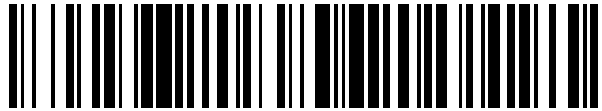


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 792**

51 Int. Cl.:

<b>A61Q 19/02</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/97</b>	(2006.01)
<b>A61K 36/18</b>	(2006.01)
<b>A61K 36/28</b>	(2006.01)
<b>A61Q 19/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/02</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/49</b>	(2006.01)
<b>A61Q 19/08</b>	(2006.01)
<b>A61K 36/185</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.08.2011 E 11749665 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2605835**

54 Título: **Composiciones que comprenden paulownia y/o extractos de paulownia y usos de los mismos**

30 Prioridad:

**19.08.2010 US 859323**  
**19.08.2010 US 859317**  
**19.08.2010 US 859322**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.06.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KAUR, SIMARNA;**  
**LOY, CHONG JIN;**  
**MAHMOOD, KHALID;**  
**SALIOU, CLAUDE y**  
**SOUTHALL, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 573 792 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

Composiciones que comprenden paulownia y/o extractos de paulownia y usos de los mismos.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a métodos para iluminar la piel usando composiciones que comprenden paulownina y/o extractos de plantas que contienen paulownina. Más específicamente, se refiere a métodos para aclarar la piel usando composiciones que comprenden paulownina de cualquiera de una variedad de fuentes naturales y sintéticas y/o que comprende extractos de ciertas sustancias botánicas del género *Paulownia* que contienen paulownina.

**Descripción de técnica relacionada**

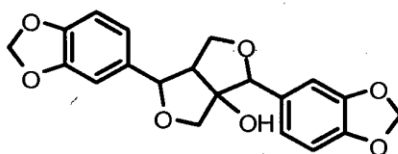
La *Paulownia* es un género de plantas nativo de Asia que se ha extendido gradualmente a Europa y Estados Unidos de América. Las especies del género *Paulownia* se consideran generalmente árboles ornamentales con amplias aplicaciones relacionadas con la artesanía y ecología por su madera. Por ejemplo, la madera de tales árboles es popular para hacer cajas armónicas de instrumentos de cuerda en Japón, China y Corea. También es popular con comerciantes de madera para su uso en la fabricación de muebles. Los árboles *Paulownia* tienen usos ecológicos y son considerados fitorremediadores, esto es, pueden procesar contaminantes industriales a través de su sistema vascular para ayudar a limpiar y recuperar la tierra.

En Japón, *Paulownia* se llama *kiri* que se refiere específicamente a una especie, *Paulownia tomentosa*, también llamado "Árbol de princesa". Otros nombres que se usan con frecuencia son "árbol emperatriz", "árbol dedalera", "Paulownia Real", "Pao tong" (en China) y "Odong-Namoo" (en Corea). El nombre científico es "*Paulownia tomentosa*" con un número de sinónimos presentados en la diversa bibliografía, es decir, "*Paulownia imperialis*", "*Paulownia recurva*" y "*Bignonia tomentosa*". *Paulownia tomentosa* pertenece a la familia "Paulowniaceae" o llamada algunas veces "Scrophulariaceae". La base de datos de plantas del Departamento de Agricultura de Estados Unidos (plants.USDA.gov) identifica al Árbol Princesa mediante un único símbolo "PATO2", con *Paulownia tomentosa* y *Paulownia imperialis* siendo nombres sinónimos.

El aceite de flor de *Paulownia tomentosa* se ha estudiado muy bien y ha resultados más rico en aroma en comparación con otras especies. Un número de bioactividades se asocian a los extractos de varias partes de *Paulownia tomentosa*, por ejemplo, componentes anti-cáncer de extracto de flor, actividad antihelmíntica de extracto no especificado, actividades antibacterianas de extractos de fruta y flores, actividad antioxidante de extracto de flor y propiedades antivirales de corteza de la raíz. Los extractos de hoja de *Paulownia tomentosa* se describen para crecimiento de pelo y propiedades para fortalecer el pelo.

*Paulownia fortunei* también pertenece a la familia "Paulowniaceae". La flor, hoja, cáscara, raíz y fruto de *Paulownia fortunei* son de valor médico y se presentan para su uso en el tratamiento de infecciones, inflamación y lesión, en cremas anti-tumor. Se presenta la corteza para su uso en el tratamiento de enfermedad ortopédica, hemorroides, y olor de pies y el epicarpio del fruto para actividad antimicrobiana. Se presentan las hojas para su uso en la disolución de infección piogénica y para potenciar el crecimiento de pelo.

Paulownina, también conocida como isopaulownina o neopaulownina, es un lignano aislado de partes aéreas de varia plantas. La estructura química puede darse de la siguiente manera:



La presente invención se refiere al descubrimiento del solicitante de que extractos de *Paulownia*, más específicamente la madera de *Paulownia tomentosa*, *Paulownia fortunei*, *Paulownia elongata* y *Paulownia kawakamii*, son beneficiosos para su uso en composiciones para la piel y muestra una iluminación cutánea significativa e inesperada y otras propiedades. La presente invención también se refiere al descubrimiento del solicitante de que el compuesto de Paulownina muestra una iluminación cutánea significativa e inesperada y otras propiedades.

**Resumen de la invención**

Se desvelan composiciones que comprende un transportador y un extracto seleccionado del grupo consistente en extracto de madera de *Paulownia fortunei*, extracto de madera de *Paulownia elongata*, extracto de madera de *Paulownia kawakamii* y combinaciones de dos o más de los mismos.

La presente invención está dirigida a métodos para iluminar la piel que comprenden la etapa de aplicar a una piel que necesite un tratamiento iluminador de piel, un extracto seleccionado del grupo consistente en extracto de madera de *Paulownia fortunei*, extracto de madera de *Paulownia elongata*, extracto de madera de *Paulownia kawakamii* y combinaciones de dos o más de los mismos, donde los extractos contienen paulownina.

5 En otros aspectos más, la presente invención está dirigida a métodos para iluminar la piel que comprenden la etapa de aplicar a la piel que necesite un tratamiento iluminador de piel una composición que comprende paulownina y un transportador.

## 10 Descripción de la invención

Como se ha señalado anteriormente, los solicitantes han descubierto de manera inesperada que paulownina, y/o extractos de la madera de *Paulownia tomentosa*, *Paulownia fortunei*, *Paulownia elongata* y *Paulownia kawakamii* que contienen paulownina, pueden usarse en composiciones, preferentemente composiciones para cuidado de la piel, y para métodos para iluminar la piel.

