para la reducción de tamaño de poro, el tratamiento del acné, para la reducción de la producción de sebo, por mitigación de cicatriz y la reducción de la aparición de las estrías, para reducir la apariencia de la celulitis o la apariencia de piel de naranja. En ciertas otras realizaciones, las composiciones de la presente invención se pueden aplicar simultáneamente o dentro de varias horas de un exfoliante mecánico o físico tal como un tratamiento de microdermoabrasión, o con un exfoliante químico o agente queratolítico tales como el ácido salicílico. En ciertas otras realizaciones, las composiciones de la presente invención se aplican a la mucosa u otro tejido tal como el tejido vaginal, oral, o ocular. En ciertas otras realizaciones, las composiciones de la presente invención se aplican a las heridas leves o de los sitios postquirúrgicos para facilitar la curación, a las picaduras de insectos, hiedra venenosa o condiciones similares de la piel, o en general para mitigar el picor. En ciertas otras realizaciones, las composiciones de la presente invención se aplican para mitigar irritaciones de la piel. La irritación puede ser de orígenes externos causados por los ingredientes de cuidado de la piel y productos cosméticos, tales como la vitamina A y sus derivados, peróxido de benzoilo, ácidos alfa hidroxí y derivados del mismo, ácido salicílico, agentes tensioactivos, extractos de plantas naturales, activos protectores solares, urea y conservantes, etc. la irritación puede ser de otros orígenes externos como el sol, el viento o el afeitado. La irritación también puede ser causada por condiciones de enfermedad inherentes, tales como el acné, la rosácea, la dermatitis atópica y otros estados de enfermedad. En otras realizaciones, las composiciones de la presente invención pueden ser útiles para reducir el enrojecimiento de las encías. Los extractos pueden ser más adecuados para su uso en la reducción de la aparición de telangiectasia o venas de araña, la reducción de la aparición de la rosácea, manchas de la piel, y manchas de la piel. En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención se aplican al cabello, el cuero cabelludo o ambos para mejorar la salud del cabello, la calidad y la fuerza, para promover el crecimiento del cabello o retardar la pérdida de cabello, para prevenir o tratar la caspa, para prevenir o tratar la seborrea, capitis seborreica y para mejorar la salud del cuero cabelludo y la humedad. En otras realizaciones, las composiciones de la presente invención se aplican a la goma de mascar, en la boca, para prevenir o tratar el enrojecimiento de las encías o la irritación, para reducir la periodontitis, para tratar o prevenir la gingivitis, para reducir los síntomas o sensación de boca seca. En aún otras realizaciones, las composiciones de la presente invención se aplican a los ojos para tratar, prevenir o reducir la aparición de color rojo o irritación en el ojo, para prevenir o tratar la conjuntivitis, para mejorar la humedad del ojo, para reducir la sensación de ojo seco. En otras formas de realización, las composiciones de la presente invención se aplican a la mucosa vaginal para prevenir o tratar los signos de irritación o sequedad, pérdida de firmeza.

## EJEMPLOS

Los siguientes métodos de ensayo se usaron en los Ejemplos. Ensayo

### Ensayo 1: Transactivación de PPAR $\delta$

Las muestras de control de HEK293 transfectadas con peroxisoma humana activada por el proliferador delta receptor (hPPAR $\delta$ ) dominio de unión a ligando se prepararon y se recogieron tal como se indica a continuación, pero sin la adición de cualquier extracto. Tras el tratamiento, se midió la transactivación de hPPAR $\delta$ . Las células se lisaron y se midió la luminiscencia de la señal de luciferasa. La potencia de los extractos se determinó comparando el aumento de veces logrado por los extractos contra el control tratado con vehículo.

En concreto, los vectores de dominio plásmido que contiene el dominio de unión humano PPAR $\delta$  de ligando (LBD) fusionado con el dominio de unión a ADN de Gal4 de levadura, y luciferasa de Gal4 fueron suministrados por Janssen Research & Development, LLC. Células HEK293 humanas se cultivaron en DMEM + 10% FBS + 1% de glutamina + 1% de piruvato Na a aproximadamente preconfluencia de 70% en matraces T75. Las células fueron

transfectadas transitoriamente con dos plásmidos (relación 1:1) usando reactivo de Lipofectamina 2000 (Life Technologies, Grand Island, NY) en frasco de T75. El protocolo de transfección de un matraz T75 incluyó el tratamiento de las células con 1) ADN 10ug (5 ug de cada vector) + 1,25 ml de OptiMEM; 2) 25 ul de lipofectamina + 1,25 ml OptiMEM; 3) la incubación durante 5 min; 4) mezclar juntos; 5) la incubación 20 min; y 6) la adición de 10 ml de medio de cultivo sin P / S. Después de la transfección 20-24h, los medios se retiraron y se levantaron y se contaron las células. El tratamiento compuesto se preparó en medio de crecimiento libre de rojo de fenol con concentración final de DMSO 0,1% (vehículo) y después se añadió a placas de 96 pocillos designados. Se añadieron 40.000 células en cada pocillo en 100 ul adicionales de medio de crecimiento adicional libre de rojo fenol. El volumen final de cada reacción fue de 200 ul. Después del tratamiento 20-24h, los medios se retiraron y se mantienen para el ensayo de LDH. 25 ul de tampón de lisis 1xPLB se añadió en cada pocillo y se incubaron durante 10 min con agitación suave. Se añadió 100 ul de tampón de detección de luciferasa (Sistema de ensayo de luciferasa de promega Cat#E1501) se añadió para medir la actividad de luciferasa.

