

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 920**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 8/97</b>	(2007.01)
<b>C12Q 1/68</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/49</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/44</b>	(2006.01)
<b>A61Q 19/08</b>	(2006.01)
<b>A61Q 19/00</b>	(2006.01)
<b>A61Q 19/02</b>	(2006.01)
<b>A61Q 19/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 36/00</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.12.2012 PCT/US2012/068874**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2013 WO13090228**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2012 E 12857747 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2017 EP 2790666**

54 Título: **Extractos de Maesa japonica y métodos de uso**

30 Prioridad:

**13.12.2011 US 201113324150**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.10.2017**

73 Titular/es:

**AVON PRODUCTS, INC. (100.0%)  
777 Third Avenue  
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**CHEN, YING;  
ZHENG, QIAN;  
LYGA, JOHN W.;  
SANTHANAM, UMA;  
WYBORSKI, RUSSELL;  
THORN LEESON, DANIEL y  
KHUSIAL, PERMANAN RAAJ**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 639 920 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).

**DESCRIPCIÓN**

Extractos de *Maesa japonica* y métodos de uso

**SOLICITUDES RELACIONADAS**

5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Nro. de serie 13/324.150, presentada el 13 de diciembre de 2011 y la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Nro. de serie 13/710.585, titulada "Extractos de *Maesa japonica* y métodos de uso", presentada el 11 de diciembre de 2012, nombrando a Siming Chen como primer inventor. Esta solicitud además se presenta de manera concurrente con la Solicitud PCT Nro. de serie PCT/US12/68858, titulada "Extractos de *Serissa japonica* y métodos de uso", presentada el 11 de diciembre de 2012, nombrando a Qian Zheng como primer inventor; y con la Solicitud PCT Nro. de serie PCT/US12/68866, titulada "Extractos de *Stephanotis jasminoides* y métodos de uso" presentada el 11 de diciembre de 201, nombrando a Permanan Raaj Khusial como primer inventor; y reivindica sus prioridades. La totalidad de cada una de las solicitudes mencionadas anteriormente se incorpora en la presente solicitud por referencia en su totalidad, para todos los propósitos.

**CAMPO DE LA INVENCION**

15 La presente invención se refiere generalmente a composiciones cosméticas que incorporan extractos de *Maesa japonica* y a su uso para reducir líneas finas y arrugas, para mejorar el tono de la piel y aclarar decoloraciones de la piel y mejorar la apariencia general de la piel, mediante el aumento del espesor de la epidermis, la reducción de la producción de melanina y/o la estimulación de la producción de colágeno y/o ácido hialurónico.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

20 Los consumidores presentan creciente interés en cosméticos que traten, mitiguen o demoren los signos del envejecimiento o de la piel envejecida. Los signos del envejecimiento o de la piel envejecida se manifiestan en líneas y arrugas, debilitamientos, opacidad, decoloración, tono desperejo, y/o textura áspera. Además, la piel envejecida carece de fuerza y elasticidad, y por lo tanto, es frágil. La industria cosmética se encuentra en una búsqueda activa de productos que puedan usarse para reducir los signos del envejecimiento o de la piel envejecida (compuestos antienvjecimiento), y de ese modo, proporcionar beneficios contra las arrugas, de rejuvenecimiento y aclaramiento de la piel.

La piel humana está ampliamente dividida en dos capas: la epidermis superficial, que proporciona una barrera anatómica a elementos extraños, y mantiene el entorno interno del cuerpo; y la dermis subyacente, que provee soporte nutricional y estructural a la epidermis. La epidermis consiste principalmente en queratinocitos, y está compuesta por varias subcapas (desde la más interna hasta la más externa): la capa basal, la capa espinosa, la capa granulosa y la capa córnea. Los queratinocitos, generados por la mitosis de células madre queratinocíticas, se originan en la capa basal, y luego, ascienden a través de las capas. A medida que estas células se mueven hacia la superficie de la piel, son sometidas a la diferenciación gradual, de modo de tornarse anucleadas, aplanadas y altamente queratinizadas. Durante este proceso, los queratinocitos se tornan altamente organizados. Forman desmosomas, uniones celulares, entre sí y, a través de la excreción de proteínas y lípidos de queratina, forman una matriz extracelular que fortalece la piel. Finalmente, los queratinocitos mueren y forman la capa córnea. En la piel sana, los queratinocitos se desprenden y reemplazan continuamente cada 30 días.

Si bien los queratinocitos se encuentran dentro de la capa basal, adquieren melanina, un pigmento absorbente de luz ultravioleta negra, de los melanocitos. Los melanocitos producen melanina dentro de los orgánulos conocidos como melanosomas, y luego, transfieren los melanosomas que contienen melanina a queratinocitos vecinos por medio de sus dendritas. Dentro de cada queratinocito, los melanosomas forman una capa de melanina que es retenida dentro del queratinocito hasta que el queratinocito es desprendido de la piel. La capa de melanina reduce el daño al ADN inducido por la luz ultravioleta, a la epidermis humana y las células y los tejidos subyacentes. La melanina proporciona a la piel su color, y en consecuencia, la intensidad del color de la piel está directamente relacionada con el número, el tamaño, el contenido de melanina, el índice al cual se forman los melanosomas que contienen melanina, el índice al cual son transferidos los melanosomas que contienen melanina a los queratinocitos, y el índice al cual se degrada la melanina dentro de los queratinocitos. Para un antecedente más detallado sobre la melanina, ver la referencia de G. Costin y V. Hearing, "Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress", *The FASEB Journal Vol. 21*, pp. 976–994, abril 2007, cuya revelación se incorpora en la presente solicitud por referencia en su totalidad.

El ácido hialurónico (HA, según su sigla en inglés), un aminoglicano de tipo gel, también cumple un importante rol en la epidermis normal. El HA es una parte integral de la matriz extracelular de los queratinocitos basales, a fin de mantener el espacio extracelular y proporcionar una estructura abierta e hidratada para el pasaje de nutrientes. El HA además actúa como un barrador de radicales libres, de modo de contribuir a la protección de la epidermis contra la radiación solar. El HA también puede actuar como un modulador de la proliferación y migración de los queratinocitos.

La dermis es la capa subyacente de la piel, ubicada entre la epidermis y el tejido subcutáneo. Debido a que la epidermis carece de vasos sanguíneos, las células de la epidermis dependen de los vasos sanguíneos en la dermis para sus nutrientes y oxígeno. La unión dérmica-epidérmica (DEJ, según su sigla en inglés) es una estructura especializada que mantiene el contacto cercano entre la lámina densa, una capa de matriz extracelular sobre la cual se asienta el epitelio, y el tejido conectivo subyacente de la dermis. La DEJ está compuesta, principalmente, por colágeno y elastina, y se estructura como proyecciones de tipo dedo entrecruzadas desde las capas epidérmica y dérmica denominadas crestas de Rete. Las crestas de Rete aumentan el área de superficie de la epidermis expuesta a la dermis en la DEJ, de manera que la transferencia de nutrientes y oxígeno necesarios es más eficiente, y las dos capas de la piel forman un enlace fuerte que resiste las tensiones mecánicas (división). Además, la dermis es la más gruesa de las capas de la piel, y comprende la matriz extracelular de la piel, que es mantenida por las células fibroblastos. Los fibroblastos mantienen la integridad estructural de los tejidos conectivos mediante la secreción continua de precursores de la matriz extracelular. El principal componente estructural de la dermis es una proteína denominada colágeno. Las agrupaciones de moléculas de colágeno se apiñan entre sí a través de la dermis, de manera de representar tres cuartas partes del peso seco de la piel. El colágeno tiene gran resistencia a la tracción; junto con la queratina blanda, es responsable de la resistencia y elasticidad de la piel. Para un antecedente más detallado sobre el colágeno, ver la referencia de Lodish, *et al. Molecular Cell Biology*, W. H. FREEMAN, New York, NY 4.<sup>a</sup> edición, 2000, cuyas revelaciones se incorporan en esta solicitud por referencia, en su totalidad.

Los estudios histológicos de la piel muestran que, a medida que se produce el envejecimiento, la piel sufre cambios estructurales, funcionales y metabólicos, que corren en paralelo con el envejecimiento y los cambios degenerativos en otros órganos del cuerpo. Si bien el envejecimiento cronológico y/u hormonal juega un rol significativo en el envejecimiento de la piel, las tensiones ambientales, como la exposición solar, pueden iniciar y/o acelerar el envejecimiento de la piel, debido, en parte, al daño oxidativo por la sobreexposición a la luz solar ultravioleta (UV). En el envejecimiento de la piel o la piel envejecida, puede llevar más tiempo el reabastecimiento de las células, estas pueden ser menos numerosas, y/o pueden descomponerse más rápidamente. En particular, a medida que se produce el envejecimiento, se reduce la producción de colágeno, si bien se acelera la degradación, debido a una sobreproducción de colagenasa, es decir, una proteasa que descompone el colágeno. La deficiencia de colágeno resultante puede conducir a la reducción de la resistencia y elasticidad de la piel. Además, dado que el colágeno es un importante componente de la DEJ, la DEJ se aplanan con el envejecimiento, de modo que la piel es más frágil y tiene más probabilidades de dividirse. A medida que la DEJ se aplanan, la cantidad de nutrientes/oxígeno transferida a la epidermis a través de la DEJ se reduce, debido a que el área de superficie en contacto con la epidermis se encoge. La reducción de HA dentro de la matriz extracelular epidérmica reduce la capacidad de la epidermis para transferir los nutrientes y oxígeno disponibles a sus células. Este transporte ineficiente de nutrientes y oxígeno afecta los queratinocitos y melanocitos de la epidermis. El índice de renovación de los queratinocitos se reduce, y en consecuencia, la capa córnea pierde su capacidad para retener humedad, y la piel se deshidrata. Además, los melanocitos se tornan menos numerosos, y los melanocitos restantes pueden producir una cantidad mayor de melanina, de manera de conducir a la decoloración o hiperpigmentación de la piel, y/o a lentigos solares, o “manchas de la edad”. En la superficie de la piel, la piel envejecida o en envejecimiento puede exhibir líneas y arrugas, debilitamientos, opacidad, decoloración, tono desparejo, textura áspera y características similares. Asimismo, la piel envejecida o en envejecimiento exhibe menos resistencia y flexibilidad, y es más frágil. Estos signos de envejecimiento pueden ser exacerbados por medicaciones comunes, tales como aquellas prescritas para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, es decir, levodopa, o de la menopausia, es decir, terapias hormonales.

Un producto bien conocido utilizado para el cuidado de la piel contra el envejecimiento es el retinol, que ha probado ser eficaz en la disminución de los signos visuales del envejecimiento en la piel facial. El retinol posee efectos negativos, que incluyen, la tendencia a causar irritación de la piel, o la tendencia a descomponerse cuando se expone a oxígeno o a la luz UV, de modo de alterar su eficacia.

La *Maesa japonica*, también conocida como *du jing shan* o *izo-senryo*, es una planta multiperenne nativa del sur de China, Vietnam y Japón. La planta tiene hojas que son papiráceas duras, o casi coriáceas; elípticas, lanceoladas elípticas estrechas, o aovadas oblongas; miden 6 a 9 cm de longitud y 3 a 5 cm de ancho; ápice acuminado, arqueado o muticoso; base redondeada u obtusa; casi cuneada; casi entera o serrada sobre la parte superior; venas laterales de 5 a 8 pares; con un pecíolo de 5 a 15 mm de longitud. Las flores son axilarmente racimosas o en panículas; usualmente solitarias, a veces, agregadas; las flores tienen 3 a 5 mm de longitud; bractéola nefroide, con franjas de tipo glándula sobresalientes; cáliz, imbricado, aovado a orbicular; corola mitriforme, blanca, 3 a 4 mm de longitud, con formas de tipo glándula y un amplio lóbulo aovado. Las hojas de *Maesa japonica* se han empleado en la medicina china tradicional para curar sarna.

Permanece la necesidad de buscar composiciones cosméticas que se dirijan a los signos del envejecimiento, en particular, la aparición de arrugas, líneas y áreas decoloradas. Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar nuevas composiciones y métodos para el tratamiento, el alivio, y/o la prevención de los signos del envejecimiento de la piel o de la piel envejecida. Es un objeto adicional de la invención mejorar la apariencia general del envejecimiento de la piel o de la piel envejecida.

La descripción precedente se presenta solo a fin de proporcionar una mejor comprensión de la naturaleza de los problemas que se encuentran en la técnica, y no debe interpretarse de ningún modo como un admisión de técnica

anterior, ni la cita de cualquier referencia en esta solicitud debe interpretarse como una admisión de que dicha referencia constituye "técnica anterior" a la presente solicitud.

### SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

5 De acuerdo con los objetivos mencionados y con otros objetivos, se ha hallado que los extractos de *Maesa japonica* son reguladores de la síntesis de colágeno, ácido hialurónico y melanina dentro del organismo, y en consecuencia, son agentes beneficiosos contra los signos del envejecimiento y la decoloración de la piel.

10 La presente invención se refiere generalmente a un método para mejorar la apariencia estética de una piel en envejecimiento que lo necesita, mediante la aplicación tópica a la piel, de una composición en un vehículo cosméticamente aceptable que comprende un extracto de *Maesa japonica* en una cantidad eficaz para impartir un mejoramiento en la apariencia estética de la piel. En una forma de realización, la piel es piel sensible. En una forma de realización adicional de la invención, la composición se aplica tópicamente a la piel por lo menos una vez por día, durante por lo menos una semana.