15 Como aquí se usan, los términos "iluminar la piel" se refieren generalmente a iluminar, dar brillo, blanquear y/o igualar el tono de piel, el color de piel, y/o el matiz de piel, y/o a la reducción en el tono cetrino, y/o a iluminar y/o disminuir las marcas de hiperpigmentación y/o lesione, incluyendo, aunque sin limitar, manchas de pigmentación, manchas de melanina, manchas de edad, manchas de sol, lentigos seniles, pecas, lentigos simplex, queratosis solar pigmentada, queratosis seborreica, melasma, marcas de acné, hiperpigmentación post-inflamatoria, lentígenes, efélides, combinaciones de dos o más de los mismos y similares. En ciertas realizaciones, "iluminar la piel" también se refiere a aumentar el resplandor de la piel, el brillo, translucencia y/o luminiscencia y/u obtener una apariencia de tono de piel más radiante, brillante, trasluciente o luminosa o un tono de piel menos amarillo y cetrino. En ciertas realizaciones preferentes, "iluminar la piel" se refiere a iluminar e igualar el tono de piel, aumentar el resplandor de piel y/o iluminar las manchas de la edad.

20 Como aquí se usan, los términos "piel que necesita un tratamiento iluminador de piel" se refiere generalmente a piel que muestra una o más de las propiedades seleccionadas del grupo consistente en: piel que tiene un valor de Ángulo de Tipología Individual (ATI) medido por debajo de 41 como lo mide la GUÍA COLIPA: GUIA PARA LA DETERMINACIÓN COLORIMÉTRICA DE TIPO DE COLOR DE PIEL Y PREDICCIÓN DE DOSIS DE ERITEMA MÍNIMO (MED) SIN EXPOSICIÓN A UV publicado en 2007, que se describe con más detalla más abajo, piel oscurecida y/o cetrina, incluyendo piel oscurecida por UV, piel con tono de piel irregular o piel con una o más marcas de hiperpigmentación y/o lesiones que incluyen, aunque no se limitan a, manchas pigmentadas, manchas de melanina, manchas de edad, manchas de sol, lentigos seniles, pecas, lentigos simplex, queratosis solar pigmentada, queratosis seborreica, melasma, marcas de acné, hiperpigmentación post-inflamatoria, lentígenes, efélides, combinaciones de dos o más de los mismos y similares. En los manuales COLIPA, el color de la piel es la función definida del valor ATI: piel muy clara >55; Piel clara 41-55, Intermedia 28-41 y piel bronceada <28. En ciertas realizaciones preferentes, "piel que necesita iluminación cutánea" se refiere a individuos con una piel que tiene un valor ATI inferior a 41, tal como aproximadamente 40 o menos, aproximadamente 35 o menos, o más preferentemente aproximadamente 28 o menos. En ciertas realizaciones preferentes, la presente invención se dirige a composiciones y métodos para su uso en piel que necesite tratamiento iluminador de piel seleccionado de piel cetrina y/o oscurecida. En otras ciertas realizaciones preferentes, la presente invención está dirigida a composiciones y métodos para su uso en piel que necesite tratamiento iluminador de piel seleccionado del grupo consistente en manchas de edad, pecas, marcas que se quedan después del acné y combinaciones de dos o más de los mismos.

30 Como aquí se usa, "piel que necesita mejorar los signos del envejecimiento" significa una piel que está, aunque no se limita a, hundida, flácida, floja, áspera, arrugada, fina e irregular. Mejorar los signos del envejecimiento significa mejorar la firmeza de la piel, mejorar la textura de la piel, mejorar la apariencia de arrugas en la piel, mejorar el tono de piel o el tratamiento de agresiones externas en la piel.

35 Como aquí se usa, "mejorar la firmeza de la piel" significa aumentar la firmeza o elasticidad de la piel, prevenir la pérdida de firmeza o elasticidad de la piel o prevenir o tratar la piel hundida, flácida o floja. La firmeza o elasticidad de la piel puede medirse mediante el uso de un cutómetro, véase Manual de Método no invasivo y la Piel, eds. J. Serup, G. Jemec & G. Grove, Capítulo 66.1 (2006). La pérdida de elasticidad o firmeza en la piel puede ser el resultado de un número de factores, incluyendo aunque sin limitar a envejecimiento, daños ambientales o el resultado de una aplicación de un cosmético a la piel.

40 Como aquí se usa, "mejorar la textura de la piel" significa suavizar la superficie de la piel para eliminar bultos o fisuras en la superficie de la piel.

45 Como aquí se usa, "mejorar la apariencia de arrugas en la piel" significa prevenir, retrasar, eliminar o invertir el proceso de formación de arrugas y líneas finas en la piel.