### Ensayo 2: ensayo de transactivación PPAR $\alpha$

La actividad de transactivación hPPAR $\alpha$  se midió mediante el ensayo de luciferasa usando el equipo de ensayo hPPAR $\alpha$  (Cat#IB00111) a partir de las biociencias INDIGO (State College, PA) y las instrucciones del fabricante para el ensayo fueron seguidas. En resumen, los materiales de ensayo se prepararon a la serie de dilución apropiada de agonista de concentración de 2x de referencia (GW590735) y una serie de dilución apropiada de material 2x concentrado de prueba(s) a ensayar en los medios de cribado compuesto (suministrado en el equipo). Se añadió 10 ml de medio de recuperación de células (suministrado en el equipo) de pellets de células congeladas (células hPPAR $\alpha$ ) y descongela en un baño de agua. 100 ul de células hPPAR $\alpha$  y materiales de ensayo preparados se dispensó en cada pocillo de la placa de ensayo de 96 (volumen final fue de 200 ul por pocillo). Después de una incubación durante la noche, los medios de tratamiento se desecharon y 100 ul de reactivo de detección de luciferasa (LDR, suministrado) se añadió por pocillo. La intensidad de la emisión de luz de cada pocillo de muestra se cuantificó usando un luminómetro de placas-lectura (SpectraMax).

### Ensayo 3: La expresión génica

Las muestras se aislaron a partir de queratinocitos humanos primarios y los equivalentes de la piel que habían sido tratados con los extractos disueltos en DMSO o DMSO sin extractos (como control) durante 24 horas usando el equipo Qiagen RNeasy con la digestión de ADNasa I (Cat#79254) (Valencia, CA). La transcripción inversa se realizó usando el equipo de ADNc de alta capacidad (Vida tecnologías de Cat#4368814). 40 a 60ng de muestras de ADNc se utilizaron para la reacción de QPCR. Ensayo de la expresión de genes Taqman se adquirió de Life Technologies (Grand Island, NY). Reacción de QPCR se realizó a través de un amplificador rápido de ABI 7500. Los cebadores de PCR utilizados se presentan en la Tabla 1. Todos los datos de expresión génica se normalizaron por genes de referencia, con polimerasa (ARN) II polipéptido A (POLR2A) y / o la proteína ribosomal, amplio, PO (RPLPO). La expresión génica relativa se calculó por el método de CT comparativo.

**La palmitoiltransferasa de carnitina I (CPT1)** es una enzima mitocondrial, parte de una familia de enzimas llamadas aciltransferasas de carnitina que median el transporte de ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana por ellos de unión a la carnitina para la oxidación de lípidos. Junto con otros genes como ANGPTL4 son objetivo de activación PPAR $\alpha/\delta$ ; en otras palabras, su expresión se incrementa una vez que los receptores PPAR se activan por sus ligandos.

**La involucrina** es una proteína de epidermis humana codificada por el gen *IVL* y contribuye a la formación de envoltura celular que protege corneocitos en la piel. **La transglutaminasa** cataliza la formación de enlaces entre un grupo de amino libre y el grupo de gamma-carboxamida de la glutamina que exhiben alta resistencia a la degradación proteolítica y mejoran la barrera natural de la piel.

**La esfingomielina de fosfodiesterasa 3** es una enzima que en los humanos está codificada por el gen *SMPD3* y está involucrada en la síntesis de ceramida. La ceramida de glucosiltransferasa (**UGCG**) convierte las ceramidas a glucosilceramidas para el transporte. Se requiere elongación de los ácidos grasos de cadena muy larga 4 (**ELOVL4**) para la síntesis de ácidos grasos de cadena muy larga, que son un componente importante de las ceramidas.

**Claudín 17** pertenece a una familia de proteínas que son los componentes más importantes de las uniones estrechas que controlan el flujo de las moléculas en el espacio intercelular entre las células de la epidermis.