15 En ciertas formas de realización, el envejecimiento puede deberse a efectos cronológicos, hormonales, o ambientales. En formas de realización adicionales, el mejoramiento en la apariencia estética se selecciona del grupo que consiste en: (a) el tratamiento, la reducción y/o la prevención de líneas finas o arrugas; (b) la reducción del tamaño de poro de la piel; (c) el mejoramiento en el grosor, el cuerpo y/o la tensión de la piel; (d) el mejoramiento en la flexibilidad y/o la suavidad de la piel; (e) el mejoramiento en el tono, el brillo y/o la claridad de la piel; (f) el mejoramiento en la producción de procolágeno y/o colágeno; (g) el mejoramiento en el mantenimiento y la remodelación de la elastina; (h) el mejoramiento en la textura de la piel y/o la promoción de la retexturización; (i) el mejoramiento en la reparación y/o función de la barrera de la piel; (j) el mejoramiento en la apariencia de los contornos de la piel; (k) la restauración del brillo y/o la luminosidad de la piel; (l) el reabastecimiento de nutrientes y/o constituyentes esenciales de la piel; (m) el mejoramiento de la apariencia de la piel disminuido por el envejecimiento y/o la menopausia; (n) el mejoramiento de la humectación y/o hidratación de la piel; (o) el aumento en la prevención y/o prevención de la pérdida de elasticidad y/o en la resiliencia de la piel; (p) el tratamiento, la reducción y/o la prevención del debilitamiento de la piel; (q) el tratamiento, la reducción y/o la prevención de la decoloración de la piel; y (r) cualquier combinación de los anteriores. En otras formas de realización de la presente invención, el perfeccionamiento de la piel puede deberse a un aumento en la síntesis de colágeno, un aumento en la síntesis de ácido hialurónico, un aumento del espesor de la epidermis, una reducción en la síntesis de melanina; o cualquier combinación de los anteriores.

30 En aún otra forma de realización de la invención, el extracto puede presentarse en una cantidad de alrededor de 0,0001% en peso a alrededor de 90% en peso, sobre la base del peso total de la composición, y en una forma de realización adicional, puede presentarse en una cantidad de alrededor de 0,01% en peso a alrededor de 10% en peso, del peso total de la composición. En ciertas formas de realización, el extracto de planta *Maesa japonica* puede derivar de las flores de la planta *Maesa japonica*.

35 Otra forma de realización de la presente invención se dirige a un método para mejorar la función de barrera y la viabilidad de la piel, mediante la aplicación tópica a la piel, de una composición en un vehículo cosméticamente aceptable que comprende un extracto de *Maesa japonica* en una cantidad eficaz para aumentar la síntesis de colágeno, para aumentar la síntesis de ácido hialurónico, para aumentar el espesor epidérmico, reducir la síntesis de melanina, o cualquier combinación de los anteriores. En una cierta forma de realización de este método, el extracto deriva de las flores de *Maesa japonica*. En formas de realización adicionales del método, el extracto de planta se presenta en una cantidad de alrededor de 0,0001% en peso a alrededor de 90% en peso sobre la base del peso total de la composición, y aun en otras formas de realización, el extracto de planta se presenta en una cantidad de alrededor de 0,01% en peso a alrededor de 10% en peso, sobre la base del peso total de la composición.

45 Una forma de realización adicional del presente método se dirige al tratamiento de arrugas, líneas finas o el debilitamiento en la piel, mediante la aplicación tópica a la piel, de una composición en un vehículo cosméticamente aceptable que comprende un extracto de *Maesa japonica* en una cantidad eficaz para el tratamiento de la piel que lo necesita.

50 Un método para aclarar la piel que lo necesita es otra forma de realización de la presente invención. El método involucra la aplicación tópica a la piel que necesita aclaramiento, de una composición en un vehículo cosméticamente aceptable que comprende un extracto de *Maesa japonica* en una cantidad eficaz para lograr un beneficio de aclaramiento. En formas de realización adicionales de este método, el extracto de planta se presenta en una cantidad de alrededor de 0,01% en peso a alrededor de 10% en peso, sobre la base del peso total de la composición.

55 En ciertas formas de realización, el beneficio de aclaramiento puede seleccionarse del grupo que consiste en: (a) el blanqueamiento de vello/cabello, piel, labios y/o uñas hiperpigmentados; (b) la reducción de manchas de la edad; (c) el emparejamiento o la optimización de la decoloración de la piel; (d) el mejoramiento de la apariencia de ojeras debajo de los ojos; (e) el tratamiento de melasma, cloasma, pecas, cicatrices posquemaduras e hiperpigmentación posheridas; (f) la decoloración de vello/cabello en el cuero cabelludo, las piernas, el rostro y otras áreas donde se

desean la decoloración y la reducción de color; (g) el blanqueamiento de manchas en uñas; y (h) sus combinaciones. El beneficio de aclaramiento puede deberse a una reducción en la síntesis de melanina, y en ciertas formas de realización, la reducción de la síntesis de melanina puede ser de alrededor de 20–100%, y en formas de realización adicionales, puede ser de alrededor del 40–100%.

- 5 Una forma de realización adicional se refiere a un método de tratamiento de la piel mediante la aplicación tópica a un área de la piel que lo necesita, de una cantidad eficaz de un extracto de *Maesa japonica* que modula un biomarcador de la piel, donde la capacidad del extracto de *Maesa japonica* para modular un biomarcador de la piel se ha determinado por un ensayo que mide la cantidad de cambio en un biomarcador de la piel seleccionado del grupo que comprende el engrosamiento de la epidermis; total de proteína de unión de ácido hialurónico, colágeno y procolágeno en células de la piel y/o precursores de la prediferenciación de células de la piel que se han puesto en contacto con el extracto de *Maesa japonica*.

Estos y otros aspectos de la presente invención serán mejor comprendidos por referencia a la siguiente descripción detallada y a las figuras adjuntas.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 15 La FIG. 1 es un perfil de HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento) de un extracto de *Maesa japonica*.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

- En la presente solicitud, se revelan las formas de realización detalladas de la presente invención; sin embargo, debe entenderse que las formas de realización reveladas son meramente ilustrativas de la invención, que puede realizarse de diversas formas. Además, cada uno de los ejemplos que se proporcionan en relación con las diversas formas de realización de la invención tienen el propósito de ser ilustrativos, y no restrictivos. Asimismo, las figuras no se presentan necesariamente en escala, y algunos rasgos pueden estar exagerados a fin de mostrar detalles de los componentes de una forma de realización. Además, cualquier medición, especificación y similares expuestos en las figuras tienen el objetivo de ser ilustrativos, y no restrictivos. Por lo tanto, los detalles específicos estructurales y funcionales revelados en esta solicitud no deben ser interpretados como limitaciones, sino meramente como una base representativa para instruir al experto en la técnica acerca del empleo de diversas maneras de la presente invención.

- La exitosa restauración de la piel joven debe dirigirse a una diversidad de cuestiones claves, que incluyen: la vitalidad de los fibroblastos y queratinocitos, la adhesión de célula a célula en la epidermis y la dermis, la nutrición celular a la epidermis, el anclaje de célula a célula y la adhesión entre queratinocitos, la comunicación entre la dermis y la epidermis, la sobreproducción de colagenasa, el reemplazo de colágeno y las propiedades mecánicas de la piel. La presente invención se dirige a estas cuestiones claves a través del uso de las composiciones cosméticas que incorporan extractos de *Maesa japonica*. En particular, las composiciones de la presente invención pueden usarse para reducir líneas finas y arrugas, mejorar el tono de la piel y reducir la decoloración, y mejorar la apariencia general de la piel. Los extractos de *Maesa japonica* pueden aumentar el espesor epidérmico, reducir la síntesis de melanina, estimular la síntesis de colágeno, estimular la síntesis de ácido hialurónico, y/o facilitar cualquier combinación de los anteriores.

La presente invención provee composiciones para la aplicación tópica que comprenden una cantidad eficaz de un extracto de *Maesa japonica* para tratar, revertir, aliviar y/o prevenir los signos del daño de la piel o del envejecimiento de la piel. Dichos beneficios incluyen, sin limitación, los siguientes:

- 40 (a) el tratamiento, la reducción y/o la prevención de líneas finas o arrugas;
- (b) la reducción del tamaño de poro de la piel;
- (c) el mejoramiento en el grosor, el cuerpo y/o la tensión de la piel;
- (d) el mejoramiento en la flexibilidad y/o la suavidad de la piel;
- (e) el mejoramiento en el tono, el brillo y/o la claridad de la piel;
- 45 (f) el mejoramiento en la producción de procolágeno y/o colágeno;
- (g) el mejoramiento en el mantenimiento y la remodelación de la elastina;
- (h) el mejoramiento en la textura de la piel y/o la promoción de la retexturización;
- (i) el mejoramiento en la reparación y/o función de la barrera de la piel;
- (j) el mejoramiento en la apariencia de los contornos de la piel;
- 50 (k) la restauración del brillo y/o la luminosidad de la piel;

- (l) el reabastecimiento de nutrientes y/o constituyentes esenciales de la piel;
- (m) el mejoramiento de la apariencia de la piel disminuido por el envejecimiento y/o la menopausia;
- (n) el mejoramiento de la humectación y/o hidratación de la piel;
- (o) el aumento en la prevención y/o prevención de la pérdida de elasticidad y/o en la resiliencia de la piel;
- 5 (p) el tratamiento, la reducción y/o la prevención del debilitamiento de la piel; y/o
- (q) el tratamiento, la reducción y/o la prevención de la decoloración de la piel.

En la práctica, las composiciones de la invención se aplican a la piel que necesita el tratamiento. Esto es, la piel que sufre de una deficiencia o pérdida en cualquiera de los atributos mencionados anteriormente o que se beneficia de otro modo del mejoramiento en cualquiera de los atributos de la piel mencionados con anterioridad.

- 10 En otra forma de realización, las composiciones que incorporan extractos de *Maesa japonica* se usan para aclarar el cabello/vello, la piel, los labios y/o las uñas, es decir, reducir la pigmentación, de manera de lograr los siguientes beneficios:
  - (a) el blanqueamiento de vello/cabello, piel, labios y/o uñas hiperpigmentados;
  - (b) la reducción de manchas de la edad;
  - 15 (c) el emparejamiento o la optimización de la decoloración de la piel;
  - (d) el mejoramiento de la apariencia de ojeras debajo de los ojos;
  - (e) el tratamiento de melasma, cloasma, pecas, cicatrices posquemaduras e hiperpigmentación posheridas;
  - (f) la decoloración de vello/cabello en el cuero cabelludo, las piernas, el rostro y otras áreas donde se desean la decoloración y la reducción de color; y/o
  - 20 (e) el blanqueamiento de manchas en uñas.

En una forma de realización, la composición se propone para el uso como un tratamiento no terapéutico. En otra forma de realización, la composición es un artículo propuesto para ser frotado, vertido, salpicado o pulverizado, introducido o de otro modo aplicado al cuerpo humano, para la limpieza, el embellecimiento, el favorecimiento de la atracción, o la alteración de la apariencia, de acuerdo con la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de los Estados Unidos, artículo 201(i) (US FD&C Act, sec. 201(i)).

En la práctica, las composiciones de la invención se aplican a la piel que necesita tratamiento. Esto es, la piel que sufre de una deficiencia o pérdida en cualquiera de los atributos mencionados anteriormente, o que se beneficia de otro modo con el mejoramiento en cualquiera de los atributos de la piel mencionados con anterioridad.

30 Todos los términos empleados en esta solicitud tienen el propósito de tener su significado común, a menos que se proporcione lo contrario.

El término "cantidad activa" se refiere a la cantidad de extracto de *Maesa japonica* en ausencia de diluyente, solvente, portador, relleno o cualquier otro ingrediente. Una "cantidad eficaz" para proporcionar un beneficio particular contra el envejecimiento en la piel se refiere a la "cantidad activa" de extracto necesaria para proporcionar un mejoramiento clínicamente mensurable en la manifestación particular del envejecimiento, es decir, un rasgo indeseado asociado con el envejecimiento, cuando se aplica o administra durante un tiempo suficiente para proporcionar un mejoramiento clínicamente mensurable en la manifestación particular del envejecimiento.

35 De acuerdo con esta solicitud, el término "una persona que lo necesita" se refiere a un individuo con una afección de la piel indeseada, un rasgo indeseado, debido al envejecimiento, por ejemplo, líneas y arrugas, debilitamiento, opacidad, decoloración, tono despereado, textura áspera, etc., o un individuo que elige disminuir los efectos del envejecimiento en ausencia de una afección de la piel indeseada y advertible, es decir, como una medida preventiva o profiláctica.

40 De acuerdo con esta solicitud, el término "que consiste esencialmente en" tiene la intención de limitar la invención a los materiales o las etapas especificados, y a aquellos que no afectan materialmente las características básicas y novedosas de la invención reivindicada, conforme a la comprensión a partir de una lectura de esta memoria descriptiva.

45 El término "cosméticamente aceptable" significa que un componente particular es generalmente considerado seguro y no tóxico en los niveles empleados.

De acuerdo con esta solicitud, el término “decoloración” incluye la pigmentación aislada y la pigmentación moteada. La pigmentación aislada comprende áreas uniformes distintivas de pigmento más oscuro, y puede aparecer como pecas o manchas marrones sobre la piel, y puede incluir lentigo solar, puntos oscurecidos en la piel causados por el envejecimiento y el sol, también conocidos como "manchas hepáticas", "pecas seniles" o "manchas de la edad" o efélide, o pecas. La pigmentación moteada comprende manchas oscuras que tienen un tamaño y una forma más grande y más irregular que la pigmentación aislada, y puede incluir afecciones tales como cloasma, melasma, decoloraciones de la piel causadas por hormonas, es decir, como consecuencia del embarazo, pastillas anticonceptivas o terapia de reemplazo estrogénico. La decoloración puede ser consecuencia de factores externos que incluyen, sin limitación, UV-R, el bronceado y el fotoenvejecimiento, fármacos, y/o productos químicos, o factores internos, que incluyen, sin limitación, la genética, las influencias hormonales y/o la inflamación. En ciertas formas de realización de la presente invención, la decoloración puede excluir la hiperpigmentación debida a la inflamación resultante del acné o la dermatitis.

La elasticidad de la piel se refiere a la flexibilidad y resiliencia de la capacidad de la piel para recuperar su tamaño y forma originales luego de la deformación. La elasticidad de la piel puede evaluarse por medio de una prueba de pellizco que o bien puede causar la deformación por estiramiento o compresión de la piel.

De acuerdo con esta solicitud, el término “aceite esencial” se refiere a la fracción etérea volátil obtenida de una planta o parte de una planta por medio de un proceso de separación física tal como la destilación o la separación cromatográfica. Los aceites esenciales típicamente son terpenoides, y con frecuencia, comprenden monoterpenos y tienen el aroma y el sabor de la planta de la cual fueron extraídos.