50

55

60

65

- 5 Como aquí se usa, “tratamiento de agresiones externas en la piel” significa la reducción o prevención del daño de agresiones externas en la piel. Ejemplos de agresiones externas incluyen, aunque no se limitan a, daño en piel por el uso de limpiadores (por ejemplo, limpiadores tópicos que contienen surfactantes), maquillaje, afeitado así como daño ambiental como por luz UV (por ejemplo, daño solar de luz solar o daño de fuentes no naturales como lámparas UV y simuladores solares), ozono, gases, contaminación, cloro y compuestos que contienen cloro y humo de tabaco. Los efectos de agresiones externas en la piel incluyen, aunque no se limitan a, daño oxidativo y/o nitrosativo y modificaciones en lípidos, carbohidratos, péptidos, proteínas, ácidos nucleicos y vitaminas. Los efectos de agresiones externas en la piel también incluyen, aunque no se limitan a, pérdida de viabilidad celular, pérdida o alteración de funciones celulares, y cambios en la expresión de genes y/o proteínas.
- 10 Como aquí se usa, “mejorar el tono de la piel” significa iluminar la apariencia de la piel (por ejemplo, iluminar marcas pigmentadas o lesiones, reducir el aspecto cetrino de la piel y/o igualar el color de la piel).
- 15 Como aquí se usa, “piel que necesita reducir inflamación cutánea” significa una piel que muestra rojez o eritema, edemas, o que es reactiva o sensible a elementos externos. Los elementos externos incluyen, aunque no se limitan a, rayos de sol (UV, visibles, IR), microorganismos, contaminantes atmosféricos como ozono, contaminantes de gases, cloro y compuestos que contienen cloro, humo de tabaco, temperaturas frías, calor, jabón y detergentes, cosméticos, joyas. Los trastornos inflamatorios y condiciones relacionadas que pueden tratarse o prevenirse mediante el uso de las composiciones de esta invención incluyen, aunque no se limitan a, los siguientes: artritis, bronquitis, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, psoriasis, dermatitis seborreica, dermatitis por zumaque y roble venenoso, eczema, dermatitis alérgica, erupción polimorfa lumínica, dermatosis inflamatoria, foliculitis, alopecia, hiedra venenosa, picaduras de insecto, inflamación por acné, irritación inducida por factores extrínsecos que incluyen, aunque no se limitan a, sustancias químicas, trauma, sustancias contaminantes (como humo de tabaco) y exposición al sol, condiciones secundarias que son el resultado de inflamación incluyendo, aunque sin limitar a, xerosis, hiperqueratosis, prurito, hiperpigmentación post-inflamatoria, cicatrices y similares. Preferentemente, los trastornos inflamatorios y las condiciones relacionadas que pueden tratarse o prevenirse usando los métodos e la invención son artritis, dermatosis inflamatoria, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, erupción polimorfa lumínica, irritación, incluyendo eritema inducido por factores extrínsecos, inflamación por acné, psoriasis, dermatitis seborreica, eczema, hiedra venenosa, roble venenoso, zumaque venenoso, picaduras de insectos, foliculitis, alopecia y condiciones secundarias y similares.
- 20 Como aquí se usa, a menos que se especifique lo contrario, todos los porcentajes de ingredientes en composiciones son porcentajes de peso de ingredientes activos/sólidos en base al peso total de la composición.
- 25 Como aquí se usa, una composición que está “esencialmente libre” de un ingrediente significa que la composición tiene aproximadamente 2% o menos del ingrediente por peso en base al peso total de la composición. Preferentemente, una composición que está esencialmente libre de un ingrediente tiene aproximadamente 1% o menos, más preferentemente aproximadamente 0,5% o menos, más preferentemente aproximadamente 0,1% o menos, más preferentemente aproximadamente 0,05 o menos, más preferentemente aproximadamente 0,01% o menos por peso en base al peso total de composición del ingrediente. En ciertas realizaciones más preferentes, una composición que está esencialmente libre de un ingrediente está libre del ingrediente, esto es, no tiene nada del ingrediente en la composición.
- 30 Como aquí se usa, “cosméticamente/dermatológicamente aceptable” significa que los ingredientes que el término describe son adecuados para su uso en contacto con tejido (por ejemplo, la piel o pelo) sin indebida toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuestas alérgicas y similares.
- 35 Cualquier extracto adecuado de madera de *Paulownia* que contiene paulownina, por ejemplo la madera de *Paulownia tomentosa*, *Paulownia fortunei*, *Paulownia elongata* y/o *Paulownia kawakamii*, puede usarse de acuerdo con la presente invención. En ciertas realizaciones preferentes, los extractos son extractos de la madera *Paulownia fortunei*, *Paulownia elongata* y/o *Paulownia kawakamii*. En ciertas realizaciones particularmente preferentes, el extracto es un extracto de la madera de *Paulownia tomentosa*. En general, la madera de los árboles *Paulownia* incluyen madera de raíz, ramas o una combinación de ambas. Los extractos adecuados de *Paulownia* pueden derivarse de astillas de madera, polvo de madera y/o pequeños esquejes y similares.
- 40 Los extractos adecuados de madera de *Paulownia* pueden obtenerse usando métodos convencionales que incluyen, aunque no se limitan a, extracción directa de material de la madera moliendo, macerando, apretando, exprimiendo, triturando, centrifugando y/o procesos tales como percolación en frío, agitación/destilación, extracción asistida con microondas, sonicación, extracción con gas comprimido CO<sub>2</sub> supercrítico/subcrítico con o sin modificadores polares, extracción acelerada con disolvente, extracción con agua caliente presurizada o normal, extracción con aceite, extracción con membrana, extracción con Soxhlet, destilación/extracción con dedo de oro y/o procesos desvelados, por ejemplo, en patente de Estados Unidos N° 7442391, 7473435 y 7537791 de Integrated Botanical Technologies, LLC, y similares, o mediante otros métodos tales como extracción con disolvente y similares. Los extractos pueden ser, o pueden estar hechos de, una fracción de materiales, o una combinación de una o más fracciones de materiales, extraídos de maderas de *Paulownia* mediante cualquier método como el aquí descrito. Cualquiera de una variedad de disolventes que incluyen disolventes polares, disolventes no polares o una
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