### Tabla 1 - cebadores de PCR

Life Technologies (Applied Biosystems)	
Gen de símbolo	Numero de catalogo
ANGPTL4	Hs01101127_m1
CPT1A	Hs00912671_m1
PPARδ	Hs04187066_g1
IVL (involucrina)	Hs00846307_s1
TGM1	Hs01070310_m1
CLDN17	Hs01043467_s1
SMPD3	Hs00920354_m1
GBA	Hs00986836_g1
UGCG	Hs00234293_m1
ELOVL4	Hs00224122_m1
POLR2A	Hs00172187_m1

**Ensayo 4: Secreción de ácido hialurónico (HA)**

Fibroblastos dérmicos humanos se mantuvieron en matraz en medio de crecimiento que consiste en DMEM más suero bovino fetal al 10%, penicilina 50 unidades / ml y 50 mg / ml de estreptomycin. Las células se sembraron a 20.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos. Después de 24 horas de incubación, las células fueron tratadas con los artículos de ensayo disueltos en DMSO o DMSO sin extractos (como control) preparado en DMEM + 2% FBS. Se recogió medio de cultivo a las 48 horas después del tratamiento, y se midió la secreción de HA (ácido hialurónico) utilizando el equipo de ELISA ácido hialurónico (Echelon, cat. #K-1200) siguiendo el protocolo del fabricante. Para evaluar la actividad, la posibilidad colorimétrica se midió a 405 nm y los resultados se expresaron como un cambio sobre los controles no tratados.

**Ensayo 5: inhibición de la enzima hialuronidasa**

La medición de la actividad de inhibición de la hialuronidasa se realizó utilizando un ensayo de Sigma ("ensayo enzimático de hialuronidasa", Revisado: 04/01/96, SSHYAL01) con las siguientes modificaciones. La capacidad de las muestras de ensayo para inhibir la enzima hialuronidasa (EC 3.2.1.35) se realizó en placas de 96 pocillos mediante la mezcla de las muestras (25 ml a diversas concentraciones) con hialuronidasa (Sigma, H3506, 25µl a 20µ/ml), y se incubó a 37 ° C durante 10 minutos. Esta mezcla se combinó con 50 ml de sustrato de HA (Sigma Prod. N°. H-7630, al 0,03%) y se incubó a 37 ° C durante 45 min. A continuación, se añadió 100 ml de un tampón ácido (pH 3,75) a la mezcla y se dejó reposar durante 10 min. La turbidez de la HA no digerido en la mezcla se midió a 540 nm usando un lector de microplacas (Versamax, Molecular Devices, Sunnyvale, CA).

Estimación de la actividad de inhibición de la hialuronidasa:

- La actividad HYAL =  $\frac{\text{Transmitancia (muestra / HA)} - \text{Transmitancia (muestra / HYAL / HA)}}{\text{Transmitancia (muestra / HA)}}$
- HYAL-IA (%) =  $(1 - \text{actividad HYAL}) * 100$

**Ensayo 6: Expresión génica matriz extra-celular**

Los cambios en la transcripción de genes de la matriz extra-celular se midieron por cadena de ensayos de reacción de polimerasa cuantitativa (qPCR). Fibroblastos dérmicos y equivalentes de piel epidérmica se trataron con extractos disueltos en DMSO o con solo DMSO (como control) en los medios de comunicación preparados por 24 horas antes de la extracción de ARNm. El ARNm de los fibroblastos dérmicos humanos primarios y equivalentes de piel epidérmica (MatTak, Epi-FT-200) se aislaron usando el RNeasy Mini Kit (250), (Qiagen Catalog # 74106). El ARNm se transcribe de forma inversa a ADN complementario (ADNc) utilizando SuperScript III First Stand, (Invitrogen Catálogo # 18080-400). El análisis qPCR se realizó mediante Power SYBR Green PCR Master Mix, (Applied Biosystems Catalog #4367659), y se ejecuta en un sistema de 7500 Real Time PCR (Applied Biosystems) usando las siguientes condiciones: 95 ° C durante 15 segundos, 60 ° C durante 1 minuto con 40 ciclos.

Los cebadores de genes de objetivo se enumeran en la Tabla 2 a continuación. La potencia de los compuestos de ensayo se determinó mediante la comparación del cambio de las veces, lograda por los compuestos de ensayo frente al control.

5 **Tabla 2 - Los cebadores para ensayos de PCR**

Gen	Simbol de gen	SABiosciences/QIAGEN Number	Catalog
Colagen VII	COL7A1	PPH01968A	
Elastina	ELN	PPH06895F-200	
Sintasa de hialuronano 2	HAS2	PPH13147A	
Sintasa de hialuronano 3	HAS3	PPH10335E	

20 **Ensayo 7 - Determinación del perfil de ceramida por cromatografía en capa fina de alto rendimiento**

**Extracción de la muestra y condensación**

25 Equivalentes de piel o células  $0.5-1 \times 10^6$  se homogeneizaron con 2 ml de cloroformo: metanol (2:1) y se transfirió a un vial que contiene 1 ml de solución de salina de tampón de fosfato. Homogeneizador se lavó con 2 porciones de 2 ml de cloroformo: metanol (2:1) y los enjuagues se añadieron al vial que contiene el extracto y el PBS. La mezcla se agitó en vórtice y se dejó que las fases se separaran. La fase orgánica se evaporó a sequedad bajo vacío. El residuo de la muestra disuelto en 200uL de cloroformo: metanol (2:1)

30 **Cromatografía en capa fina de alto rendimiento**

El residuo se disolvió en 200uL de cloroformo: metanol (2:1). Veinte microlitros y 40uL de solución de muestra se aplicó sobre la placa de HPTLC (Whatman Partisil) utilizando CAMAG Automatic TLC Sampler 4 y se separó usando el siguiente sistema de desarrollo secuencial: (1) diclorometano: acetato de etilo: acetona (80:16:4), (2) cloroformo:metanol:acetona (76:16:8), y (3) de hexano:cloroformo:ácido acético:acetona:metanol (6:80:0,1:10:4). Las placas se tiñeron con acetato de cobre 3% en ácido fosfórico al 8% y carbonizados a 160 ° C.