El término "aclaramiento" en la presente solicitud tiene la intención de referirse a cualquier reducción detectable en el color o la pigmentación de la piel, del vello/cabello, los labios, y/o las uñas, por ejemplo, una reducción visible a simple vista, que se produce luego del contacto de la piel de un individuo con un régimen de tratamiento que comprende un extracto de *Maesa japonica*. A modo de ejemplo, puede referirse al emparejamiento o la optimización de la decoloración de la piel, es decir, el blanqueamiento de manchas de la edad, pecas, etc., a fin de reducir o eliminar la diferencia de color entre la decoloración y la piel circundante; y/o un aclaramiento general del color de piel o la pigmentación normal del individuo, es decir, el aclaramiento de la piel. Los términos reducción de la pigmentación, aclaramiento, blanqueamiento o reducción de color se usan de modo indistinto en esta solicitud. Sin intención de limitarse a ninguna teoría particular, los solicitantes creen que los presentes extractos herbáceos logran este efecto de aclaramiento mediante la alteración de la síntesis de melanina, a fin de reducir la producción de melanina. El término "reducción de la producción de melanina" se usa en esta solicitud para significar una disminución detectable de la cantidad de melanina sintetizada por los melanocitos expuestos a un extracto de *Maesa japonica*, en comparación con la cantidad de melanina sintetizada en ausencia de dicho compuesto inhibidor. El término "reducción", de acuerdo con esta solicitud, en relación con la melanina significa la completa prevención, el control de la secreción o un grado de reducción de la formación de melanina, respectivamente. El término "disminución", en una forma de realización, se refiere a una disminución de alrededor de 10% a alrededor de 100% en la cantidad de melanina sintetizada de tal modo. En una forma de realización, el término "disminución" se refiere a una disminución de alrededor de 25% a alrededor de 100% en la cantidad de melanina sintetizada. En una forma de realización, el término "disminución" se refiere a una disminución de alrededor de 35% a alrededor de 100% en la cantidad de melanina sintetizada. En una forma de realización, el término "disminución" se refiere a una disminución de alrededor de 40% a alrededor de 100% en la cantidad de melanina sintetizada. Los términos disminución, reducción, supresión e inhibición, cuando se usan en relación con la producción de melanina, tienen el propósito de ser usados de modo indistinto. Dicha reducción en la producción de melanina puede ser evaluada subjetivamente, o mediante el uso de ensayos que incluyen, sin limitación, *in vitro*, *ex vivo*, modelos animales y/o modelos clínicos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la reducción de la síntesis de melanina puede establecerse usando métodos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen, sin limitación, cultivos de melanocitos humanos, cultivos de melanoma de ratón; ver Ejemplo 3 a continuación y Patente de los Estados Unidos Nro. 7.189.419, incorporada en la presente solicitud por referencia en su totalidad, para todos los propósitos; el modelo de ratón lampiño HRM2; ver la referencia de Chung, *et al.*, "Evaluation of in vitro and in vivo anti-melanogenic activity of a newly synthesized strong tyrosinase inhibitor (E)-3-(2,4 dihydroxybenzylidene)pyrrolidine-2,5-dione (3-DBP)", *Biochim. Biophys Acta*. Julio 2012; 1820 (7): 962-9, incorporada en la presente solicitud por referencia en su totalidad, para todos los propósitos; modelos de pez Zebra; ver la referencia de Choi, T. Y.; Kim, J. H.; Ko, D. H.; Kim, C. H.; Hwang, J. S.; Ahn, S.; Kim, S. Y.; Kim, C. D.; Lee, J. H.; Yoon, T. J., "Zebrafish as a new model for phenotype-based screening of melanogenic regulatory compounds". *Pigment Cell Res*. 2007, 20, 120-127, incorporada en la presente solicitud por referencia en su totalidad, para todos los propósitos; y el modelo MelanoDerm™ Skin Model (MatTek Corporation, Ashland, MA).

El término "prevención", de acuerdo con esta solicitud, al igual que términos relacionados tales como "prevenir" o "que previene", se refiere al logro, en la piel aún no afectada por la afección, de un beneficio que sirve para evitar, demorar, impedir, minimizar, o reducir la recurrencia o el inicio de uno o más rasgos indeseados asociados con la afección de la piel por ser prevenida. Dichos beneficios preventivos incluyen, por ejemplo, la demora del desarrollo y/o la recurrencia de la afección, o la reducción de la duración, gravedad o intensidad de uno o más rasgos indeseados asociados con la afección, en caso de finalmente desarrollarse. El uso del término "prevención" no tiene el propósito de implicar que todos los sujetos en una población de sujetos a los que se administra la composición

cosmética no serán nunca afectados por las afecciones, el daño o los síntomas cosméticos o dermatológicos, o que nunca los desarrollarán; en cambio, implica que la población de sujetos exhibirá una reducción en los daños, efectos o síntomas cosméticos o dermatológicos. Por ejemplo, muchas vacunas antigripales no son 100% efectivas en la prevención de la gripe en aquellos sujetos a los que se les administró la vacuna. La prevención del envejecimiento se refiere al logro, en una piel aún no afectada, de un beneficio que sirve para evitar, demorar, impedir o minimizar uno o más rasgos indeseados asociados con el envejecimiento, tales como la reducción del alcance de líneas y arrugas, el debilitamiento, la opacidad, la decoloración, el tono desparejo, la textura áspera, y/o la fragilidad, que finalmente se desarrolla en el área tratada.

El término "piel", de acuerdo con esta solicitud, incluye la piel del rostro, la boca, el cuello, el torso, la espalda, los brazos, las manos, las piernas y el cuero cabelludo. "Piel delgada" tiene la intención de incluir piel afinada debido al envejecimiento cronológico, la menopausia, o el fotoenvejecimiento.

El término "tratamiento", de acuerdo con esta solicitud, al igual que términos relacionados tales como "tratar" o "que trata", se refiere a la erradicación, reducción, el alivio o la reversión de uno o más de los rasgos indeseados asociados con la afección de la piel tratada, de manera que el consumidor percibe un mejoramiento en la apariencia de la piel u otro beneficio del tratamiento con respecto a la afección. El tratamiento del daño o el envejecimiento de la piel se refiere a la erradicación, reducción, el alivio o la reversión de uno o más de los rasgos indeseados asociados con el envejecimiento. Los rasgos indeseados asociados con el envejecimiento de la piel, por ejemplo, son líneas y arrugas, debilitamiento, opacidad, tono desparejo, decoloración, textura áspera, etc. Los rasgos indeseados asociados con la decoloración, por ejemplo, son manchas de la edad, pecas, cloasma, melasma, hiperpigmentación posinflamatoria, etc. Los beneficios del tratamiento incluyen, por ejemplo, la reducción de la apariencia de líneas, arrugas y/o debilitamiento, la restauración del brillo de la piel, el emparejamiento del tono de la piel, el suavizado de la textura de la piel, y/o el aclaramiento de las decoloraciones. Las presentes composiciones y los métodos son adecuados para el uso en el tratamiento de afecciones dermatológicas de la piel en numerosas áreas del cuerpo, que incluyen, sin limitación, el rostro, la frente, los labios, el cuello, los brazos, las manos, las piernas, las rodillas, los pies, el torso, la espalda, la entrepierna, los glúteos y similares. En otra forma de realización, las composiciones se aplican al rostro.

El término "arruga" o "arrugado" se refiere tanto a las arrugas finas como a las arrugas gruesas. Las arrugas finas o líneas finas se refieren a líneas y arrugas superficiales en la superficie de la piel. Las arrugas gruesas se refieren a surcos profundos, en particular, líneas y arrugas profundas en el rostro y alrededor de los ojos, que incluyen líneas de expresión tales como líneas y arrugas del entrecejo, líneas y arrugas de la frente, líneas y arrugas de patas de gallo, líneas y arrugas del pliegue nasolabial y la marioneta. Las líneas y arrugas de la frente se refieren a las líneas superficiales y/o los surcos profundos en la piel de la frente. Las líneas y arrugas de patas de gallo se refieren a las líneas superficiales y/o los surcos profundos en la piel que rodea el área ocular. Las líneas y arrugas de marioneta se refieren a las líneas superficiales y/o los surcos profundos en la piel que rodea la boca. Las arrugas pueden ser evaluadas por el número, la longitud, y la profundidad de las líneas.

Todos los porcentajes son en peso, sobre la base del peso total de la composición, a menos que se indique lo contrario.

#### Composiciones cosméticas.

Las composiciones cosméticas utilizadas en el método de la presente invención comprenden un componente botánico derivado de la planta *Maesa japonica*. La planta *Maesa japonica* puede presentarse en cualquier forma, que incluye, sin limitación, la planta entera, una planta desecada, una planta molida o sus partes, que incluyen, sin limitación, semillas, agujas, hojas, raíces, corteza, conos, tallos, rizomas, células de callo, protoplastos, órganos y sistemas de órganos, y meristemas, un extracto, un extracto desecado, un extracto sintético, o componentes y/o constituyentes hallados en la planta, y/o en porciones de la planta, o aislados de ellas, o extractos derivados directa o sintéticamente de la planta, o cualquiera de sus combinaciones. Para las composiciones cosméticas utilizadas en esta invención, el componente botánico, en una forma de realización, es derivado directamente de las plantas de *Maesa japonica*. El componente botánico puede presentarse en una forma pura, una forma semipura, o en forma no purificada. El componente de *Maesa japonica* puede presentarse en una consistencia líquida, semisólida o sólida. En una forma de realización, el componente botánico puede ser un aceite esencial.

En una forma de realización, las materias primas son recogidas de los tallos, las hojas y/o las flores de las plantas de *Maesa japonica*, y en ciertas formas de realización, las materias primas son principal o solamente obtenidas de las flores de *Maesa japonica*. En ciertas formas de realización, las materias primas recogidas de las plantas de *Maesa japonica* son molidas hasta tamaños de partícula pequeños. Además, las materias primas pueden ser desecadas, a fin de reducir el contenido de agua. Las materias primas pueden ser secadas al aire, secadas al horno, secadas por evaporación giratoria al vacío, liofilizadas o secadas por cualquier otro método adecuado conocido en la técnica.

El extracto de *Maesa japonica* puede obtenerse mediante la destilación de las materias primas con un agente de estabilización. El agente de estabilización puede ser un líquido que es miscible, inmisible, o parcialmente miscible con el extracto deseado de *Maesa japonica*. Los agentes de estabilización adecuados incluyen, sin limitación, los siguientes: agua; alcoholes (como metanol, etanol, propanol, butanol y similares); glicoles; éteres (tales como dietil

éter, dipropil éter y similares); ésteres (tales como butil acetato, etil acetato, y similares); cetonas (tales como acetona, etil metil cetona y similares); dimetil sulfóxido; acetonitrilo; otros solventes orgánicos; y sus combinaciones. En una forma de realización, el agente de estabilización es inmiscible con el extracto deseado de *Maesa japonica*. El extracto de *Maesa japonica* puede ser recogido por la separación de fases del agente de estabilización. Se cree que el agente de estabilización aumenta la presión de vapor general de un sistema de destilación para obtener un extracto de *Maesa japonica*, y de ese modo, reduce el punto de ebullición del producto deseado, el extracto de *Maesa japonica*.

En otras formas de realización, el componente botánico de *Maesa japonica* puede presentarse en la forma de un extracto obtenido por la extracción de solvente; en una forma de realización, obtenido por una extracción de solvente orgánico. En síntesis, el método de extracción de solvente orgánico supone el lavado y la extracción de las materias primas, que pueden estar enteras o molidas en tamaños de partícula pequeños, usando un solvente orgánico. Ejemplos no limitativos de solventes orgánicos incluyen metanol, etanol, isopropanol, diclorometano, cloroforno, hexano, xileno y éter de petróleo. Puede usarse una máquina de extracción para la extracción de solvente orgánico, tal como se conoce bien en el campo. Las materias primas son empujadas lentamente hacia el interior de la máquina de extracción, por un cojinete de empuje. Puede agregarse solvente orgánico (por ejemplo, etanol) en la máquina, a través de una entrada de solvente en la parte superior de una salida de descarga de desechos. Debido a la diferencia en la gravedad y el equilibrio, el solvente fluye hacia la entrada de materia prima, remoja los materiales y fluye hacia fuera desde el lateral opuesto de la entrada de solvente. Debido a que los materiales de planta y el solvente se mueven en direcciones opuestas entre sí, los materiales de planta son constantemente sumergidos en una solución que contiene una baja concentración de extracto. Como consecuencia del equilibrio, puede lograrse alto rendimiento de constituyentes de la planta mediante la extracción continua del material de planta contra la solución de baja concentración.

Se usa un tiempo de extracción adecuado para extraer los constituyentes de la planta de *Maesa japonica*, habitualmente, entre alrededor de 1–10 horas, en una forma de realización, entre alrededor de 2–8 horas, y en una forma de realización más, entre alrededor de 3–6 horas. La temperatura de la extracción es entre alrededor de 30°C–100°C, en una forma de realización, entre alrededor de 40°C–70°C, y en una forma de realización más, entre alrededor de 50°C–60°C. El extracto recogido luego es filtrado en fino a fin de remover restos, y puede usarse directamente, o es concentrado, por ejemplo, mediante la destilación del solvente o por otro procesamiento convencional. La solución de ingredientes activos de extracto puede ser sometida a la evaporación giratoria al vacío, o liofilizada. Un contenido típico de ingredientes activos de extracto es superior a alrededor del 25%, en una forma de realización, superior a 50%, y el extracto además puede ser provisto como un aceite esencial o un concentrado que tiene una consistencia semisólida o sólida.

De manera similar, la extracción de solvente orgánico–acuoso involucra la recolección inicial de las materias primas de las planas de *Maesa japonica*, que pueden presentarse enteras o molidas en pequeños tamaños de partícula. El material de planta molido es remojado en solución acuosa ácida o alcalina, de acuerdo con la solubilidad y estabilidad del extracto deseado en condiciones ácidas o alcalinas (básicas). Para la extracción en condiciones ácidas, se agrega un ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, a agua, por ejemplo, en una concentración de alrededor de 3% (p/v). Para la extracción en condiciones alcalinas, se agrega un álcali, tal como hidróxido de sodio o carbonato de sodio, a agua. El tiempo de extracción y la temperatura de extracción son típicamente similares a aquellos utilizados en el método de extracción de solvente orgánico descrito con anterioridad.