- combinación de dos o más de los mismos pueden usarse en métodos que comprenden extracción con disolvente. Los disolventes polares adecuados incluyen disolventes polares inorgánicos como agua y similares, disolventes orgánicos polares como alcoholes y ácidos orgánicos correspondientes, por ejemplo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alcoholes incluyendo metanol, propanol, butanol y similares y ácidos orgánicos, incluyendo ácido acético, ácido fórmico, ácido propanoico y similares, polioles y glicoles, incluyendo polioles/glicoles C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y similares, y combinaciones de dos o más de los mismos. Los disolventes no polares adecuados incluyen disolventes orgánicos no polares como alcanos, incluyendo alcanos C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalcanos, incluyendo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alcanos, éteres de alquilo, incluyendo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> éteres de alquilo, éteres de petróleo, cetonas, incluyendo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> cetonas, cloruro de metileno, acetato de etilo, xileno, tolueno, cloroformo, aceite vegetal, aceite mineral y similares. En otra realización, la extracción puede obtenerse mediante disolventes no polares descritos anteriormente o extracción con fluido supercrítico con o sin modificador polar como C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alcoholes, agua, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> polioles/glicoles o C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> ácidos orgánicos. En ciertas realizaciones preferentes, el extracto de la invención es un extracto polar preparado pulverizando y extrayendo la madera usando un disolvente polar que tiene un valor dieléctrico constante de entre 1 a 100 a 20°C, preferentemente una constante dieléctrica de un valor entre 4 y 60 a 20°C, más preferentemente una constante dieléctrica de un valor entre 4 y 50 a 20°C, e incluso más preferentemente una constante dieléctrica de un valor entre 4 y 40 a 20°C. Ejemplos de disolventes polares preferentes incluyen C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alcoholes, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> polioles/glicoles, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> ácidos orgánicos, agua y combinaciones de dos o más de los mismos que tienen un valor de constante dieléctrica de entre 1 y 100, preferentemente entre 4 y 60, y más preferentemente entre 5 y 40 a 20°C, incluyendo, aunque sin limitar, aquellos disolventes y combinaciones de disolvente que tiene el valor deseado de constante dieléctrica como se desvela en "Constantes dieléctricas de algunas mezclas orgánicas disolvente-agua a varias temperaturas", Akerlof, Gosta; JACS, Vol. 54, N° 11 (Nov. 1932), págs. 4125-4139. En ciertas realizaciones preferentes, el extracto polar se extrae usando uno o más C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alcoholes, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> polioles, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> glicoles y combinaciones de dos o más de los mismos. En ciertas realizaciones más preferentes, el extracto se extrae usando uno o más de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoholes, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> polioles y/o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> glicoles. En ciertas realizaciones más preferentes, el extracto se prepara usando un disolvente que comprende metanol, etanol o una combinación de los mismos con o sin presencia de agua. En realizaciones más preferentes, el extracto se prepara usando alcohol anhidro o alcohol desnaturalizado con grado de reactivo y polvo de madera Kiri seca agitándola a temperatura ambiente durante 3 días. En ciertas realizaciones preferentes, el extracto puede además refinarse mediante tratamiento con carbón vegetal (también referido como carbono activo).
- En ciertas realizaciones, el extracto de madera de *Paulownia* puede prepararse para que esté esencialmente libre de ciertos materiales. En una realización, el extracto está esencialmente libre de ácido ursólico, beta-sitosterol o ambos.
- En ciertas realizaciones, la composición puede además incluir extractos de otras partes de un árbol *Paulownia*, por ejemplo, una o más de la corteza, hojas, raíces, frutos, semillas o flores. En otras realizaciones, la composición está esencialmente libre de extractos de otras partes sin madera del árbol *Paulownia*.
- En ciertas realizaciones, la composición puede comprender extractos de cultivos celulares de plantas del género *Paulownia*, tales como *Paulownia tomentosa*, *Paulownia fortunei*, *Paulownia elongata* y/o *Paulownia kawakamii*.
- Cualquier cantidad adecuada de extracto de madera de *Paulownia* puede usarse en las composiciones usadas en los métodos de la presente invención. Preferentemente, las composiciones comprenden una cantidad segura y efectiva de extracto de madera de *Paulownia*. Como aquí se usa, una "cantidad segura y efectiva" significa una cantidad del extracto de la composición suficiente para inducir el efecto deseado, pero suficientemente baja para evitar serios efectos secundarios, incluyendo toxicidad y similares. Para realizaciones que comprenden usos de la composición para iluminar la piel, una "cantidad efectiva para iluminar la piel" significa una cantidad de extracto que es efectiva para conseguir un valor  $\Delta L$  que es mayor que cero en el modelo de Equivalencias Epidérmicas de la Piel como una prueba de iluminación de piel ( $\Delta L$ ) como se describe más abajo. En ciertas realizaciones preferentes, la cantidad efectiva para iluminar la piel es una cantidad efectiva para conseguir un valor  $\Delta L$  de aproximadamente 1 o mayor.
- También se desvelan usasos de las composiciones para mejorar un signo de envejecimiento en la piel, y "cantidad efectiva para mejorar un signo de envejecimiento" significa una cantidad que proporciona una inhibición porcentual de producción de MMP-1 o MMP-9, medida de acuerdo con el procedimiento de Inhibición de UV-Inducción de MMP inducido del Ejemplo 11, más abajo, que es mayor que cero. En esta divulgación, la cantidad efectiva para mejorar un signo de envejecimiento es una cantidad que proporciona una inhibición porcentual de producción de MMP-1 o MMP-9, medida de acuerdo con el procedimiento de Inhibición de UV-Inducción de MMP inducido del Ejemplo 11 más abajo, que es aproximadamente 10% o superior.
- También se desvelan usos de las composiciones para reducir inflamación, y "cantidad efectiva para reducir inflamación" significa una cantidad que proporciona una inhibición porcentual de inflamación en la piel (IL-8), medida de acuerdo con los efectos anti-inflamatorios en el procedimiento Liberación de UV-Mediadores pro-inflamatorios inducidos por UV en epidermis reconstituida para IL-8 del Ejemplo 7 más abajo, que es mayor que cero. En esta divulgación, la cantidad efectiva para reducir la inflamación es una cantidad que proporciona una inhibición porcentual de inflamación de piel (IL-8), medida de acuerdo con los efectos anti-inflamatorios del procedimiento de mediadores pro-inflamatorios inducidos por UV en epidermis reconstituida para IL-8 del Ejemplo 7 más abajo, que es aproximadamente 10% o superior.

En ciertas realizaciones preferentes, las composiciones comprenden desde más que cero a aproximadamente 20% extracto de madera de *Paulownia*. En otras ciertas realizaciones preferentes, las composiciones comprenden desde aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 20%, desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10%, desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5%, desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5%, o desde aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2% extracto de madera de *Paulownia*. En otras ciertas realizaciones preferentes, las composiciones comprenden desde más que cero a aproximadamente 1%, desde aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 1%, desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1%, o desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1% extracto de madera de *Paulownia*. En otras ciertas realizaciones preferentes, las composiciones comprenden desde aproximadamente 1 a aproximadamente 5%, preferentemente desde aproximadamente 1 a aproximadamente 5% extracto de madera de *Paulownia*.

En las composiciones de los métodos de la presente invención puede usarse cualquier transportador adecuados. Preferentemente, para una composición de cuidado de piel, el transportador es un transportador cosméticamente aceptable. Como aquellos expertos en la técnica reconocerán, los transportadores cosméticamente aceptables que son adecuados para su uso en contacto con el cuerpo, en particular la piel para aplicaciones blanqueantes de piel, sin indebida toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuestas alérgicas y similares. Una cantidad segura y efectiva de transportadores es desde aproximadamente 50% a aproximadamente 99,999%, preferentemente desde aproximadamente 80% a aproximadamente 99,9%, más preferentemente desde aproximadamente 99,9% a aproximadamente 95%, más preferentemente desde aproximadamente 99,8% a aproximadamente 98% de la composición. El transportador puede estar en una amplia variedad de formas. Por ejemplo, transportadores en emulsión, incluyendo, aunque sin limitar, emulsiones aceite en agua, agua en aceite, agua en aceite en agua y aceite en agua en silicona, aquí son útiles. Estas emulsiones pueden cubrir una amplia gama de viscosidades, por ejemplo, desde aproximadamente 100 cps a aproximadamente 200.000 cps. Los ejemplos de transportadores cosméticamente aceptables adecuados incluyen disolventes cosméticamente aceptables y materiales para soluciones cosméticas, suspensiones, lociones, cremas, sueros, esencias, geles, tonificadores, bastones, sprays, pomadas, jabones líquidos y barras de jabón, champús, acondicionadores para el pelo, pastas, espumas, mousses, polvos, cremas para afeitado, toallitas, parches, tiras, parches con polvos, parches con microagujas, vendajes, hidrogeles, productos que forman película, mascarillas para la cara y piel, maquillaje, gotas líquidas y similares. Estos tipos de productos pueden contener varios tipos de transportes cosméticamente aceptables incluyendo, aunque sin limitar a, suspensiones, emulsiones como microemulsiones y nanoemulsiones, geles, sólidos, liposomas, otras tecnologías de encapsulación y similares. Los siguientes son ejemplos no limitativos de tales transportadores. Aquellos expertos en la técnica pueden formular otros transportadores.