**Cuantificación**

40 Las muestras se aplicaron en paralelo para correcciones de posición y se compararon con un extracto preparado de forma similar en blanco (tira de cinta sin exposición a los lípidos de la piel). La cuantificación se realizó en contra de cantidades conocidas de estándar de Ceramida III (Cosmoferm) por densitometría (CAMAG).

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación y la eficacia de los extractos de *Bursera simaruba*.

45 Ejemplo 1: Preparación de extracto de semilla de *Bursera simaruba* polar (E1)

La semilla *Bursera simaruba* se recogió en Florida, EE.UU. La identificación de especies se basa en las características morfológicas utilizando A. Gentry, guía del campo a las familias y géneros de plantas leñosas del Noroeste de América del Sur; Conservación Internacional, Washington DC; pp. 299-302. Aproximadamente 10 g de la semilla madura, cascada se homogeneizó en un mezclador con 10 ml de metanol acuoso al 80%, y la suspensión se mantiene en movimiento constante durante 2 horas. La suspensión resultante se filtró y se secó a baja presión usando un evaporador rotatorio que no exceda de 40 ° C. El material vegetal que queda después de la extracción de los componentes solubles se resuspendió en el medio de extracción y se mantiene en constante movimiento. Después de 24 horas, la suspensión se filtró y se secó a baja presión usando un evaporador rotatorio que no exceda de 40 ° C. La masa seca combinada de la extracción acuosa de metanol al 80% asciende a aproximadamente 340 mg (E1), para un rendimiento del 3,4%.

60 Ejemplo 2: Preparación de extracto de semilla de *Bursera simaruba* no polar (E2)

65 Semilla de *Bursera simaruba* se recogió como se describe en el Ejemplo 1. Aproximadamente 10 g de la semilla madura, cascada se homogeneizó en un mezclador con 10 ml de cloroformo puro, y la suspensión se mantiene en movimiento constante durante 2 horas. La suspensión resultante se filtró y se secó a baja presión usando un evaporador rotatorio que no exceda de 40 ° C. El material vegetal que queda después de la extracción de los componentes solubles se resuspendió en el medio de extracción y se mantiene en constante movimiento. Después de 24 horas, la suspensión se filtró y se secó a baja presión usando un evaporador rotatorio que no exceda de 40 °

C. La materia oleosa sin disolvente combinada de la extracción con cloroformo ascendió a aproximadamente 3 gramos (E2), para un rendimiento del 30%.

Ejemplo 3: Preparación de extractos de corteza de Bursera simaruba polares (E3 y E4)

Corteza de Bursera simaruba se recogió en Florida, EE.UU. Aproximadamente 3 g de la corteza exterior de color rojo, que se pela se molió a un polvo fino y se suspendió en 30 ml de agua de grado reactivo y se mantiene en movimiento constante durante 5 horas. Un segundo lote de 3 gramos de corteza se molió a un polvo fino y se suspendió en 30 ml de metanol de calidad reactivo y se mantiene en movimiento constante durante 5 horas. Las suspensiones resultantes se filtraron y se secaron por separado a baja presión usando un evaporador rotatorio que no exceda de 40 ° C. El material vegetal que queda después de la extracción de los componentes solubles de cada uno se resuspendió en los respectivos medios de extracción y se mantiene en constante movimiento. Después de 24 horas, las suspensiones se filtraron y se secaron a baja presión usando un evaporador rotatorio que no exceda de 40 ° C. La masa seca combinada de la extracción de agua ascendió a aproximadamente 140 mg (E3), para un rendimiento del 4,7% y la masa seca combinada de la extracción con metanol totales de aproximadamente 100 mg (E4), para un rendimiento del 3,3%.

Ejemplo 4

Las muestras de extractos de E1, E2, E3 y E4 se compararon para la transactivación de hPPAR $\delta$  usando el método del Ensayo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Table 3. activación PPAR más de control del vehículo


Artículo  Test  
Concentración  
cambio veces  
Las células no tratadas

Tabla 3. PPAR $\delta$ activación sobre control de vehículo		
Artículo de Prueba	Concentración	Cambio en veces
Células no tratadas		1,0
E1	50 $\mu$ g/mL	8,9
E1	25 $\mu$ g/mL	3,38
E1	5 $\mu$ g/mL	2,27
E1	1 $\mu$ g/mL	1,79
E2	50 $\mu$ g/mL	2,97
E2	25 $\mu$ g/mL	2,78
E2	5 $\mu$ g/mL	2,03
E2	1 $\mu$ g/mL	1,31
E3	50 $\mu$ g/mL	1,0
E4	50 $\mu$ g/mL	1,0

Example 5

Las muestras de extractos de E1, E2, E3 y E4 se compararon para la transactivación de PPAR $\alpha$  utilizando el método de ensayo 2.