El extracto luego es recogido y filtrado en fino a fin de remover los restos. Pueden agregarse agentes alcalinos (por ejemplo, amoníaco) o agentes acidificantes (por ejemplo, ácido sulfúrico) al extracto, a fin de neutralizar la solución mediante el ajuste del pH, de acuerdo con la acidez o la alcalinidad del extracto recogido. El extracto acuoso puede usarse directamente, en forma concentrada o desecada. Alternativamente, puede luego agregarse solvente orgánico a la solución neutralizada, a fin de transferir el extracto desde una fase acuosa hasta una fase orgánica. Ejemplos de dichos solventes orgánicos incluyen, sin limitación, etanol, isopropanol, butanol, pentanol, hexanol y xileno. El extracto que comprende los ingredientes activos de extracto transferidos disuelto en solvente orgánico puede usarse directamente como un aceite esencial o un concentrado, o puede desecarse mediante una cantidad de diferentes medios, tales como el secado al horno, la evaporación giratoria al vacío o la liofilización, hasta una consistencia sólida o semisólida.

Debe observarse además que diferentes plantas que contienen diferentes constituyentes pueden mezclarse y extraerse en forma conjunta con *Maesa japonica*. Este proceso de extracción mixta, en una forma de realización, puede usarse para la extracción de aquellas plantas que contienen constituyentes con similar solubilidad a *Maesa japonica* en el solvente utilizado para la extracción, como etanol. La mezcla de extractos puede concentrarse y almacenarse en un solvente apropiado.

En otra forma de realización, el extracto de *Maesa japonica* de acuerdo con esta solicitud además incluye extractos “sintéticos”, es decir, diversas combinaciones de componentes conocidos de plantas de *Maesa japonica* y/o constituyentes que se combinan a fin de imitar sustancialmente la composición y/o actividad de un extracto de planta de *Maesa japonica* de origen natural. En una forma de realización, los extractos sintéticos tienen sustancialmente el mismo número de componentes activos que un material natural de planta de *Maesa japonica*. La correspondencia de la incidencia numérica de componentes activos entre los extractos sintéticos y el material de planta natural de *Maesa*

*japonica* puede describirse también en términos de “comonalidad porcentual”. El extracto sintético tiene alrededor de 50 por ciento o más de comonalidad respecto de la composición química de una planta o un extracto natural. En otras palabras, el extracto sintético tiene alrededor de 50 por ciento o más de los ingredientes activos hallados en la planta o en un extracto natural. En una forma de realización, la composición química del extracto sintético tiene  
 5 alrededor de 70 por ciento o más de comonalidad respecto de la composición química de una planta o de un extracto natural. Óptimamente, un extracto sintético tiene alrededor de 90 por ciento o más de comonalidad respecto de la composición química de una planta o de un extracto natural.

Las composiciones de acuerdo con la invención pueden formularse en una diversidad de formas para la aplicación tópica, y comprenderán de alrededor de 0,0001% a alrededor de 90% en peso de un extracto de *Maesa japonica*, y  
 10 en una forma de realización, comprenderán de alrededor de 0,0005% a alrededor de 25% en peso, en una forma de realización, de alrededor de 0,001% a alrededor de 10% en peso. Dentro del rango más preferido, la composición puede comprender un extracto de *Maesa japonica* dentro de un rango de alrededor de 0,005%, 0,01%, 0,05%, 0,1%, 0,25%, 0,5%, 0,75% o 1% hasta 5%, 7,5% o 10% en peso de la composición total. Las composiciones comprenderán una cantidad eficaz de un extracto de *Maesa japonica*, que significa una cantidad suficiente para  
 15 reducir y/o inhibir la aparición de los signos de envejecimiento o daño en un área determinada de la piel, cuando se aplica a ella en forma tópica. Las cantidades anteriores se refieren a una “cantidad activa” de un extracto de *Maesa japonica*.

De acuerdo con la invención, las composiciones que comprenden componentes de la planta de *Maesa japonica* incluyen, sin limitación, formulaciones aplicadas en forma tópica, antioxidantes, antiinflamatorios, pantallas solares,  
 20 cosméticos (que incluyen maquillajes), productos para el cuidado personal (por ejemplo, antitranspirantes o desodorantes para el control del olor corporal), agentes tópicos, mejoradores de la penetración en la piel, y similares. Además, de acuerdo con esta invención, los componentes de las plantas de *Maesa japonica* y los ingredientes adicionales que comprenden dichas composiciones pueden formularse en una diversidad de formas de productos. Las composiciones pueden prepararse en sistemas de administración dirigida, por ejemplo, cremas, lociones, geles,  
 25 tonificantes, sueros, parches transdérmicos y similares, en particular, para la administración tópica. La administración dirigida y/o el mejoramiento de la penetración además pueden lograrse por iontoforesis.

La presente invención además provee composiciones que comprenden los componentes de plantas de *Maesa japonica* para que el presente método, en una forma de realización, sea tópicamente administrado para la  
 30 administración dirigida. El método de la presente invención es adecuado para todos los tipos de pieles, tales como piel sensible, normal, grasa, o sus combinaciones. En formas de realización particulares, las composiciones pueden presentarse en una forma de realización aplicada a los tipos de piel o vello/cabello sensibles. Las composiciones se aplican a la piel o el vello/cabello durante un período de tiempo suficiente para mejorar la apariencia estética de afecciones relacionadas con la piel, que incluyen rasgos indeseados asociados con el envejecimiento, por ejemplo, líneas y arrugas, debilitamiento, opacidad, tono despereado, decoloración, textura áspera, etc. Las composiciones  
 35 pueden aplicarse en forma tópica una vez, dos veces o más veces por día; en una forma de realización, una vez por día. La aplicación diaria puede realizarse durante un período de tiempo de una semana, dos semanas, cuatro semanas, o más.

Las composiciones pueden ser formuladas en liposomas que pueden comprender otros aditivos o sustancias, y/o que pueden modificarse a fin de alcanzar más específicamente un sitio, o permanecer en este, luego de la  
 40 administración. Las composiciones de la presente invención logran mejoramientos en la apariencia estética mediante el tratamiento de por lo menos uno de los rasgos indeseados relacionados con el daño o el envejecimiento de la piel.

Otra forma de realización del método de la presente invención contempla composiciones que comprenden una formulación cosmética o dermatológicamente aceptable que es adecuada para el contacto con tejido vivo animal, que incluye tejido humano, prácticamente sin efectos fisiológicos adversos para el usuario. Las composiciones  
 45 contempladas por esta invención pueden proporcionarse en cualquier forma cosmética y/o dermatológicamente adecuada, en una forma de realización, como una loción o una crema, si bien, además, en una base anhidra o acuosa, al igual que en una forma líquida pulverizable. Otras formas de productos cosméticos adecuadas para las composiciones utilizadas en esta invención incluyen, por ejemplo, una emulsión, una crema, un bálsamo, un brillo, una loción, una máscara, un suero, un tonificante, un ungüento, una *mousse*, un parche, una pomada, una solución,  
 50 una pulverización, un adhesivo a base de cera, o una toallita. En una forma de realización, la composición no es una máscara. Además, las composiciones pueden incluir uno o más coadyuvantes compatibles cosméticamente aceptables, comúnmente utilizados y conocidos por el experto en la técnica, tales como colorantes, fragancias, emolientes, humectantes, conservantes, vitaminas, agentes quelantes, espesadores, aceite de perilla o aceite de semilla de perilla (WO 01/66067, referida a "Método de tratamiento de una afección de la piel", incorporada en esta  
 55 solicitud en su totalidad para todos los propósitos) y similares, al igual que otros componentes botánicos, tales como aloe, manzanilla y similares, y como se describe adicionalmente a continuación.

Además, contemplados por la invención se encuentran modos transdérmicos de administración, tales como parches y similares, con un mejorador de la penetración adecuado, o sin dicho mejorador de la penetración. Los métodos y las composiciones contemplados por la invención proporcionan un medio por el cual los componentes de *Maesa japonica* pueden ser efectivamente administrados en un sistema transdérmico. En consecuencia, un medio  
 60 transdérmico de administración de una composición o formulación (con frecuencia, con una composición mejoradora

- de la penetración) a la piel es aquel del parche transdérmico o un dispositivo similar conocido y descrito en la técnica. Los parches transdérmicos son diseñados para el suministro de una cantidad eficaz de un compuesto a través de la piel del usuario. Los parches transdérmicos típicamente contienen un portador líquido, de gel, de matriz sólida, o adhesivo sensible a la presión, en el cual puede incorporarse el extracto de *Maesa japonica*. Las formulaciones de parches y las preparaciones son bien conocidas en la técnica. Ver, por ejemplo, las referencias "Dermatological and Transdermal Formulations" (*Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, Vol. 119), de Kenneth A. Walters (Editor), Marcel Dekker, y "Transdermal Drug Delivery" (*Drugs & the Pharmaceutical Sciences*), de Richard H. Guy (Editor), Jonathan Hadgraft (Editor), 2nd. Rev & ex edition Marcel Dekker, y "Mechanisms of Transdermal Drug Delivery" (*Drugs & the Pharmaceutical Sciences*, Vol. 83), editado por Russell O. Potts y Richard H. Guy (1997). Ejemplos de dichos dispositivos se revelan en las Patentes de los Estados Unidos Nros. 5.146.846; 5.223.262; 4.820.724; 4.379.454; y 4.956.171; y en la Publicación de Patente de los Estados Unidos Nro. US 20110300198, todas las cuales se incorporan en la presente solicitud por referencia en su totalidad, y cuyas descripciones no tienen el propósito de ser limitativas. El modo transdérmico de almacenamiento y administración de las composiciones en la piel, que incluye el vello/cabello, y de la formación de la composición activa es conveniente y adecuado para los propósitos de una forma de realización de la presente invención. En otro método, la aplicación se produce a través de un vehículo, portador, o diluyente de liberación sostenida, por ejemplo, un parche de liberación sostenida aplicado en forma tópica. En una forma de realización, cuando se usa un parche tópico, el parche se aplica al área deseada durante un periodo de tiempo prolongado. En una forma de realización, el periodo de tiempo prolongado es superior a una hora; en una forma de realización, el periodo de tiempo prolongado es durante la noche, es decir, cuando el usuario duerme. Además, los parches transdérmicos pueden formularse de manera de proporcionar beneficios prolongados durante un período de alrededor de 1–7 días, en una forma de realización, de alrededor de 2 a 7 días, y en una forma de realización, de alrededor de 3–7 días. Dichos parches de uso prolongado pueden ser particularmente adecuados para el tratamiento, el alivio y/o la prevención de la decoloración. Además, puesto que muchos compuestos que aclaran la pigmentación o el color de la piel son sensible a la luz UV, el parche transdérmico puede usarse a fin de permitir el tratamiento continuado mientras el usuario se expone a la luz solar, de manera de proporcionar al usuario mayor libertad. En dichos casos, el exterior del parche transdérmico se presenta, en una forma de realización, del color de la piel, y en una forma de realización, el parche debe coincidir cercanamente con el color de la piel del usuario, a fin de proporcionar un tratamiento discreto.
- Las composiciones tópicas pueden incluir uno o más vehículos cosméticamente aceptables. Dichos vehículos pueden adoptar la forma de cualquiera de los conocidos en la técnica adecuados para la aplicación a la piel, y pueden incluir agua (por ejemplo, agua desionizada); aceites vegetales; aceites minerales; ésteres tales como octil palmitato, isopropil miristato e isopropil palmitato; éteres tales como dicapril éter y dimetil isosorbida; alcoholes tales como etanol e isopropanol; alcoholes grasos tales como cetil alcohol, cetearil alcohol y bifeníl alcohol; isoparafinas tales como isooctano, isododecano y hexadecano; aceites de silicona tales como ciclometicona, dimeticona, polímero cruzado de dimeticona, polisiloxanos y sus derivados, en una forma de realización, derivados organomodificados; aceites de hidrocarburos tales como aceite mineral, vaselina, isoeicosano y poliisobuteno; polioles tales como propilenglicol, glicerol, butilenglicol, pentilenglicol y hexilenglicol; ceras tales como cera de abejas y ceras botánicas; o cualquier combinación o mezcla de los anteriores.
- El vehículo puede comprender una fase acuosa, una fase oleosa, un alcohol, una fase de silicona o sus mezclas. El vehículo cosméticamente aceptable además puede comprender una emulsión. Ejemplos no limitativos de emulsiones adecuadas incluyen emulsiones de agua en aceite, emulsiones de aceite en agua, emulsiones de silicona en agua, emulsiones de agua en silicona, emulsiones de cera en agua, emulsiones triples de agua–aceite–agua o similares, que tienen la apariencia de una crema, un gel o de microemulsiones. La emulsión puede incluir un emulsionante, tal como un surfactante no iónico, aniónico o anfótero.
- La fase oleosa de la emulsión, en una forma de realización, tiene uno o más compuestos orgánicos, que incluyen emolientes; humectantes (tales como butilenglicol, propilenglicol, Metil glucet–20 y glicerol); otros componentes dispersables en agua o solubles en agua, que incluyen espesadores tales como silicato de aluminio magnesio (Veegum) o hidroxialquil celulosa; agentes gelificantes, tales como ácido poliacrílico de alto peso molecular, es decir, CARBOPOL 934; y sus mezclas. La emulsión puede tener uno o más emulsionantes capaces de emulsionar los diversos componentes presentes en la composición.
- Los compuestos adecuados para el uso en la fase oleosa incluyen, sin limitación, aceites vegetales; ésteres tales como octil palmitato, isopropil miristato e isopropil palmitato; éteres tales como dicapril éter; alcoholes grasos tales como cetil alcohol, estearil alcohol y beheníl alcohol; isoparafinas tales como isooctano, isododecano e isohexadecano; aceites de silicona tales como dimeticonas, siliconas cíclicas y polisiloxanos; aceites de hidrocarburos tales como aceite mineral, vaselina, isoeicosano y poliisobuteno; ceras naturales o sintéticas; y similares. Los aceites de hidrocarburos hidrófobos adecuados pueden ser saturados o insaturados, pueden tener un carácter alifático y pueden ser de cadena recta o ramificada o contener anillos alicíclicos o aromáticos. La fase que contiene aceite puede estar compuesta por un solo aceite, o mezclas de diferentes aceites.
- Los aceites de hidrocarburos incluyen aquellos que tienen 6–20 átomos de carbono, en una forma de realización, 10–16 átomos de carbono. Los hidrocarburos representativos incluyen decano, dodecano, tetradecano, tridecano, e

isoparafinas C<sub>8-20</sub>. Los hidrocarburos parafínicos pueden obtenerse en Exxon con la denominación comercial ISOPARS, y en Permethyl Corporation. Además, los hidrocarburos parafínicos C<sub>8-20</sub> tales como isoparafina C<sub>12</sub> (isododecano) fabricados por Permethyl Corporation que tienen la denominación comercial Permethyl 99A™ también son contemplados como adecuados. Diversas isoparafinas comerciales C<sub>16</sub>, tales como isohexadecano (que tienen la denominación comercial Permethyl®) también son adecuadas. Ejemplos de hidrocarburos volátiles preferidos incluyen polidecanos tales como isododecano e isodecano, que incluyen, por ejemplo, Permethyl-99A (Presperse Inc.) y las isoparafinas C<sub>7-C<sub>8</sub></sub> a C<sub>12-C<sub>15</sub></sub> tales como la serie Isopar Series que puede obtenerse en Exxon Chemicals. Un solvente de hidrocarburo representativo es isododecano.