En una realización, el transportador contiene agua. En otra realización, el transportador puede también contener uno o más disolventes acuosos u orgánicos. Los ejemplos de disolventes orgánicos incluyen, aunque no se limitan a: dimetil isosorbido; isopropilmiristato; surfactantes de naturaleza catiónica, aniónica y no-iónica; aceites vegetales; aceites minerales; ceras; gomas, agentes gelificantes sintéticos y naturales; alcanoles; glicoles y polioles. Los ejemplos de glicoles incluyen, aunque no se limitan a, glicerina, glicol de propileno, glicol de butileno, glicol de pentaleno, glicol de hexileno, glicol de polietileno, glicol de polipropileno, glicol de dietileno, glicol de trietileno, glicol de caprilo, glicerol, butanodiol y hexanotriol, y copolímeros o mezclas de los mismos. Los ejemplos de alcanoles incluyen, aunque no se limitan a, aquellos que tienen desde aproximadamente 2 átomos de carbono a aproximadamente 12 átomos de carbono (por ejemplo, desde aproximadamente 2 átomos de carbono a aproximadamente 4 átomos de carbono), como isopropanol y etanol. Los ejemplos de polioles incluyen, aunque no se limitan a, aquellos que tienen desde aproximadamente 2 átomos de carbono a aproximadamente 15 átomos de carbono (por ejemplo, desde aproximadamente 2 átomos de carbono a aproximadamente 10 átomos de carbono) como glicol de propileno. Los disolventes orgánicos pueden estar presentes en el transportador en una cantidad, en base al peso total del transportador, o desde aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 99,99 por ciento (por ejemplo, desde aproximadamente 20 por ciento a aproximadamente 50 por ciento). El agua puede estar presente en el transportador (antes de su uso) en una cantidad, en base al peso total del transportador, de dese aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 95 por ciento (por ejemplo, desde aproximadamente 50 por ciento a aproximadamente 90 por ciento). Las soluciones pueden contener cualquier cantidad adecuada de disolvente, incluyendo desde aproximadamente 40 a aproximadamente 99,99%. Ciertas soluciones preferentes contienen desde aproximadamente 50 a aproximadamente 99,9%, desde aproximadamente 60 a aproximadamente 99%, desde aproximadamente 70 a aproximadamente 99%, desde aproximadamente 80 a aproximadamente 99% o desde aproximadamente 90 a aproximadamente 99%.

Una loción puede estar hecha a partir de una solución. Las lociones contienen típicamente al menos un emoliente además de un disolvente. Las lociones pueden comprender desde aproximadamente 1% a aproximadamente 20% (por ejemplo, desde aproximadamente 5% a aproximadamente 10%) de un emoliente (o emolientes) y desde aproximadamente 50% a aproximadamente 90% (por ejemplo, desde aproximadamente 60% a aproximadamente 80%) de agua.

Otro tipo de producto que puede formularse a partir de una solución es una crema. Una crema contiene típicamente desde aproximadamente 5% a aproximadamente 50% (por ejemplo, desde aproximadamente 10% a

aproximadamente 20%) de un emoliente (o emolientes) y desde aproximadamente 45% a aproximadamente 85% (por ejemplo, desde aproximadamente 50% a aproximadamente 75%) de agua.

5 En otro tipo más de producto que puede formularse a partir de una solución es una pomada. Una pomada puede contener una base simple de aceites animales, vegetales o sintéticos o hidrocarburos semisólidos. Una pomada puede contener desde aproximadamente 2% a aproximadamente 10% de un emoliente (o emolientes) más desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2% de agente(s) espesante(s).

10 Las composiciones útiles en la presente invención pueden también formularse como emulsiones. Si el transportador es una emulsión, desde aproximadamente 1% a aproximadamente 10% (por ejemplo, desde aproximadamente 2% a aproximadamente 5%) del transportador contiene emulsionante(s). los emulsionantes pueden ser no iónicos, aniónicos o catiónicos.

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

20 Las preparaciones para cuidado de la piel con emulsión sencilla, tales como lociones y cremas, del tipo aceite en agua y agua en aceite, son bien conocidas en la técnica y son útiles en la invención de discusión. Las composiciones con emulsión multifase, como el tipo agua en aceite en agua o el aceite en agua en aceite, también son útiles en la invención de discusión. En general, las emulsiones sencillas o multifase contienen agua, emolientes y emulsionantes como ingredientes de discusión.

30 Las composiciones de esta invención también pueden formularse como un gel (por ejemplo, un gel acuoso, alcohol, alcohol/agua, o gel de aceite que usa agente(s) gelificante(s) adecuados. Los agentes gelificantes adecuados para geles acuosos y/o alcohólicos incluyen, aunque no se limitan a, gomas naturales, ácido acrílico y polímeros y copolímeros de acrilato, y derivados de celulosa (por ejemplo, hidroximetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa). Los agentes gelificantes adecuados para aceites (como aceite mineral) incluyen, aunque no se limitan a, copolímero de butileno/etileno/estireno hidrogenado y copolímero de etileno/propileno/estireno hidrogenado. Tales geles contienen típicamente entre aproximadamente 0,1% y 5% por peso de tales agentes gelificantes.

35 Las composiciones usadas en los métodos de la presente invención también pueden formularse en una formulación sólida (por ejemplo, un bastón con base de cera, composiciones para barras de jabón o toallitas). Las composiciones usadas en los métodos de la presente invención también pueden combinarse con un sustrato sólido, semi-sólido o soluble (por ejemplo, una toallita, mascarilla, almohadilla, guante o tira).