Los resultados se muestran en la Tabla 4.

**Tabla 4. PPARa activación sobre control de vehículo**

Artículo de Prueba	Concentración	Cambio en veces
Células no tratadas		1
E1	50 µg/mL	9
E1	25 µg/mL	10,31
E1	5 µg/mL	3,86
E1	1 µg/mL	1,91
E2	50 µg/mL	nt
E2	25 µg/mL	2,48
E2	5 µg/mL	2,64
E2	1 µg/mL	1,33

Los ejemplos 4 y 5 muestran la capacidad de los extractos de semillas de Bursera simaruba (E1 y E2) para aumentar la transactivación tanto de PPARa como de PPARδ. Estos ensayos fueron utilizados como ensayos de selección para los ensayos relacionados de barrera restantes. Los extractos de corteza (E3 y E4) no estaban activos, y por lo tanto no se analizaron más.

Ejemplo 6: La transcripción de genes de síntesis de ceramida, marcadores de diferenciación, y los genes de objetivo de PPAR

Extracto de E1 fue probado para el aumento en la síntesis de ceramida transcripción de genes, marcadores de diferenciación y los genes de objetivo de PPAR de acuerdo con el método de Ensayo 3 descrito anteriormente y los resultados se dan en las Tablas 5-8 a continuación.

**Tabla 5: Resultados de experimentos de PCR utilizando el cultivo de células de queratinocitos humanos que muestra los resultados para PPARδ y genes de objetivo.**

Extracto	Concentración (µg/mL)	ANGPTL4		CPT1A		PPARδ	
		Cambios de veces	Std Dev	Cambios de veces	Std Dev	Cambios de veces	Std Dev
Control		1	0,1	1	0,1	1	0,1
E1	1	6,6	1,6	1,4	0,1	6,9	0,8
E1	5	6,4	0,8	1,6	0,3	9,5	1,2
E1	25	14,2	0,9	2,1	0,2	17,2	1,6

**Table 6: Resultados de experimentos de PCR utilizando el cultivo de células de queratinocitos humanos que muestra los resultados para los marcadores de diferenciación celular**

Extracto	Concentración (µg/mL)	INV		TGM1		PPARδ	
		Cambios de veces	Std Dev	Cambios de veces	Std Dev	Cambios de veces	Std Dev
Control		1	0,2	1	0,1	1	0,1
E1	1	5,8	0,6	3,8	0,9	81,4	18,3
E1	5	7,3	1,3	4,9	2	118,5	19,3
E1	25	9,3	1,4	4,8	1,1	101,9	10,6

**Tabla 7: Resultados de experimentos de PCR utilizando el cultivo de células de queratinocitos humanos que muestra los resultados de genes de síntesis de ceramida**

Extracto	Concentración (µg/mL)	SMPD3		GBA	
		Cambios de veces	Std Dev	Cambios de veces	Std Dev
Control		1	0,2	1	0,1
E1	1	4,5	0,5	6,5	1
E1	5	7,1	2,1	8,3	1,6
E1	25	12,1	3,3	10	0,5

**Table 8: Resultados de experimentos de PCR utilizando equivalentes de piel epidérmica**

Extracto	Concentración (µg/mL)	ANGPTL4	UGCG	Involucrin	ELOVL4	CLDN17
		Cambios de veces	Cambios de veces	Cambios de veces	Cambios de veces	Cambios de veces
Control		1	1	1	1	1
E1	5	1,4	3,9	7,1	2,2	5,1
E1	10	2,7	3,3	4,9	2,8	14,0
E1	20	2,5	3,0	2,0	2,1	9,9

Este ejemplo demuestra la capacidad de los extractos de semillas de *Bursera simaruba* para inducir la expresión de genes de síntesis de ceramida y de la piel relacionados con los genes de diferenciación, que demuestran una capacidad para inducir cambios fisiológicos que afectan positivamente la función de barrera de la piel y se esperaría para mejorar la hidratación de piel y mejorar la apariencia de la piel seca que incluye la reducción de la aparición de escamas de piel.

Ejemplo 7: Determinación de ceramidas en queratinocitos primarios humanos

Extracto E1 se ensayó para determinar los niveles de ceramida utilizando el método de Ensayo 7 descrito anteriormente. Los resultados se dan en la Tabla 9 a continuación.

**Tabla 9: Aumento de los niveles de ceramida**

Extracto	Concentración (µg/mL)	Porcentaje de cambio de control (100%)
E1	25	175,7
E1	25	210,4
E1	25	114,3

10 Ejemplo 8: El ácido hialurónico (HA) Secreción

Los extractos E1, E2 y E4 se ensayaron para la secreción de ácido hialurónico usando el método de Ensayo 4 descrito anteriormente. Los resultados se dan en la Tabla 10 a continuación.