La fase oleosa puede comprender una o más ceras, que incluyen, por ejemplo, cera de salvado de arroz, cera de carnauba, cera de *ouricurry*, cera de candelilla, ceras de montana, ceras de caña de azúcar, ozokerita, ceras de polietileno, ceras de Fischer-Tropsch, cera de abejas, cera microcristalina, ceras de silicona, ceras fluoradas y cualquier combinación de las anteriores.

Los emulsionantes, sin limitación, incluyen ceras emulsionantes, alcoholes polihídricos emulsionantes, poliéter polioles, poliéteres, mono- o di-éster de polioles, etilenglicol monoestearatos, glicerol monoestearatos, glicerol diestearatos, emulsionantes que contienen silicona, esteroides de soja, alcoholes grasos tales como cetil alcohol, acrilatos, ácidos grasos tales como ácido esteárico, sales de ácidos grasos y sus mezclas. Los emulsionantes preferidos incluyen esteroles de soja, cetil alcohol, ácido esteárico, cera emulsionante, acrilatos, emulsionantes que contienen silicona y sus mezclas. Otros emulsionantes específicos que pueden usarse en la composición de la presente invención incluyen, sin limitación, uno o más de los siguientes: polímero cruzado de acrilato de alquilo C<sub>10-30</sub>; Dimeticona PEG-7 isoestearato, copolímero de acrilamida; aceite mineral; ésteres de sorbitano; poligliceril-3-diisoestearato; monoestearato de sorbitano, triestearato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano, monooleato de sorbitano; ésteres de glicerol tales como glicerol monoestearato y glicerol monooleato; polioxietileno fenoles tales como polioxietileno octil fenol y polioxietileno nonil fenol; polioxietileno éteres tales como polioxietileno cetil éter y polioxietileno estearil éter; polioxietileno glicol ésteres; polioxietileno sorbitano ésteres; copolios de dimeticona; poligliceril ésteres tales como poligliceril-3-diisoestearato; gliceril laurato; Estearat-2, Estearat-10 y Estearat-20, entre otros. Emulsionantes adicionales se proveen en el INCI Ingredient Dictionary and Handbook 11.<sup>a</sup> Edición 2006, cuya revelación se incorpora en esta solicitud por referencia.

Estos emulsionantes habitualmente se presentarán en la composición en una cantidad de alrededor de 0,001% a alrededor de 10% en peso, en una forma de realización, en una cantidad de alrededor de 0,01% a alrededor de 5% en peso, en una forma de realización, de alrededor de 0,1% a alrededor de 3% en peso.

La fase oleosa puede comprender uno o más aceites de silicona volátiles y/o no volátiles. Las siliconas volátiles incluyen dimetilsiloxano siliconas cíclicas y lineales volátiles. En una forma de realización, las siliconas volátiles pueden incluir ciclodimeticonas, que incluyen ciclometiconas tetrámeras (D<sub>4</sub>), pentámeras (D<sub>5</sub>) y hexámeras (D<sub>6</sub>), o sus mezclas. Puede hacerse mención particular de los ciclometicona-hexametil ciclotrisiloxano, octametil-ciclotetrasiloxano y decametil-ciclopentasiloxano volátiles. Las dimeticonas adecuadas pueden obtenerse en Dow Corning con la denominación Dow Corning 200® Fluid, y tienen viscosidades que varían de 0,0065 a 6000 cm<sup>2</sup>/s (de 0,65 a 600.000 centistokes) o más. Los aceites de silicona líquidos volátiles no polares se revelan en la Patente de los Estados Unidos Nro. 4.781.917, incorporada en esta solicitud por referencia en su totalidad. Otros materiales de siliconas volátiles se describen en la referencia de Todd *et al.*, "Volatile Silicone Fluids for Cosmetics", *Cosmetics and Toiletries*, 91: 27-32 (1976), incorporada en esta solicitud por referencia en su totalidad. Las siliconas volátiles lineales generalmente tienen una viscosidad inferior a alrededor de 0,05 cm<sup>2</sup>/s (5 centistokes) a 25° C, mientras que las siliconas cíclicas tienen viscosidades inferiores a alrededor de 0,1 cm<sup>2</sup>/s (10 centistokes) a 25° C. Ejemplos de siliconas volátiles de diversas viscosidades incluyen Dow Corning 200, Dow Corning 244, Dow Corning 245, Dow Corning 344 y Dow Corning 345 (Dow Corning Corp.); SF-1204 y SF-1202 Silicone Fluids (G. E. Silicones), GE 7207 y 7158 (General Electric Co.); y SWS-03314 (SWS Silicones Corp). Las siliconas volátiles lineales incluyen compuestos de poldimetilsiloxano de bajo peso molecular, tales como hexametildisiloxano, octametiltrisiloxano, decametiltetrasiloxano y dodecametilpentasiloxano, entre otros.

Los aceites de silicona no volátiles típicamente comprenderán polialquilsiloxanos, poliarilsiloxanos, polialquilarilsiloxanos, o sus mezclas. Los poldimetilsiloxanos son aceites de silicona no volátiles preferidos. Los aceites de silicona no volátiles típicamente tendrán una viscosidad de alrededor de 0,1 a alrededor de 600 cm<sup>2</sup>/s (de alrededor de 10 a alrededor de 60.000 centistokes) a 25°C; en una forma de realización, entre alrededor de 0,1 y alrededor de 100 cm<sup>2</sup>/s (entre alrededor de 10 y alrededor de 10.000 centistokes), y aún más preferentemente, entre alrededor de 0,1 y alrededor de 5 cm<sup>2</sup>/s (entre alrededor de 10 y alrededor de 500 centistokes); y un punto de ebullición superior a 250°C a presión atmosférica. Ejemplos no limitativos incluyen dimetil polisiloxano (dimeticona), fenil trimeticona y difenildimeticona. Los aceites de silicona volátiles y no volátiles pueden estar opcionalmente sustituidos con diversos grupos funcionales tales como alquilo, arilo, grupos amina, vinilo, hidroxilo, grupos haloalquilo, grupos alquilarilo y grupos acrilato, entre otros.

La emulsión de agua en silicona puede ser emulsionada con un surfactante no iónico (emulsionante) tal como, por ejemplo, copolímeros de bloques de polidiorganosiloxano-polioxialquileno, que incluyen aquellos descritos en la Patente de los Estados Unidos Nro. 4.122.029, cuya descripción se incorpora por referencia en la presente solicitud. Estos emulsionantes generalmente comprenden un espinazo de polidiorganosiloxano, habitualmente,

5 polidimetilsiloxano, que tiene cadenas laterales que comprenden grupos —(EO)<sub>m</sub>— y/o —(PO)<sub>n</sub>—, donde EO es etilenoxi y PO es 1,2-propilenoxi, donde las cadenas laterales típicamente poseen casquetes finales o son terminadas con hidrógeno o grupos alquilo inferiores (por ejemplo, C1–6, típicamente, C1–3). Otros emulsionantes de agua en silicona adecuados se revelan en la Patente de los Estados Unidos Nro. 6.685.952, cuya revelación se incorpora en la presente solicitud por referencia. Los emulsionantes de agua en silicona comerciales abarcan aquellos que pueden obtenerse en Dow Corning con las designaciones comerciales 3225C y 5225C FORMULATION AID; SILICONE SF–1528, que puede obtenerse en General Electric; ABIL EM 90 y EM 97, que pueden obtenerse en Goldschmidt Chemical Corporation (Hopewell, Va.); y la serie SILWET de emulsionantes comercializados por OSI Specialties (Danbury, Conn.).

10 Ejemplos de emulsionantes de agua en silicona incluyen, sin limitación, polímero cruzado de dimeticona PEG 10/15, copoliol de dimeticona, cetil dimeticona copoliol, polímero cruzado de PEG–15 lauril dimeticona, polímero cruzado de laurilmeticona, ciclometicona y dimeticona copoliol, dimeticona copoliol (y) triglicéridos caprílicos/cápricos, poligliceril–4 isoestearato (y) cetil dimeticona copoliol (y) hexil laurato, y dimeticona copoliol (y) ciclopentasiloxano. Ejemplos preferidos de emulsionantes de agua en silicona incluyen, sin limitación, PEG/PPG–18/18 dimeticona (denominación comercial 5225C, Dow Corning), PEG/PPG–19/19 dimeticona (denominación comercial BY25–337, Dow Corning), Cetyl PEG/PPG–10/1 dimeticona (denominación comercial Abil EM–90, Goldschmidt Chemical Corporation), PEG–12 dimeticona (denominación comercial SF 1288, General Electric), lauril PEG/PPG–18/18 meticona (denominación comercial 5200 FORMULATION AID, Dow Corning), PEG–12 polímero cruzado de dimeticona (denominación comercial 9010 y 9011 combinación de elastómeros de silicona, Dow Corning), polímero cruzado de PEG–10 dimeticona (denominación comercial KSG–20, Shin–Etsu), polímero cruzado de dimeticona PEG–10/15 (denominación comercial KSG–210, Shin–Etsu) y dimeticona PEG–7 isoestearato.

Los emulsionantes de agua en silicona típicamente se presentarán en la composición en una cantidad de alrededor de 0,001% a alrededor de 10% en peso, en una forma de realización, en una cantidad de alrededor de 0,01% a alrededor de 5% en peso, en una forma de realización, en una cantidad inferior a 1% en peso.

25 La fase acuosa de la emulsión puede incluir uno o más solventes adicionales, que comprenden alcoholes inferiores, tales como etanol, isopropanol, y similares. El solvente volátil además puede ser un éster cosméticamente aceptable, tal como butil acetato o etil acetato; cetonas tales como acetona o etil metil cetona; o similares.

30 La fase que contiene aceite típicamente comprenderá de alrededor de 10% a alrededor de 99%, en una forma de realización; en una forma de realización, de alrededor de 20% a alrededor de 85%, y en una forma de realización, de alrededor de 30% a alrededor de 70% en peso, sobre la base del peso total de la emulsión, y la fase acuosa típicamente comprenderá de alrededor de 1% a alrededor de 90%, en una forma de realización, de alrededor de 5% a alrededor de 70%, y en una forma de realización, de alrededor de 20% a alrededor de 60% en peso de la emulsión total. La fase acuosa típicamente comprenderá de alrededor de 25% a alrededor de 100%, más típicamente, de alrededor de 50% a alrededor de 95% en peso de agua.

35 Las composiciones pueden comprender liposomas. Los liposomas pueden comprender otros aditivos o sustancias, y/o pueden modificarse a fin de alcanzar más específicamente un sitio luego de la administración, o permanecer en dicho sitio.

40 Las dosis diarias recomendadas de conformidad con la invención varían de 0,5 a 2600 mg/día, y en una forma de realización, de 5 a 1200 mg/día de extracto de *Maesa japonica*. Las composiciones de la invención pueden ser administradas durante varios días, varias semanas o meses. El régimen de tratamiento puede repetirse muchas veces en un año, e incluso, puede ser continuo.

45 En una forma de realización, la composición se propone para el uso como un tratamiento no terapéutico. En otra forma de realización, la composición es un artículo propuesto para ser frotado, vertido, salpicado, rociado, introducido o de otro modo aplicado en el cuerpo humano, para la limpieza, el embellecimiento, el favorecimiento de la atracción, o la alteración de la apariencia, de acuerdo con la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de los Estados Unidos, artículo 201(i) (US FD&C Act, sec. 201(i)).

50 La composición puede comprender, en forma opcional, otros ingredientes activos cosméticos y excipientes, que serán evidentes para el experto en la técnica y que incluyen, sin limitación, rellenos, agentes emulsionantes, antioxidantes, surfactantes, formadores de películas, agentes quelantes, agentes gelificantes, espesadores, emolientes, humectantes, hidratantes, vitaminas, minerales, modificadores de la viscosidad y/o de la reología, pantallas solares, queratolíticos, agentes despigmentantes, retinoides, compuestos hormonales, alfa–hidroxi ácidos, alfa–ceto ácidos, agentes antimicobacterianos, agentes antifúngicos, antimicrobianos, antivirales, analgésicos, compuestos lipídicos, agentes antialérgicos, antihistamínicos H1 o H2, agentes antiinflamatorios, antiirritantes, antineoplásicos, agentes reforzadores del sistema inmunitario, agentes supresores del sistema inmunitario, agentes antiacnéicos, anestésicos, antisépticos, repelentes de insectos, compuestos refrescantes de la piel, protectores de la piel, mejoradores de la penetración en la piel, exfoliantes, lubricantes, fragancias, colorantes, agentes despigmentantes, agentes hipopigmentantes, conservantes (por ejemplo, DMDM hidantoína/yodopropinilbutilcarbonato), estabilizadores, agentes farmacéuticos, agentes fotoestabilizadores,

neutralizadores (por ejemplo, trietanolamina) y sus mezclas. Además de los anteriores, las composiciones cosméticas de la invención pueden contener cualquier otro compuesto para el tratamiento de trastornos de la piel.