40 Las composiciones de los métodos de la presente invención también pueden formularse en formulaciones usadas para la cavidad oral, como pasta de dientes, gel, enjuague, solución, parche o similar. Las composiciones también pueden estar formuladas para su uso en el ojo, como soluciones, emulsiones, suspensiones como gotas o jabones o similares, o formuladas para su uso en la mucosa vaginal como por medio de geles, lociones, lubricantes y similares.

45 Las composiciones de los métodos de la presente invención pueden además comprender cualquiera de una variedad de agentes cosméticamente activos adicionales. Los ejemplos de agentes activos adecuados adicionales incluyen: agentes iluminadores de piel adicionales, agentes para oscurecer, agentes anti-edad adicionales, promotores de tropoelastina, promotores de colágeno, agentes anti-acné, agentes para control de brillos, agentes anti-microbianos como agentes anti-levaduras, anti-fúngicos y agentes anti-bacterianos, agentes antiinflamatorios, agentes anti-parásitos, analgésicos externos, pantallas solares, fotoprotectores, antioxidantes, agentes queratolíticos, detergentes/surfactantes, hidratantes, nutrientes, vitaminas, potenciadores de energía, agentes anti-transpirantes, astringentes, desodorantes, cremas depilatorias, agentes potenciadores del crecimiento de pelo, agentes retardantes de crecimiento de pelo, agentes reafirmantes, impulsores de hidratación, agentes potenciadores de eficacia, agentes anti-callos, agentes para el acondicionamiento de la piel, agentes anti-celulitis, fluoruros, agentes blanqueantes para dientes, agentes anti-placa y agentes que disuelven la placa, agentes para control de olores como mascarillas de olor o agentes que cambian el pH y similares. Los ejemplos de varios activos adecuados adicionales cosméticamente aceptables incluyen ácidos hidroxi, peróxido de benzoilo, D-pantenol, filtros UV como, pero sin limitar a, avobenzona (Parsol 1789), bisdisulizol disodio (Neo Heliopan AP), dietilamino hidroxibenzoil hexil benzoato (Uvinul A Plus), ecamsule (Mexoryl SX), metil antranilato, ácido 4-aminobenzoico (PABA), cinoxato, etilhexil triazon (Uvinul T 150), homosalato, 4-metilbencilideno alcanfor (Parsol 500), octil metoxicinamato (Octinoxato), octil salicilato (Octisalao), padimato O (Escalol 507), ácido fenilbencimidazol sulfónico (Ensulizol), polisilicona-15 (Parsol SLX), trolamina salicilato, Bemotricinol (Tinosorb S), benzofenonas 1-12, dioxibenzona, drometizol trisiloxano (Mexoryl XL), iscotrizinol (Uvasorb HEB), octocrileno, oxibenzona (Eusolex 4360), sulisobenzona, bisotrizol (Tinosorb M), dióxido de titanio, óxido de cinc, carotenoides, atrapantes de radicales libres, trampas de giro, retinoides y precursores de retinoides como retinol, ácido retinoico y palmitato de retinilo, ceramidas, ácidos grasos poli-insaturados, ácidos grasos esenciales, enzimas, inhibidores de enzimas, minerales,

5 hormonas tales como estrógenos, esteroides como hidrocortisona, 2-dimetilaminoetanol, sales de cobre como cloruro de cobre, péptidos que contienen cobre como Cu:Gly-His-Lys, conenzima Q10, aminoácidos como prolina, vitaminas, ácido lactobiónico, acetil-coenzima A, niacina, riboflavina, tiamina, ribosa, transportadores de electrones como NADH y FADH2, proteína de arroz y otros extractos botánicos como avena, aloe vera, matricaria, soja, extractos de seta Shiitake, y derivados y mezclas de los mismos.

10 En ciertas realizaciones preferentes, las composiciones usadas en los métodos de la presente invención son composiciones para cuidado de piel que comprenden un extracto de madera de *Paulownia* y al menos un agente activo iluminador de piel adicional. Los ejemplos de agentes activos iluminadores de piel adicionales adecuados incluyen, aunque no se limitan a, inhibidores de tirosinasa, agentes para degradación de melanina, agentes inhibidores de transferencia de melanosoma que incluyen antagonistas PAR-2, exfoliantes, pantallas solares, retinoides, antioxidantes, ácido Tranexámico, hidrocloreuro de éster cetilo de ácido tranexámico, agentes blanqueantes de piel, ácido linoleico, ácido oleico, sal disodio monofosfato de adenosina, extracto de camomila, alantoina, opacificadores, talcos y sílices, sales de cinc y similares, y otros agentes como se describen en Solano et al. Pigment Cell Res. 19 (550-571) y Ando et al. Int J Mol Sci 11 (2566-2575).

15 Los ejemplos de inhibidores de tirosinasa adecuados incluyen, aunque no se limitan a, vitamina C y sus derivados, vitamina E y sus derivados, ácido kójico, arbutina, resorcinoles, hidroquinona, flavonas, por ejemplo, flavanoides de regaliz, extracto de raíz de regaliz, extracto de mora, extracto de raíz de Dioscorea Cópita, extracto de Savifraga y similares, ácido elágico, salicilatos y sus derivados, glucosamina y sus derivados, Fullereno, Hinoquitol, ácido dioico, glucosamina de acetilo, 5,5'-dipropil-bifenil-2,2'-diol (Mganolignan), 4-(4-hidroxifenil)-2-butanol (4-HPB), combinaciones de dos o más de los mismos, y similares. Los ejemplos de derivados de vitamina C incluyen, aunque no se limitan a, ácido ascórbico ácido ascórbico-3-glucósido, fosfato de sodio ascorbilo, fosfato de magnesio ascorbilo y extractos naturales enriquecidos con vitamina C. Los ejemplos de derivados de vitamina E incluyen, aunque no se limitan a, alfa-tocoferol, beta, tocoferol, gamma-tocoferol, delta-tocoferol, alfa-tocotrienol, beta-tocotrienol, gamma-tocotrienol, delta-tocotrienol y mezclas de los mismos, acetato de tocoferol, fosfato de tocoferol y extractos naturales enriquecidos con derivados de vitamina E. Los ejemplos de derivados de resorcinol incluyen, aunque no se limitan a, resorcinol, resorcinol 4-sustituídos como 4-alquilresorcinol como 4-butiresorcinol (rucinol), 4-hexilresorcinol (Synovea HR, Sytheon), resorcinol de feniletilo (Symwhite, Symrise), 1-(2,4-dihidroxifenil)-3-(2,4-dimetoxi-3-metilfenil)-Propano (nivitol, Unigen) y similares y extractos naturales enriquecidos con resorcionles. Los ejemplos de salicilatos incluyen, aunque no se limitan a, salicilato de potasio 4-metoxi, ácido salicílico, ácido aetilsalicílico, ácido 4-metoxisalicílico y sus sales. En ciertas realizaciones preferentes, los inhibidores de tirosinasa incluyen un resorcinol 4-sustituído, un derivado de vitamina C o un derivado de vitamina E. En realizaciones más preferentes, el inhibidor de tirosina comprende resorcionol de feniletilo, resorcinol de 4-hexilo o ascorbilo-2-glucósido.