15 Tabla 10: Aumento de la secreción de ácido hialurónico

Extracto	Concentración (µg/mL)	Cambios de veces
Control		1
E1	0,2	1,1
E1	0,5	2,1
E2	5	1,3
E4	5	2, 5

30 Ejemplo 9: Ensayo de actividad de inhibición de la enzima hialuronidasa

Los extractos E1, E3 y E4 se ensayaron para la actividad de inhibición de la enzima hialuronidasa de acuerdo con el método de Ensayo de 5 anteriormente. Los resultados se dan en la Tabla 11 a continuación.

35 **Tabla 11: Inhibición de la enzima hialuronidasa**

Extracto	Concentración (µg/mL)	% inhibición
E1	0,5	54
E3	0,5	98
E4	0,5	95

45 Ejemplo 10: La transcripción de genes de la matriz extra-celular

Extractos E1 y E2 se ensayaron para determinar cambios en la transcripción de los genes de la matriz extra-celular de acuerdo con el método de Ensayo 6 anterior. Los resultados se dan en las Tablas 12 y 13.

50 Tabla 12: Resultados del análisis de PCR de cultivo de células de fibroblastos dérmicos

Extracto	Concentración (µg/mL)	Colagen 7	HAS2
		Cambio de veces	Cambio de veces
Control		1,00	1,00
E1	0,5	1,5	4,5
E2	5	1,1	2,3

65



**Tabla 13: Resultados del análisis de PCR de equivalentes de piel epidérmicas**

Extracto	Concentración (µg/mL)	Col7A1	Elastina	HATS2	HAS3
		<b>Cambio de veces</b>	<b>Cambio de veces</b>	<b>Cambio de veces</b>	<b>Cambio de veces</b>
Control		1,00	1,00	1,00	1,00
E1	5	2,4	0,2	1,0	2,8
E1	10	2,0	0,7	0,7	3,4
E1	20	1,4	1,9	2,3	3,5
E1	50	5,8	12,7	17,0	6,0

Los ejemplos anteriores 8-10 demuestran la capacidad de los extractos de semillas de *Bursera simaruba* (E1 y E2) para inducir la expresión de genes de la matriz extracelular, las enzimas que producen matriz extracelular expresión, y la producción de ácido hialurónico. En conjunto, estos resultados demuestran una capacidad de *Bursera simaruba* extractos de semilla para inducir beneficios biológicos que se esperaría para mejorar la apariencia de las arrugas de la piel, líneas finas, flacidez o la piel laxa y la piel envejecida.

Ejemplo 11: Las composiciones que contienen extracto de *Bursera simaruba*

Una composición de cuidado de la piel según la invención se preparó usando los ingredientes mostrados en la Tabla 14.

**Tabla 14**

Nombre comercial	Nombre INCI	% peso
Agua desionizada	Agua	70,64
Cloruro de sodio	Cloruro de sodio	0,01
Extracto E1		1,00
Petrolato blanco de nieve	Petrolato	4,00
ISOFOL 28	Dodecilhexadecanol	2,50
DOW CORNING Q7-9120 (20 CS)	Dimeticona	1,25
KESSCO IPP	Palmitato isopropil	3,00
VARISOFT TA-100	Cloruro distearildimonio	5,00
Glicerina	Glicerina	12,00
Alcohol de benzina	Alcohol de benzina	0,60

La composición que se muestra en la Tabla 14 se preparó como sigue: se añadió agua a un recipiente de proceso. Se inició la mezcla y se añadió la sal y mezclar hasta que se disuelva. Se aplicó calor y se continuó mezclando hasta que se alcanzó 85 ° C. a continuación, la glicerina se añadió mientras se continuó la mezcla mientras que la temperatura se mantuvo a 85 ° C. Se añadió VARISOFT TA 100, al igual que la vaselina y ISOFOL 28, DC Q7-9120 20 cs., y palmitato de isopropilo. La composición se mezcló a 85 ° C durante otros 10-15 minutos. E1 se añadió a la mezcla. La composición se retiró del calor y continuó la mezcla y se enfrió. A 40 ° C, se añadió alcohol bencílico, c.s. con agua y continuar mezclando y enfriar a 30-35 ° C. La composición se introduce en envases. Una composición para el cuidado de la piel según la invención se preparó usando los ingredientes mostrados en la Tabla 15.

Tabla 15

	Nombre comercial	Nombre INCI	% peso
5	Agua desionizada	Agua	65,55
	Extracto E1		5,00
	Petrolato blanco de nieve	Petrolato	4,00
10	ISOFOL 28	Dodecilhexadecanol	2,50
	DOW CORNING Q7-9120 (20 CS)	Dimeticona	1,25
15	KESSCO IPP	Palmitato isopropil	3,00
	VARISOFT TA-100	Cloruro distearildimonio	5,00
	Glicerina	Glicerina	12,00
20	BHT	BHT	0,10
	Retinol 10S	Soja de Glicerina (semilla de soja) Aceite y retinol	1,00
25	Alcohol de benzina	Alcohol de benzina	0,60

La composición que se muestra en la Tabla 15 se preparó como sigue. Se añadió agua a un recipiente de proceso y la temperatura se ajustó a 85 ° C. Se inició la mezcla y se añadió glicerina y se mezcló hasta que se disolvió. Se añadieron VARISOFT TA-100 y vaselina y el ISOFOL 28, DC Q7-9120 20 cs., y palmitato de isopropilo. La composición se mezcló a 85 ° C durante otros 10-15 minutos. La composición se retiró del calor y el retinol 10S y Extracto de E1 se añadieron a la mezcla y se enfrió. A 40 ° C, se añadió alcohol bencílico, c.s. con agua y continuar mezclando y enfriar a 30-35 ° C. La composición se introduce en envases.