La composición puede comprender ingredientes activos adicionales que tienen beneficios contra el envejecimiento, ya que se contempla la posibilidad de obtención de mejoramientos sinérgicos con dichas combinaciones. Ejemplos de componentes contra el envejecimiento incluyen, sin limitación, compuestos botánicos (por ejemplo, extracto de *Butea Frondosa*); ácido tioldipropiónico (TDPA, según su sigla en inglés) y sus ésteres; retinoides (por ejemplo, ácido retinoico todo trans, ácido 9-cis retinoico, ácido fitánico y otros); hidroxi ácidos (que incluyen alfa-hidroxiácidos y beta-hidroxiácidos), ácido salicílico y salicilatos; agentes exfoliantes (por ejemplo, ácido glicólico, ácido 3,6,9-trioxaundecanodioico, etc.); compuestos estimulantes de estrógeno sintético (por ejemplo, cafeína y derivados); compuestos capaces de inhibir la actividad de la 5 alfa-reductasa (por ejemplo, ácido linoléico, ácido linoleico, finasterida y sus mezclas); agentes mejoradores de la función de barrera (por ejemplo, ceramidas, glicéridos, colesterol y sus ésteres, alfa-hidroxi y omega-hidroxi ácidos grasos y sus ésteres, etc.); inhibidores de la colagenasa; e inhibidores de la elastasa; entre otros.

Las presentes composiciones además pueden incluir blanqueadores de la piel. Algunos ejemplos de dichos blanqueadores de la piel adecuados incluyen, sin limitación, uno o más de los siguientes: ascorbil glucósido, vitamina C, retinol y/o sus derivados, arbutina, extracto de gayuba, extracto de *Rumex crispus*, proteínas de la leche que incluyen proteínas de leche hidrolizadas, N,N,S-tris(carboximetil)cisteamina, ácidos oleanólicos, aceite de perilla, extracto de placenta, *Saxifragia sarmetosa*, extracto de perilla, ácido juniperico, TDPA (aditivo plástico totalmente degradable), *Ligusticum chiangxiang hart.*, *Asmunda japonica thunb.*, *Stellaria medica (L.) Cyr.*, *Sedum sarmetosum bunge*, *Ligusticum lucidum Ait.*, *illex purpurea hassk.*, emblica, apigenina, ascorbil palmitol, polifenoles de algarroba, hesperidina, polifenol de inabata, isoliquiritigenina, kaemferol-7-neohesperidosa, L-mimosina, luteolina, extracto de regaliz soluble en aceite P-T(40), oxa ácido, fenil isotiocianato, cococina, silimarina, T4CA, tetraahidro curcumina, unitrienoil, ácido ursólico-oleanólico, UVA/URSI, hidroquinona, ácido kójico, *Glycyrrhiza glabra*, extracto de *Chiarella vulgaris*, extracto del fruto del coco, *Butea frondosa*, *Naringi crenulata*, *Stenoloma chusana*, *Azadirachta indica*, *Morinda citrifolia*, o cualquiera de sus combinaciones; ver Patente de los Estados Unidos Nro. 7.189.419, incorporada en la presente solicitud por referencia en su totalidad.

Los ácidos de hidroxilo adecuados incluyen, por ejemplo, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido 2-hidroxialcanoico, ácido mandélico, ácido salicílico y sus derivados de alquilo, que incluyen ácido 5-n-octanoilsalicílico, ácido 5-n-dodecanoilsalicílico, ácido 5-n-decanoilsalicílico, ácido 5-n-octilsalicílico, ácido 5-n-heptiloilsalicílico, ácido 4-n-heptiloilsalicílico y ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico o sus derivados de alcoxi, tales como ácido 2-hidroxi-3-metioxi benzoico.

Ejemplos de retinoides incluyen, sin limitación, ácido retinoico (por ejemplo, todo trans o 13-cis) y sus derivados, retinol (Vitamina A) y sus ésteres, tales como retinol palmitato, retinol acetato y retinol propionato, y sus sales.

En otra forma de realización, las composiciones tópicas de la presente invención además pueden incluir uno o más de los siguientes: un mejorador de la penetración en la piel, un emoliente, un agente formador del cuerpo de la piel, un difusor óptico, una pantalla solar, un agente exfoliante y un antioxidante.

Un emoliente proporciona los beneficios funcionales de mejoramiento de la textura de la piel (suavidad) y reducción de la aparición de líneas finas y arrugas gruesas. Ejemplos incluyen isopropil miristato, vaselina, isopropil lanolato, siliconas (por ejemplo, meticona, dimeticona), aceites, aceites minerales, ésteres de ácidos grasos, cetil etilhexanoato, benzoato de alquilo C<sub>12-15</sub>, isopropil isoestearato, diisopropil dímero dillinoeato o cualquiera de sus mezclas. El emoliente, en una forma de realización, puede presentarse en una cantidad de alrededor de 0,1% en peso a alrededor de 50% en peso, del peso total de la composición.

Un agente formador del cuerpo de la piel sirve como un mejorador del colágeno para la piel. Un ejemplo de agente formador del cuerpo de la piel adecuado y preferido es palmitoil oligopéptido. Otros agentes formadores del cuerpo de la piel son colágeno y/u otros agentes mejoradores de glicosaminoglicanos (GAG). Cuando se presenta, el agente mejorador del cuerpo de la piel puede representar de alrededor de 0,1% en peso a alrededor de 20% en peso, del peso total de la composición.

Un difusor óptico es una partícula que cambia la optometría superficial de la piel, de modo de lograr un empañamiento visual y un suavizado de, por ejemplo, líneas y arrugas. Ejemplos de difusores ópticos que pueden usarse en la presente invención incluyen, sin limitación, nitruro de boro, mica, nailon, polimetilmetacrilato (PMMA), polvo de poliuretano, sericita, sílice, polvo de silicona, talco, Teflon, dióxido de titanio, óxido de zinc, o cualquiera de sus mezclas. Cuando se presenta, el difusor óptico puede presentarse en una cantidad de alrededor de 0,01% en peso a alrededor de 20% en peso, del peso total de la composición.

Puede incluirse también una pantalla solar para la protección de la piel contra el daño de los rayos ultravioletas. Las pantallas solares preferidas son aquellas con un amplio rango de protección UVB y UVA, tales como octocrileno, avobenzona (Parsol 1789), octil metoxicinamato, octil salicilato, oxibenzona, homosilato, benzofenona, derivados de alcanfor, óxido de zinc y dióxido de titanio. Cuando se presenta, la pantalla solar puede representar de alrededor de 0,01% en peso a alrededor de 70% en peso de la composición.

Los agentes exfoliantes adecuados incluyen, por ejemplo, alfa-hidroxiácidos, beta-hidroxiácidos, oxaácidos, oxadiácidos, y sus derivados, tales como ésteres, anhídridos y sus sales. Los hidroxiácidos adecuados incluyen, por ejemplo, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido 2-hidroxi-alcanoico, ácido mandélico, ácido salicílico y sus derivados. Otro agente exfoliante es ácido glicólico. Cuando se presenta, el agente exfoliante puede comprender de alrededor de 0,1% en peso a alrededor de 80% en peso de la composición.

Un antioxidante funciona, entre otras cosas, para barrer radicales libres de la piel, a fin de proteger la piel contra agresores ambientales. Ejemplos de antioxidantes que pueden usarse en las presentes composiciones incluyen compuestos que tienen funciones hidroxi fenólicas, tales como ácido ascórbico y sus derivados o ésteres; alfa-hidroxiácidos; beta-caroteno; catequinas; curcumina; derivados de ácido ferúlico (por ejemplo, etil ferulato, ferulato sódico); derivados de ácido gálico (por ejemplo, propil galato); licopeno; ácido redúctico; ácido rosmarínico; ácido tánico; tetrahidrocurcumina; tocoferol y sus derivados (por ejemplo, tocoferil acetato); ácido úrico; o cualquiera de sus mezclas. Otros antioxidantes adecuados son aquellos que tienen una o más funciones tiol (—SH), o bien en forma reducida o no reducida, tales como glutatona, ácido lipoico, ácido tioglicólico y otros compuestos sulfhidrilo. El antioxidante puede ser inorgánico, por ejemplo, bisulfitos, metabisulfitos, sulfitos, u otras sales inorgánicas y ácidos que contienen azufre. Las composiciones de la presente invención pueden comprender un antioxidante, en una forma de realización, en una cantidad de alrededor de 0,001% en peso a alrededor de 10% en peso, en una forma de realización, de alrededor de 0,01% en peso a alrededor de 5% en peso, del peso total de la composición.

En algunas formas de realización, los ingredientes activos adicionales pueden incluir un estimulante del colágeno y/o un estimulante de la elastina, por ejemplo, una sustancia que estimula la producción de elastina, y/o un mejorador de glicosaminoglicano. Ejemplos de mejoradores de colágeno, elastina y glicosaminoglicano incluyen, por ejemplo, extracto de hinojo, extracto de zanahoria y extracto de alfalfa. En algunas formas de realización, los ingredientes activos adicionales pueden incluir un inhibidor de la colagenasa y/o un inhibidor de la elastasa. En algunas formas de realización, la invención se refiere a la acción sinérgica de una o más de las composiciones descritas en la presente solicitud, con aceite de perilla, por ejemplo, de manera de proporcionar a la piel mejorados beneficios anticelulíticos.

En algunas formas de realización, las composiciones cosméticas pueden comprender además por lo menos un estimulante del colágeno y/o de elastina. Dichos estimulantes del colágeno o la elastina son eficaces, por ejemplo, en la provisión del mejoramiento en la producción de procolágeno y/o colágeno y/o el mejoramiento en el mantenimiento y la remodelación de la elastina.

Los colorantes pueden incluir, por ejemplo, pigmentos orgánicos e inorgánicos y agentes perlantes. Los pigmentos inorgánicos adecuados incluyen, sin limitación, óxido de titanio, óxido de zirconio y óxido de cerio, al igual que óxido de zinc, óxido de hierro, óxido de cromo y azul de Prusia. Los pigmentos orgánicos adecuados incluyen bario, estroncio, calcio, lacas de aluminio y negro de carbón. Los agentes perlantes adecuados incluyen mica revestida con óxido de titanio, óxido de hierro o pigmentos naturales.

Pueden agregarse diversos rellenos y componentes adicionales. Los rellenos normalmente se presentan en una cantidad de alrededor de 0% en peso a alrededor de 20% en peso, sobre la base del peso total de la composición; en una forma de realización, de alrededor de 0,1% en peso a alrededor de 10% en peso. Los rellenos adecuados incluyen, sin limitación, los siguientes: sílice, sílice tratada, talco, estearato de zinc, mica, caolín, polvos de nailon tales como Orgasol™, polvo de polietileno, Teflon™, almidón, nitrato de boro, microesferas copoliméricas tales como Expancel™ (Nobel Industries), Polytrap™ (Dow Corning) y microcuentas de resina de silicona (Tospearl™ de Toshiba), y similares.

En una forma de realización de la invención, las composiciones pueden incluir ingredientes activos para la piel adicionales tales como, sin limitación, ingredientes botánicos, agentes queratolíticos, agentes descamantes, mejoradores de la proliferación de los queratinocitos, inhibidores de la colagenasa, inhibidores de la elastasa, agentes despigmentantes, agentes antiinflamatorios, esteroides, agentes antiacneicos, antioxidantes, ácido salicílico o salicilatos, agentes antilipídicos, agentes anticelulíticos, ácido tioldipropiónico o sus ésteres, e inhibidores del producto final de la glicación avanzada (AGE, según su sigla en inglés).

En algunas formas de realización, las composiciones cosméticas para combatir los signos del envejecimiento además pueden comprender agentes antilipídicos. Por ejemplo, la composición cosmética que comprende un estimulante de carnitina palmitoil transferasa-1 (CPT-1) (por ejemplo, el extracto de la hoja de *Averrhoa carambola*) en una cantidad eficaz (o en cantidades efectivas) para mejorar la apariencia de la piel puede comprender además por lo menos un agente antilipídico adicional, que incluye un agente anticelulítico adicional.

Ejemplos de agentes anticelulíticos incluyen, sin limitación, inhibidores de la fosfodiesterasa tales como análogos de xantina, cafeína, aminofilina y teofilina; activadores de la adenilato ciclasa, tales como forskolina y extracto de *Coleus forskohlii*; estimuladores de la lipólisis, tales como extracto de espino y extracto de cola; agonistas del receptor beta adrenérgico tales como isoproterenol; antagonistas alfa-2-adrenérgicos tales como yohimbina y extracto de *Ginkgo biloba*; aceite de perilla (ver, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos Nro. 7.410.658); carnitina y/o creatina (ver, por ejemplo, Solicitud de Patente de los Estados Unidos Nro. 2007/0264205 titulada

“Composición cosmética que tiene carnitina creatinato y métodos para su uso”, incorporada en esta solicitud por referencia en su totalidad).

- En una forma de realización específica, la composición puede comprender por lo menos un ingrediente botánico adicional, tales como un extracto botánico, un aceite esencial, o la planta en sí misma. Los ingredientes botánicos adecuados incluyen, sin limitación, extractos de *Abies pindrow*, *Acacia catechu*, *Anogeissus latifolia*, *Asmunda japonica*, *Azadirachta indica*, *Butea frondosa*, *Butea monosperma*, *Cedrus deodara*, *Emblica officinalis*, *Ficus benghalensis*, *Glycyrrhiza glabra*, *Ilex purpurea Hassk*, *Inula racemosa*, *Ligusticum chuangxiang*, *Ligusticum lucidum*, *Mallotus philippinensis*, *Mimusops elengi*, *Morinda citrifolia*, *Moringa oleifera*, *Naringi crenulata*, *Nerium indicum*, *Psoralea corylifolia*, *Stenoloma chusana*, *Terminalia bellerica*, glicolípido de tomate y sus mezclas.
- 5 Otros aditivos convencionales incluyen: vitaminas, tales como tocoferol y ácido ascórbico; derivados de vitaminas tales como ascorbil monopalmitato; espesadores tales como hidroxialquil celulosa; agentes gelificantes; agentes estructurantes tales como bentonita, esmectita, aluminio silicato de magnesio y silicato de litio magnésico; agentes quelantes metálicos tales como EDTA (ácido etilendiaminatetraacético, según su sigla en inglés); pigmentos tales como óxido de zinc y dióxido de titanio; colorantes; emolientes; y humectantes.
- 10 En una forma de realización, la composición está esencialmente libre de componentes que tienen un fuerte potencial oxidante, que incluyen, por ejemplo, peróxidos orgánicos o inorgánicos. El término “esencialmente libre de” estos componentes significa que las cantidades presentes son insuficientes para poseer un efecto mensurable sobre la actividad de un extracto de *Maesa japonica*. En algunas formas de realización, esta cantidad será, en relación con la cantidad de *Maesa japonica*, inferior a 1% en peso.
- 15 En una forma de realización, la composición de la invención que comprende un extracto de *Maesa japonica* puede tener un pH entre alrededor de 1 y alrededor de 8. En ciertas formas de realización, el pH de la composición será ácido, es decir, inferior a 7,0; en una forma de realización, será entre alrededor de 2 y alrededor de 7; en una forma de realización, entre alrededor de 3,5 y alrededor de 5,5.