20 Los ejemplos de agentes para degradación de melanina incluyen, aunque no se limita a, peróxidos y enzimas como peroxidadas y ligninasas. En ciertas realizaciones preferentes, los agentes inhibidores de melanina incluyen peroxidada y ligninasa.

25 Los ejemplos de agentes inhibidores de transferencia de melanosoma incluyen antagonistas PAR-2 como inhibidor de tripsina de soja o inhibidor de Bowman-Birk, Vitamina B3 y derivados como Niacinamida, soja esencial, soja entera y extracto de soja. En ciertas realizaciones preferentes, los agentes inhibidores de transferencia de melanosoma incluyen un extracto de soja o niacinamida.

30 Los ejemplos de exfoliantes incluyen, aunque no se limitan a, ácidos alfa-hidroxi como ácido láctico, ácido glicólico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico o cualquiera combinación de cualquiera de los anteriores, ácidos beta-hidrox como ácido salicílico, ácido polihidroxi como ácido lactobiónico y ácido glucónico, y exfoliación mecánica como microdermabrasión. En ciertas realizaciones preferentes, el exfoliantes incluye ácido glicólico o ácido salicílico.

35 Los ejemplos de pantallas solares incluyen, aunque no se limitan a, avobenzona (Parsol 1789), bisdisulizol disodio (Neo Heliopan AP), dietilamino hidroxibenzoil hexil benzoato (Uvinul A Plus), ecamsule (Mexoryl SX), antranilato de metilo, ácido 4-aminobenzoico (PABA), cinoxato, etilhexil triazona (Uvinul T 150), homosalato, 4-metilbencilideno alcanfor (Parsol 5000), ocitl metoxicinnamato (Octinoxato), slicilato de octilo (Octisalate), padimato O (Escalol 507), ácido sulfónico de fenilbencimidazol (Ensilizole), polisilicona-15 (Parsol SLX), salicilato de trolamina, Bemotrizinol (Tinosorb S), benzonfenonas-1-2, dioxibenzona, drometrisol trisiloxano (Mexoryl XL), iscotrizinol (Uvasorb HEB), octorileno, oxibenzona (Eusolex 4360), sulisobenzona, bisotrisol (Tinosorb), dióxido de titanio, óxido de cinc y similares.

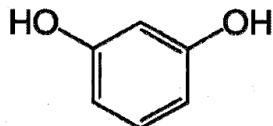
40 Los ejemplos de retinoides incluyen, aunque no se limitan a, retinol (alcohol de vitamina A), retinal (aldehído de vitamina A), acetato de retinilo, propianoto de retinilo, linoleato de propinilo, ácido retinoico, palmitato de retinilo, isotretinoino, tazaroteno, bexaroteno, adapaleno, combinaciones de dos o más de los mismos y similares. En ciertas realizaciones preferentes, el retinoide se selecciona del grupo consistente en retinol, retinal, acetato de retinilo, propionato de retinilo, linoleato de retinilo y combinaciones de dos o más de los mismos. En ciertas realizaciones más preferentes, el retinoide es retinol.



- Los ejemplos de antioxidantes incluyen, aunque no se limitan a, antioxidantes solubles en agua como compuestos de sulfhidrilo y sus derivados (por ejemplo, metabilsulfito de sodio y N-acetil-cisteína, glutatión), ácido lipoico y ácido dihidrolipoico, estilbenoides como resveratrol y derivados, lactoferrina, quelantes de hierro y cobre y ácido ascórbico y derivados de ácido ascórbico (por ejemplo, ascorbil-2-glucósido, ascorbil palmitato y ascorbil polipéptido).
- 5 Los antioxidantes solubles en aceite adecuados para su uso en las composiciones de esta invención incluyen, aunque no se limitan a, hidroxitolueno butilado, retinoides (por ejemplo, retinol y palmitato de retinilo), tocoferoles (por ejemplo, acetato de tocoferol), tocotrienoles y ubiquinonas. Los extractos naturales que contienen antioxidantes adecuados para su uso en las composiciones de esta invención incluyen, aunque no se limitan a, extractos que contienen flavonoides e isoflavanoides y sus derivados (por ejemplo, genisteína y diadzeína), extractos que contienen resveratrol y similares. Los ejemplos de tales extractos naturales incluyen semilla de uva, té verde, té negro, té blanco, corteza de pino, matricaria, matricaria libre de partenolide, extractos de avena, extracto de zarzamora, extracto de cotinus, extracto de soja, extracto de pomelo, extracto de germen de trigo, Hesperidina, extracto de uva, extracto de Portulaca, Licochalcona, chalcona, 2,2'-dihidrochalcona, 2'-hidroxi-2,3,5'-trimetoxichalcona, extracto de Prímula, própolis y similares.
- 10
- 15 El agente cosméticamente activo adicional puede estar presente en una composición en cualquier cantidad adecuada, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 20% por peso de la composición, por ejemplo, desde aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10% como desde aproximadamente 10% a aproximadamente 5%. En ciertas realizaciones preferentes, en una cantidad de 0, 1% a 5% y en otras realizaciones preferentes de 1% a 2%.
- 20
- Las composiciones usadas en los métodos de la presente invención pueden ser composiciones para cuidado de la piel que comprende un extracto de *Paulownia* y al menos un agente antiinflamatorio adicional. Los agentes activos antiinflamatorios adicionales adecuados incluyen, aunque no se limitan a, compuestos que tienen un IC50 (concentración a la que un compuesto alcanza 50% de inhibición de inflamación) o menos que o igual a 100 µg/ml para Interleuquina-2 en el ENSAYO ANTIINFLAMATORIO expuesto más abajo. El IC50 para los segundos compuestos antiinflamatorios puede ser inferior a aproximadamente 70 µg/ml, más preferentemente inferior a aproximadamente 50 µg/ml, más preferentemente inferior a aproximadamente 40 µg/ml, más preferentemente inferior a aproximadamente 30 µg/ml.
- 25
- 30 El ENSAYO ANTIINFLAMATORIO evalúa la habilidad de un agente para reducir la producción de citoquinas por parte de linfocitos humanos estimulados con el receptor de célula T (RCT) que activa la fitohemaglutinina del agente (PHA), y se realiza de la siguiente manera. Se recogen leucocitos humanos de un macho adulto sano por medio de leucoferesis, y se ajustó a una densidad de 1x10<sup>6</sup> células/mL en medio de crecimiento de linfocito libre de suero (ExVivo-15, Biowhittaker, Walkersville, Md). PBLs se estimulan con 10 µg/mL PHA en presencia o ausencia de muestras de prueba siguiendo los métodos publicados (Hamamoto Y., et al. Exp Dermatol 2:231:235, 1993). Después de una incubación de 48 horas a 37 °C con 5% CO<sub>2</sub>, el sobrenadante se retira y se evalúa para contenido de citoquina usando el kit de detección de citoquina múltiple disponible en el mercado.
- 35
- 40 Los ejemplos de agentes antiinflamatorios adecuados incluyen resorcinoles sustituidos, (E)-3-(4-metilfenilsulfoni)-2-propenitrilo (como "Bay 11-7082", disponible en el mercado en Sigma-Aldrich de St. Louis, Missouri), tetrahidrocurcuminoides (como Tetrahidrocurcuminóide CG, disponible en Sabinsa Corporation de Piscataway, NJ), extractos y materiales derivados de los siguientes:
- 45 Extracto de corteza de Phellodendron Amurense (PCE)  
Soja no desnaturalizada (*Glycine max*)  
Matricaria (*Tanacetum parthenium*)  
Jengibre (*Zingiber officinale*)  
Ginko (*Ginko Biloba*)
- 50 Madecassóide (ingrediente de extracto de centella asiática)  
Cotinus (*Cotinus coggygria*)  
Extracto de Petasite (*Petasites hybridus*)  
Baya de Goji (*Lycium barbarum*)  
Extracto de cardo (*Silybum marianum*)
- 55 Madreselva (*Lonicera japonica*)  
Bálsamo de Perú (*Hydroxylon pereirae*)  
Salvia (*Salvia officinalis*)  
Extracto de arándano (*Vaccinium oxycoccos*)  
Aceite de amaranto (*Amaranthus cruentus*)
- 60 Granada (*Punica granatum*)  
Yerba mate (Extracto de hoja de *Ilex paraguariensis*)  
Extracto de flor de lilo blanco (*Lilium Candidum*)  
Extracto de bulbo de lilo blanco (*Lilium Candidum*)  
Extracto de hoja de olivo (*Olea europea*)
- 65 Floretina (extracto de manzana)  
Harina de avena (*Avena Sativa*)