Una composición de cuidado de la piel según la invención se preparó usando los ingredientes mostrados en la Tabla 16.

Tabla 16

	Nombre comercial	Nombre INCI	% peso
40	Agua purificada	Agua desionizada	77,90
	Extracto E1		0,10
45	HYDROLITE 5	Glico pentileno	5,00
	NATRULON OSF	Carthamus tinctorius Oleosome	10,00
	FINSOLV TN	C12-15 benzoato de alquilo	4,00
50	ARISTOFLEX AVC	Amonio aciloildimetil-taurato / copolímero VP	2,00
55	Extracto de Tanacetum parthenium	Crisantemo Parthenium (Matricaria) de hoja/flor/ jugo de tallo	1,00

La composición que se muestra en la Tabla 16 se preparó como sigue. El extracto E1 se pesó y se disolvió en HYDROLITE 5 y se añadió agua desionizada para formar la Fase A. NATRULON OSF y FINSOLV TN se mezclaron para formar la fase B. La fase B se añadió a la fase A muy lentamente bajo mezclado continuo. Se continuó mezclando durante 15 minutos hasta que se formó una emulsión uniforme. ARISTOFLEX se añadió a la emulsión bajo mezclado continuo a alta velocidad para obtener una formulación de espesor, suave y homogénea.

Una composición de cuidado de la piel según la invención se preparó usando los ingredientes mostrados en la Tabla 17.

65

Tabla 17

	Nombre comercial	Nombre INCI	% peso
5	Agua purificada	Agua	66,95
	Extracto E1		1,00
	Carbómero	Ácido poliacrílico reticulado	0,60
10	VERSENE NA	Disodio EDTA	0,20
	Brij 72	Steareth-2	0,75
15	Brij 721	Steareth-21	1,50
	FINSOLV TN	Benzoato de alquilo C12-15	2,00
	Dimeticona	Dow Coming Q7-9120 Fluidos de silicona (20 cst)	5,00
20	Fenonip XB	Fenonip XB	1,00
	LYS' LASTINE	Peucedanum graveolens (activo 10%)	10,00
25	SYMMATRIX	Maltodextrina, Rubus fruticosus (Mora) Extracto de hoja (activo 10%)	10,00
	Glicerina	Glicerina	1,00

30 La composición que se muestra en la Tabla 17 se preparó como sigue. Una fase aceite se preparó añadiendo FINSOLV TN a un vaso de precipitados de vidrio limpio. La agitación se inició y el recipiente se calienta a 55-60 ° C. Cuando la fase de petróleo llegó a 55 ° C o superior, se añadieron Brij 72 y Brij 721. Cuando llegó a la fase de aceite 55-60 ° C, se mantuvo a esa temperatura y se mezcla durante 15 minutos (o hasta que esté uniforme). a continuación, la temperatura se mantuvo a 55-60 ° C con mezcla hasta que además de la fase acuosa. Una fase de agua se preparó por adición de agua a un vaso de precipitados de vidrio limpio. La agitación se inició y el recipiente se calentó a 55-60°C. Disódico EDTA se añadió. A 55-60 ° C, se mezclaron los ingredientes durante 15 minutos o hasta que esté homogéneo. A continuación, la temperatura se mantuvo a 55-60 ° C con la mezcla de fase. La fase oleosa se añadió a la fase de agua con el aumento de la agitación y después se mezcló a alta velocidad durante 10 a 20 min. A 50 ° C o menos, se añadió dimeticona. A 40 ° C o menos, se añadió Phenonip XB. Las fases se mezclan a continuación durante 10 minutos o hasta que esté uniforme. Se añadió hidróxido de sodio (pH objetivo era 5,4). La composición se mezcló a continuación durante 10 minutos o hasta que esté uniforme. A continuación se añadieron LYS'LASTINE y SYMMATRIX. El extracto E1 se pesó y se disolvió en glicerina y se añade a la mezcla. Esto se mezcló hasta uniformidad. Después se añadió agua a QS y la composición se mezcló a continuación durante 10 minutos.