#### Método de tratamiento del envejecimiento de la piel o de la piel envejecida.

- 25 La invención provee un método para el tratamiento del envejecimiento de la piel, mediante la aplicación tópica de una composición que comprende un extracto de *Maesa japonica*, en una forma de realización, en un vehículo cosméticamente aceptable, sobre el área afectada, durante un período de tiempo suficiente para reducir, aliviar, revertir o prevenir los signos dermatológicos del envejecimiento. Este método es particularmente útil para el tratamiento de los signos del envejecimiento intrínseco y del fotoenvejecimiento de la piel.
- 30 En general, el mejoramiento en la afección y/o la apariencia estética se selecciona del grupo que consiste en: la reducción de los signos dermatológicos del envejecimiento cronológico, el fotoenvejecimiento, el envejecimiento hormonal y/o el envejecimiento actínico; la prevención y/o reducción de la aparición de líneas y/o arrugas; la reducción de la percepción de líneas y arrugas faciales, arrugas faciales en las mejillas, la frente, arrugas perpendiculares entre los ojos, arrugas horizontales sobre los ojos y alrededor de la boca, líneas de marioneta, y, en particular, arrugas o pliegues profundos; la prevención, la reducción y/o disminución de la aparición y/o profundidad de líneas y/o arrugas; el mejoramiento de la apariencia de líneas suborbitales y/o líneas periorbitales; la reducción de la aparición de patas de gallo; el rejuvenecimiento y/o la revitalización de la piel, en particular, la piel en envejecimiento; la reducción de la fragilidad de la piel; la prevención y/o reversión de la pérdida de glicosaminoglicanos y/o colágeno; el mejoramiento de los efectos del desequilibrio estrogénico; la prevención de la atrofia de la piel; la prevención, la reducción y/o el tratamiento de la hiperpigmentación; la minimización de la decoloración de la piel; el mejoramiento del tono de la piel, el resplandor, la claridad y/o la tensión; la prevención, la reducción y/o el alivio del debilitamiento de la piel; el mejoramiento de la firmeza, el cuerpo, la elasticidad y/o suavidad de la piel; el mejoramiento de la producción de procolágeno y/o colágeno; el mejoramiento de la textura de la piel y/o el favorecimiento de la retexturización; el mejoramiento de la función y/o reparación de barrera de la piel;
- 35 el mejoramiento de la apariencia de los contornos de la piel; la restauración del esplendor y/o el brillo de la piel; la minimización de los signos dermatológicos de la fatiga y/o el estrés; la resistencia al estrés ambiental; el reabastecimiento de ingredientes en la piel, disminuidos por el envejecimiento y/o la menopausia; el mejoramiento de la comunicación entre células de la piel; el aumento de la proliferación y/o multiplicación celular; el aumento del metabolismo celular disminuido por el envejecimiento y/o la menopausia; el retardo del envejecimiento celular; el mejoramiento de la humectación de la piel; el mejoramiento del grosor de la piel; el aumento de la elasticidad y/o la resiliencia de la piel; el mejoramiento de la exfoliación; el mejoramiento de la microcirculación; la disminución y/o la prevención de la formación de celulitis; y cualquiera de sus combinaciones.
- 40
- 45
- 50

- En otra forma de realización, la invención provee un método para el tratamiento de la piel decolorada mediante la aplicación tópica de una composición que comprende un extracto de *Maesa japonica*, en una forma de realización, en un vehículo cosméticamente aceptable, sobre el área afectada, durante un período de tiempo suficiente para reducir, aliviar, revertir o prevenir la decoloración de la piel. Este método es particularmente útil para el tratamiento de la decoloración resultante del fotoenvejecimiento y el envejecimiento intrínseco. En general, el mejoramiento en la afección y/o la apariencia estética de la decoloración de la piel se selecciona del grupo que consiste en: el blanqueamiento de vello/cabello, la piel, los labios y/o las uñas hiperpigmentados; la reducción de manchas de la
- 55

edad; el emparejamiento o la optimización de la decoloración de la piel; el mejoramiento de la apariencia de ojeras debajo de los ojos; el tratamiento de melasma, cloasma, pecas, cicatrices posquemaduras e hiperpigmentación posheridas; la decoloración de vello/cabello en el cuero cabelludo, las piernas, el rostro y otras áreas donde se desean la decoloración y la reducción de color; la reducción de la producción de melanina, y/o el blanqueamiento de manchas en uñas.

En ciertas formas de realización, una composición que comprende un extracto de *Maesa japonica* puede aplicarse a fin de combatir los efectos secundarios de diversos agentes farmacéuticos conocidos por exacerbar los efectos del envejecimiento sobre la piel, en particular, aquellos que se sabe decoloran la piel. Estos agentes farmacéuticos incluyen, sin limitación, antibióticos (sulfonamidas y tetraciclinas), diuréticos, fármacos antiinflamatorios no corticoesteroides, calmantes del dolor, medicaciones psicoactivas, anticonceptivos orales, agentes antiepilépticos (hidantoínas), cloroquina, terapia con DOPA (dihidroxifenilalanina, según su sigla en inglés) (Levodopa), metales pesados (fármacos que contienen arsénico, bismuto, oro o plata), y/o agentes quimioterapéuticos (ciclofosfamida, 5-fluoruracilo, doxorubicina, daunorubicina y bleomicina). Las composiciones que comprenden un extracto de *Callistephus chinensis* pueden aplicarse antes o después de la administración del agente farmacéutico, o en forma conjunta con dicha administración.

La composición típicamente se aplicará a la piel una, dos, o tres veces por día, durante tanto tiempo como sea necesario para lograr los resultados contra el envejecimiento deseados. El régimen de tratamiento puede comprender la aplicación diaria durante por lo menos una semana, por lo menos dos semanas, por lo menos cuatro semanas, por lo menos ocho semanas, o por lo menos doce semanas. Se contemplan además los regímenes de tratamiento crónico.

Una composición que comprende un extracto de *Maesa japonica* se aplica tópicamente a un "individuo que lo necesita", lo que significa un individuo que se beneficia por la reducción de los signos visibles del daño de la piel o del envejecimiento de la piel. En una forma de realización específica, el extracto de *Maesa japonica* se proporciona en un vehículo, diluyente o portador farmacéutica, fisiológica, cosmética y dermatológicamente aceptable, donde la composición se aplica de manera tópica a un área afectada de la piel, y se deja permanecer sobre el área afectada en una cantidad eficaz para el mejoramiento de la afección y la apariencia estética de la piel.

En una forma de realización, los métodos para el tratamiento de líneas finas y arrugas comprenden la aplicación tópica de las composiciones de la invención que comprenden un extracto de *Maesa japonica* a la piel de un individuo que lo necesita, por ejemplo, la aplicación tópica directa a la línea fina y/o arruga en una cantidad y durante un tiempo suficientes para reducir la gravedad de las líneas finas y/o arrugas, o para prevenir o inhibir la formación de nuevas líneas finas y/o arrugas. El efecto de una composición sobre la formación o aparición de líneas finas y arrugas puede evaluarse cualitativamente, por ejemplo, mediante la inspección visual, o cuantitativamente, por ejemplo, mediante mediciones microscópicas o asistidas por computadora de la morfología de las arrugas (por ejemplo, el número, la profundidad, la longitud, el área, el volumen y/o el ancho de las arrugas por unidad de área de piel). Esta forma de realización incluye el tratamiento de arrugas en la piel de las manos, los brazos, las piernas, el cuello, el torso y el rostro, que incluye la frente.

Se contempla además que las composiciones de la invención serán útiles para el tratamiento de la piel delgada mediante la aplicación tópica de la composición a la piel delgada de un individuo que lo necesita. En algunas formas de realización, el tratamiento es para la piel delgada en hombres, mientras que otras formas de realización, el tratamiento es para la piel delgada en mujeres, premenopáusicas o posmenopáusicas, ya que se cree que la piel se afina de manera diferente con la edad en hombres y en mujeres, y en particular, en mujeres en las diferentes etapas de la vida.

El método de la invención puede emplearse de manera profiláctica a fin de impedir el envejecimiento, incluso, en pacientes que no han manifestado signos de envejecimiento de la piel, más comúnmente, en individuos menores de 25 años de edad. El método además puede revertir o tratar los signos del envejecimiento una vez manifestados, como es común en pacientes de más de 25 años de edad.

## **EJEMPLOS.**

Los siguientes ejemplos describen aspectos específicos de la invención, a fin de ilustrarla, si bien no deben interpretarse como limitaciones de la invención, ya que los ejemplos meramente proporcionan metodología específica útil en la comprensión y la puesta en práctica de la invención y sus diversos aspectos.

### Ejemplo 1. Preparación de extracto de *Maesa japonica*.

#### I. Preparación de extracto de planta purificado para la detección sistemática de nuevo bioensayo.

##### Protocolo de extracción.

Se reunieron 250 g de flores cortadas de *Maesa japonica* y luego se secaron en un horno eléctrico a 60°C durante 2 o 3 días. Las flores desecadas luego se agregaron a 1 litro de hidroxietanol al 50% (EtOH:H<sub>2</sub>O 50–50 v/v; 3 x 4 volumen) en un recipiente, y se produjo la extracción mediante la agitación del recipiente a 150 r. p. m. a 37°C

durante 12 h. Esta extracción se repitió tres veces a fin de lograr 3 litros de extracto total. El extracto total luego se sometió a la concentración al vacío utilizando un evaporador giratorio a una temperatura de 40–50°C, hasta que el volumen se redujo hasta alrededor de 150 ml. La fracción concentrada luego se diluyó con agua pura hasta 1500 ml, y se dejó reposar a 4°C durante 12 h (o más), y luego se centrifugó a fin de eliminar cualquier residuo. Los 1500 ml de la solución ahora aclarada se trataron, dos veces, con 750 ml de hexano en un embudo de separación, y la capa orgánica se desechó. El contenido seco de la solución homogénea acuosa restante se confirmó tomando una muestra de 150 ml de la solución homogénea y liofilizando la muestra. El polvo resultante se pesó y se usó para el cálculo de la cantidad total de materia seca en la solución homogénea. Luego se redisolvió el polvo resultante en agua (aproximadamente 100–150 ml) y se reunió con la solución homogénea. A continuación, se agregó 10% en peso de carbón, a la solución homogénea, alrededor de 17 g de carbón para una solución de alrededor de 1500 ml. La solución entonces se agitó a 50°C durante 1 hora, y luego se filtró sobre un papel filtro (tipo, fabricante), y se repitió la etapa. A continuación, la solución ahora clara se fraccionó mediante la extracción de líquido/líquido con n-butanol saturado con agua. El butanol saturado se preparó mediante la adición a butanol del mismo volumen de agua en un embudo de separación; luego de la mezcla, la capa superior orgánica se recogió y se usó para el líquido/líquido de la solución clara. Aproximadamente 2250 ml del butanol saturado con agua se prepararon para los 1500 ml de solución clara. El butanol saturado con agua se dividió en tres porciones de 750 ml, y cada una de ellas se usó para tratar la solución clara tres veces en un embudo de separación. La capa orgánica resultante (extracto butanólico) y las capas acuosas de cada ejecución a través del embudo de separación se recogieron y se reunieron por separado. En primer lugar, se agregó un volumen equivalente de agua al extracto butanólico reunido, y la solución se concentró en un evaporador giratorio al vacío. Cuando la destilación se detuvo, se agregó un volumen equivalente de agua, y se repitió la concentración. La concentración se repitió una tercera vez, y la solución resultante se liofilizó (primer extracto purificado). En segundo lugar, la capa acuosa resultante de cada ejecución a través del embudo de separación se concentró por medio del evaporador giratorio al vacío, a fin de eliminar butanol (el punto de ebullición del azeótropo era inferior a 100 °C, temperatura de baño de 60°C). Cuando la destilación se detuvo, la solución acuosa se liofilizó (segundo extracto purificado). El primer y el segundo extractos luego se combinaron y se pesaron.

Protocolo de extracción 2 (ejemplar).

Una cantidad (g) de flores cortadas de *Maesa japonica* pueden reunirse y pulverizarse. A continuación, puede realizarse la extracción por reflujo, usando métodos conocidos por los expertos en la técnica, empleando 8–10 x el peso de las flores pulverizadas, de agua a 100° C. Esta etapa puede repetirse. El extracto resultante puede ser filtrado y condensado usando métodos conocidos por los expertos en la técnica, después de lo cual, el extracto puede someterse a la destilación al vacío en condiciones apropiadas conocidas por los expertos en la técnica. A continuación, el extracto puede mezclarse con una cantidad adecuada de dextrina y secarse por pulverización.

Como se observa en la memoria descriptiva restante, son posibles modificaciones y adaptaciones del proceso de extracción arriba mencionado, en particular, durante una ampliación a volúmenes más grandes de producción.

II. HPLC.

El extracto del protocolo de extracción 1 luego se caracterizó por medio de la cromatografía líquida de alto rendimiento. Se dispersó una muestra de un tamaño de aproximadamente 5 mg/ml, en 25/75 MeOH/H<sub>2</sub>O, y se sonicó. La caracterización se realizó en una columna Zorbax SBC–18 (7,5 cm x 4,6 mm, 3,5 μm de tamaño de partícula), y la detección se logró usando absorbancia de UV de serie de diodo, 260 nm, 300 nm y 360 nm, donde las líneas de la figura se representan en orden ascendente, y 260 nm, sobre la base. Las condiciones de operación fueron: un caudal de 1,5 ml/min; temperatura de 40° C; volumen de inyección de la muestra de 20 μl; y tiempo de ejecución de 19 minutos. El gradiente de fase móvil utilizado fue el siguiente:

**Tabla 1:** Gradiente de fase móvil

Tiempo	Fase
0 Minutos:	15% Metanol (Solvente B) / 85% Agua con 1% ácido acético (Solvente A)
10 Minutos:	95% Metanol / 5% Agua con 1% Ácido acético.
15 Minutos:	15% Metanol / 85% Agua con 1% Ácido acético.
15,01 Minutos	95% Metanol / 5% Agua con 1% Ácido acético.
19 Minutos:	15% Metanol / 85% Agua con 1% Ácido acético

45

La caracterización de HPLC del extracto se exhibe en la FIG. 1. En una forma de realización, la composición extraída de la presente invención, en aislamiento sustancial, exhibe un perfil de HPLC sustancialmente similar a aquel representado en la FIG. 1.

Ejemplo 2.

5 Regulación ascendente *in vivo* de biomarcadores de la piel.

Se ensayaron extractos botánicos de *Maesa japonica* a fin de determinar su capacidad para regular en forma ascendente biomarcadores claves de la piel *in vivo*. Se trataron 20 sujetos sanos, mujeres, de raza blanca, de 30–65 años de edad, con tipo de piel II o III y fotodaño leve a moderado, con los ingredientes en el antebrazo dorsal durante 3 semanas (3 rondas consecutivas de 5 x 24 horas, parches bajo semioclusión). Los artículos de ensayo y los vehículos se aplicaron en una asignación aleatorizada en cinco sitios en cada antebrazo. Cada sujeto se trató con el extracto de *Maesa japonica* en una concentración de 0,2% formulado en vehículo de propilenglicol/etanol/H<sub>2</sub>O (65:25:10) y el control de vehículo. La dosis de aplicación fue de 2 mg/cm<sup>2</sup>. Después del tratamiento, se obtuvo una biopsia de punción de 2 mm de cada sitio de tratamiento, y se fijó en formalina regulada al 10%. Las muestras de tejido luego se empotraron en parafina, se seccionaron (espesor de 5 micrómetros), se procesaron y se tiñeron para la detección de los siguientes marcadores de la piel: colágeno total (por tinción tricrómica de Masson), procolágeno y proteína de unión de ácido hialurónico (HABP, según su sigla en inglés). Además, se evaluó el espesor de la epidermis. Para cada marcador, el sitio tratado se comparó con en el sitio de vehículo a fin de determinar la diferencia en la intensidad del marcador. Si la intensidad del marcador en el sitio tratado es mayor en relación con el control, esto indica un mejoramiento de dicho biomarcador. La Tabla 2 muestra el porcentaje de sujetos que tuvieron un mejoramiento en los biomarcadores de la piel evaluados, luego de tres semanas de tratamiento con un extracto de *Maesa japonica*.

**TABLA 2.** Porcentaje de sujetos que tuvieron un mejoramiento en los biomarcadores de la piel evaluados luego de tres semanas de tratamiento con un extracto de *Maesa japonica*

Ingredientes activos	Tasa de prueba (% activo)	Engros. de la epidermis	Colágeno total	Procolágeno	HABP
<i>Maesa japonica</i>	0,200	42,9	55,9	61,3	63,9

25 El extracto botánico de *Maesa japonica* reguló en forma ascendente varios biomarcadores, tales como el engrosamiento de la epidermis (42,9% de los sujetos exhibieron un incremento), colágeno (55,9% de los sujetos exhibieron un incremento), procolágeno (61,3% de los sujetos exhibieron un incremento) y proteína de unión de ácido hialurónico (63,9% de los sujetos exhibieron un incremento), *in vivo*, cuando se aplicó en forma tópica a la piel. Se cree que la regulación ascendente de estos biomarcadores, que declinan con el envejecimiento de la piel, conduce a un mejoramiento en la apariencia de la piel en envejecimiento o de la piel envejecida.

Ejemplo 3.

Evaluación de la actividad de inhibición de pigmento *in vitro*.

35 Se cultivaron células de melanoma de ratón B16 (estirpe celular: ATCC, cat. #: CRL–6475) en DMEM (medio de Eagle modificado de Dulbecco, según su sigla en inglés) en discos tratados de cultivo de tejido de 96 receptáculos. Las células se expusieron a material de ensayo diluido o vehículo de control durante 7 días. Luego del período de tratamiento, se cuantificó el nivel de pigmento producido en el medio, usando un espectrofotómetro a 540 nm. El porcentaje de inhibición de producción de pigmento por el ingrediente activo de ensayo se calculó en relación con el control de vehículo. *Maesa japonica* (@ 0,1%) inhibió la producción de pigmento en el rango de alrededor de 0–20%.

Ejemplo 4.

40 A. Composiciones ejemplares anticelulíticas.

Las composiciones cosméticas que comprenden un extracto de *Maesa japonica* para la aplicación tópica a la piel que exhibe o que presenta riesgo de exhibir celulitis se proporcionan en la Tabla 3.

**Tabla 3. Composición cosmética anticelulítica de muestra.**

<b>Ingrediente</b>
Modificador estético
Emoliente
Emulsionante
Agente antiinflamatorio
Quelante
Refrescante
Estimulador de elastina
Exfoliante
Fragancia
Humectante
Mejorador de la microcirculación
Neutralizador
Conservante
Pantalla solar
Inhibidor de la colagenasa/elastinasa
Extracto de fruto de espino ( <i>Crataeg. monog.</i> )
Extracto de grano de café
Extracto de soja ( <i>Glycine soja</i> )
Extracto de <i>Celosia cristata</i> & extracto de <i>Prunella vulgaris</i>
Clorhidrato de L-Carnitina
Extracto de hoja de <i>Averrhoa carambola</i>
Extracto de <i>Maesa japonica</i>
Agua desmineralizada

B. Composiciones antienvjecimiento ejemplares.

- 5 Las composiciones cosméticas que comprenden un extracto de *Maesa japonica* para la aplicación tópica a la piel que exhibe signos de envejecimiento o a la piel envejecida se proporcionan en la Tabla 4.

**Tabla 4. Composición cosmética facial antienvjecimiento de muestra.**

<b>Ingrediente</b>
Modificador estético
Emoliente
Emulsionante
Agente antiinflamatorio
Quelante

Refrescante
Estimulador de elastina
Exfoliante
Fragancia
Humectante
Mejorador de la microcirculación
Neutralizante
Conservante
Pantalla solar
Inhibidor de colagenasa/elastinasa
Fitol
Antioxidante
Extracto de hinojo
Extracto de zanahoria
Extracto de granada
Ácido tiodipropiónico (TDPA)
Polifenol de té verde
L-4 Tiazolilánina
Extracto de <i>Maesa japonica</i>
Agua desmineralizada

C. Composiciones ejemplares aclarantes de la piel.

Las composiciones cosméticas que comprenden un extracto de *Maesa japonica* para la aplicación tópica a la piel que exhibe signos de hiperpigmentación se proporcionan en la Tabla 5.

TABLA 5. Composiciones aclarantes de la piel de muestra.

Descripción
Agua desmineralizada
Carbopol 934
Acrilatos/C10-30 Alquil acrilato polímero cruzado
Acrilatos/C10-30 Alquil acrilato polímero cruzado
Goma de xantano
EDTA disódico – Grado técnico
Metilparabeno
Alcohol SD40B
Mezcla de alcoholes (3210 & 1901 92,52-7,48)
Mezcla de alcoholes (3215 & 1901 92,52-7,48)

Fenoxietanol–98% MIN (*RI*)
Butilenglicol
Pentilenglicol (*RI*)
Etoxidiglicol
ISODODECANO
Dilauril Tiodipropionato
Tetrahexildecil ascorbato
Ascorbil glucósido
Glicirricinato – dipotásico Unp.
Vainas de sílice
Solución de hidróxido de sodio al 50%
Fluido de silicona SF–96–5
PEG–40 Estearato
Estearat–2
Extracto de Saxifraga Sarmentosa/uva
<i>Saccharomyces</i> / fermento de zinc
Extracto de levadura
Extracto de Kudzu ( <i>Pueraria Lobata</i> ) simbiosoma
Extracto de soja ( <i>Glycine Soja</i> )
Extracto de raíz de zanahoria ( <i>Daucus Carota Sativa</i> )
Fitol
Dimeticona / Dimeticona polímero cruzado
Ácido tiodipropiónico
Extracto de <i>M. Japonica</i>

5 Se cree que estas composiciones, las composiciones cosméticas anticelulíticas, antienvjecimiento y aclarantes de la piel arriba mencionadas son eficaces para tratar, revertir, aliviar y/o prevenir los signos del envejecimiento; específicamente, se cree que las composiciones reducen la aparición de celulitis, arrugas, líneas y debilitamiento en la piel, y la decoloración de la piel, respectivamente. Las composiciones de las Tablas 3–5 pueden aplicarse a la piel que necesita tratamiento, lo que significa la piel que necesita un beneficio anticelulítico, antienvjecimiento o aclarante de la piel, respectivamente. Las composiciones cosméticas pueden aplicarse directamente a la piel que necesita tratamiento.

10 Estas composiciones cosméticas se aplican a la piel envejecida o decolorada, dos o tres veces por día, durante tanto tiempo como sea necesario para el logro de los resultados antienvjecimiento o aclarantes de la piel deseados, un régimen de tratamiento que puede comprender la aplicación diaria durante por lo menos una semana, por lo menos dos semanas, por lo menos cuatro semanas, por lo menos ocho semanas, o por lo menos doce semanas. Alternativamente, las composiciones cosméticas ejemplares pueden usarse en el tratamiento crónico de la piel envejecida o decolorada.

15 Todas las referencias que incluyen solicitudes de patente y publicaciones de patente citadas en esta solicitud se incorporan en la presente solicitud por referencia en su totalidad, y para todos los propósitos, al mismo alcance que si cada solicitud de patente, patente o publicación individual fuera específica e individualmente indicada para ser incorporada por referencia en su totalidad para todos los propósitos. Muchas modificaciones y variaciones de esta invención pueden efectuarse sin alejarse de su espíritu y alcance, como será evidente para los expertos en la técnica. Las formas de realización específicas descritas en la presente solicitud se ofrecen solo a modo de ejemplo,

y la invención solo debe ser limitada por los términos de las reivindicaciones anexas, junto con el alcance completo de los equivalentes a los cuales tienen derecho dichas reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un método no terapéutico de mejoramiento de la apariencia estética de una piel en envejecimiento que lo necesita, que comprende la aplicación tópica a la piel, de una composición en un vehículo cosméticamente aceptable, que comprende un extracto de *Maesa japonica* en una cantidad eficaz para impartir un mejoramiento en la apariencia estética de la piel.
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el envejecimiento se debe a efectos cronológicos, hormonales o ambientales.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el mejoramiento en la apariencia estética se selecciona del grupo que consiste en:
- 10 (a) el tratamiento, la reducción y/o la prevención de líneas finas o arrugas;
- (b) la reducción del tamaño de poro de la piel;
- (c) el mejoramiento en el grosor, el cuerpo y/o la tensión de la piel;
- (d) el mejoramiento en la flexibilidad y/o la suavidad de la piel;
- (e) el mejoramiento en el tono, el brillo y/o la claridad de la piel;
- 15 (f) el mejoramiento en la producción de procolágeno y/o colágeno;
- (g) el mejoramiento en el mantenimiento y la remodelación de la elastina;
- (h) el mejoramiento en la textura de la piel y/o la promoción de la retexturización;
- (i) el mejoramiento en la reparación y/o función de la barrera de la piel;
- (j) el mejoramiento en la apariencia de los contornos de la piel;
- 20 (k) la restauración del brillo y/o la luminosidad de la piel;
- (l) el reabastecimiento de nutrientes y/o constituyentes esenciales de la piel;
- (m) el mejoramiento de la apariencia de la piel disminuido por el envejecimiento y/o la menopausia;
- (n) el mejoramiento de la humectación y/o hidratación de la piel;
- (o) el aumento en la prevención y/o prevención de la pérdida de elasticidad y/o en la resiliencia de la piel;
- 25 (p) el tratamiento, la reducción y/o la prevención del debilitamiento de la piel;
- (q) el tratamiento, la reducción y/o la prevención de la decoloración de la piel; y cualquier combinación de los anteriores.
4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde la piel es piel sensible.
5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición se aplica en forma tópica por lo menos una vez por día durante por lo menos una semana.
- 30 6. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el extracto se presenta en una cantidad de alrededor de 0,0001% en peso a alrededor de 90% en peso, sobre la base del peso total de la composición.
7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, donde el extracto se presenta en una cantidad de alrededor de 0,01% en peso a alrededor de 10% en peso del peso total de la composición.
- 35 8. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el extracto de la planta *Maesa japonica* deriva de flores de la planta de *Maesa japonica*.
9. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 3, donde el mejoramiento de la piel se debe a un aumento en la síntesis de colágeno, un aumento en la síntesis de ácido hialurónico, un aumento del espesor de la epidermis, una reducción en la síntesis de melanina; o cualquier combinación de los anteriores.
- 40 10. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el mejoramiento en la apariencia estética es un beneficio de aclaramiento.
11. El método de la reivindicación 10, donde el beneficio de aclaramiento se selecciona del grupo que consiste en:

- (a) el blanqueamiento de vello/cabello, piel, labios y/o uñas hiperpigmentados;
  - (b) la reducción de manchas de la edad;
  - (c) el emparejamiento o la optimización de la decoloración de la piel;
  - (d) el mejoramiento de la apariencia de ojeras debajo de los ojos;
- 5 (e) el tratamiento de melasma, cloasma, pecas, cicatrices posquemaduras e hiperpigmentación posheridas;
- (f) la decoloración de vello/cabello en el cuero cabelludo, las piernas, el rostro y otras áreas donde se desean la decoloración y la reducción de color;
  - (e) el blanqueamiento de manchas en uñas; y sus combinaciones.
- 10 12. El método de la reivindicación 10, donde el beneficio de aclaramiento se debe a una reducción en la síntesis de melanina.
13. El método de la reivindicación 12, donde la reducción de la síntesis de melanina es de 20–100% y preferentemente de 40-100%.
14. El método de acuerdo con la reivindicación 10, donde el extracto de planta se presenta en una cantidad de 0,01% en peso a 10% en peso sobre la base del peso total de la composición.
- 15 15. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende la aplicación tópica a un área de la piel que lo necesita, de una cantidad eficaz de un extracto de *Maesa japonica* que modula un biomarcador de la piel, donde la capacidad del extracto de *Maesa japonica* para modular un biomarcador de la piel ha sido determinada por un ensayo que mide la cantidad de cambio en un biomarcador de la piel seleccionado del grupo que comprende el engrosamiento de la epidermis; total de proteína de unión de ácido hialurónico, colágeno y procolágeno en células de la piel y/o precursores de la prediferenciación de células de la piel que se han puesto en contacto con el extracto de *Maesa japonica*.
- 20

**FIG. 1**