45 Aspectos de la invención:

- 50 Aspecto 1. Una composición para el cuidado de la piel que comprende un extracto de semillas *Bursera simaruba* y un vehículo tópico cosméticamente aceptable.
- Aspecto 2. La composición para el cuidado de la piel del aspecto 1, donde dicho vehículo tópico cosméticamente aceptable comprende un ingrediente tópico seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos, agentes quelantes, emolientes, humectantes, acondicionadores, conservantes, opacificantes, fragancias y combinaciones de los mismos.
- 55 Aspecto 3. La composición para el cuidado de la piel del aspecto 1, en la que dicho vehículo tópico cosméticamente aceptable es una emulsión.
- Aspecto 4. La composición para el cuidado de la piel del aspecto 1, en la que dicho extracto de semillas de *Bursera simaruba* se extrae utilizando un disolvente seleccionado del grupo que consiste en alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, glicoles C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, de dióxido de carbono líquido, hidrocarburos C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, agua, y combinaciones de los mismos.
- 60 Aspecto 5. La composición para el cuidado de la piel de aspecto 4, en la que el disolvente se selecciona del grupo que consiste en agua, etanol, metanol, dióxido de carbono líquido y combinaciones de los mismos.
- Aspecto 6. La composición para el cuidado de la piel de aspecto 1, que comprende hasta aproximadamente 20% en peso de dicho extracto de semillas de *Bursera simaruba*.
- 65 Aspecto 7. La composición de cuidado de la piel del aspecto 1 que comprende de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5% de dicho extracto de semillas de *Bursera simaruba*.
- Aspecto 8. La composición de cuidado de la piel del aspecto 1 en forma de una solución, suspensión,

loción, crema, suero, gel, barra, aerosol, pomada, de lavado líquido, pastilla de jabón, champú, acondicionador para el cabello, pasta, espuma, polvo, mousse, crema de afeitarse, de hidrogel, o producto formador de lámina.

5 Aspecto 9. La composición de cuidado de la piel del aspecto 1, que comprende además un agente humectante de la piel.

Aspecto 10. La composición para el cuidado de la piel del aspecto 1, que comprende además un agente anti-envejecimiento.

10 Aspecto 11. Un método para mejorar la función de barrera e hidratación de la piel, que comprende la aplicación tópica a la piel en necesidad de mejorar la función de barrera de la piel y humectación una composición que comprende un extracto de semillas de *Bursera simaruba* y un vehículo tópico cosméticamente aceptable.

15 Aspecto 12. Un método para mejorar una señal de envejecimiento de la piel, que comprende la aplicación tópica a la piel en necesidad de tratamiento de signos de envejecimiento de la piel de una composición que comprende un extracto de semillas de *Bursera simaruba* y un vehículo tópico cosméticamente aceptable.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**Reivindicaciones**

- 5 1. Una composición para el cuidado de la piel que comprende un extracto de semillas de Bursera simaruba y un portador tópico cosméticamente aceptable.
- 10 2. La composición para el cuidado de la piel de la reivindicación 1, en la que dicho vehículo tópico cosméticamente aceptable comprende un ingrediente tópico seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos, agentes quelantes, emolientes, humectantes, acondicionadores, conservantes, opacificantes, fragancias y combinaciones de los mismos.
- 15 3. La composición para el cuidado de la piel de la reivindicación 1, en la que dicho vehículo tópico cosméticamente aceptable es una emulsión.
- 20 4. La composición para el cuidado de la piel de cualquier reivindicación precedente, en el que dicho extracto de semillas de Bursera simaruba se extrae con un disolvente seleccionado del grupo que consiste en alcoholes C1-C8, glicoles C1-C8, dióxido de carbono líquido, hidrocarburos C5-C8, agua, y sus combinaciones.
- 25 5. La composición para el cuidado de la piel de la reivindicación 4, en la que el disolvente se selecciona del grupo que consiste en agua, etanol, metanol, dióxido de carbono líquido y combinaciones de los mismos.
- 30 6. La composición para el cuidado de la piel de cualquier reivindicación precedente que comprende hasta aproximadamente 20% en peso de dicho extracto de semillas de Bursera simaruba.
- 35 7. La composición para el cuidado de la piel de la reivindicación 6 que comprende de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5% de dicho extracto de semillas de Bursera simaruba.
- 40 8. La composición para el cuidado de la piel de cualquier reivindicación precedente en la forma de una solución, suspensión, loción, crema, suero, gel, pegamento, aerosol, pomada, gel líquido, pastilla de jabón, champú, acondicionador para el cabello, pasta, espuma, polvo, espuma, crema de afeitar, hidrogel, o producto formador de lámina.
- 45 9. La composición para el cuidado de la piel de cualquier reivindicación precedente que comprende además un agente humectante de la piel.
- 50 10. La composición para el cuidado de la piel de cualquier reivindicación precedente, que comprende además un agente anti-envejecimiento.
- 55 11. Un método para mejorar la función de barrera e hidratación de la piel, que comprende la aplicación tópica a la piel en la necesidad de mejorar la función de barrera de la piel y humectación una composición que comprende un extracto de semillas de Bursera simaruba y un vehículo tópico cosméticamente aceptable.
- 60 12. Un método para mejorar una señal de envejecimiento de la piel, que comprende la aplicación tópica a la piel en necesidad de tratamiento de signos de envejecimiento de la piel de una composición que comprende un extracto de semillas de Bursera simaruba y un vehículo tópico cosméticamente aceptable.
- 65 13. El método de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, donde la composición es de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.