Lifenol (Lúpulos: extracto de Humulus lupulus)  
 Bugrane P (Ononis spinosa)  
 Licochalcona (Regaliz: ingrediente de extracto de Glycyrrhiza ínflata)  
 Symrelief (extracto de Bisabolol y Jengibre)  
 Extracto de arroz  
 Combinaciones de dos o más de los mismos y similares.

Resorcinol es un compuesto de fenol dihidroxi (esto es, 1,3 dihidroxi-benceno) que tiene la siguiente estructura:

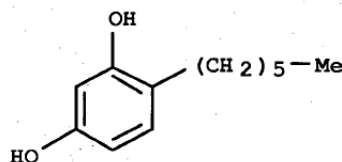


Como aquí se usa, "resorcinol sustituido" significa resorcinol que tiene al menos un sustituyente en la posición 2, 4, 5 ó 6. Así, el resorcinol sustituido puede tener tan pocos como uno y tantos como cuatro sustituyentes. Las posiciones 1 y 3 del resorcinol sustituido comprenden los grupos -OH, como se ha mostrado anteriormente.

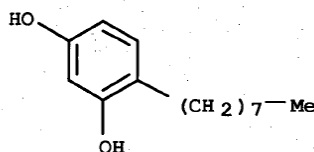
En realizaciones donde se usa resorcinol sustituido para antiinflamación, es muy preferente que todos los sustituyentes del resorcinol sustituido sean fracciones libres de fenilo (-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> aromáticas). En ciertas realizaciones, todos los sustituyentes están libres de fracciones aromáticas (con o sin heteroátomos). En ciertas de estas realizaciones, es preferente que todos los sustituyentes del resorcinol sustituido estén libres de funcionalidades de cetona (carbonilos unidos a los otros dos átomos de carbono). En ciertas de otras realizaciones, todos los sustituyentes del resorcinol sustituido están libres de funcionalidades de fenilo y funcionalidades de cetona. En ciertas de otras realizaciones, el resorcinol sustituido comprende al menos un sustituyente que comprende de 5 a 11 átomos de carbono, preferentemente de 5 a 10 átomos de carbono, más preferentemente de 5 a 9 átomos de carbono, más preferentemente de 5 a 8 átomos de carbono. En ciertas de otras realizaciones, al menos un sustituyente comprende un grupo alquilo, como uno que tiene el número de átomos de carbono descritos anteriormente. El grupo alquilo está preferentemente no saturado.

En ciertas realizaciones, la posición 4 del resorcinol está sustituida, y en ciertas realizaciones, solamente la posición 4 está sustituida. En otra realización, la posición 4 está sustituida por un grupo alquilo. En ciertas realizaciones preferentes, el resorcinol sustituido comprende un único sustituyente en la posición 4 que comprende un grupo alquilo. En ciertas de otras realizaciones preferente, el resorcinol sustituido comprende un único sustituyente en la posición 4 que consiste en un grupo alquilo directamente unido al anillo benceno.

Los resorcinolos sustituidos particularmente útiles para gantes de anti-inflamación incluyen 4-hexilresorcinol y 4-octilresorcinol, particularmente 4-hexil resorcinol. Las estructuras de 4-hexilresorcinol y 4-octilresorcinol se muestran más abajo:



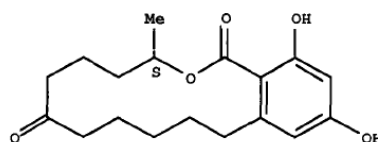
4- hexilresorcinol



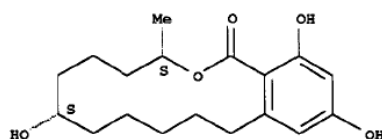
4-octilresorcinol

4-Hexilresorcinol está disponible en el mercado en "SYNOVEA HR" de Sytehon en Lincoln Park, NJ. 4-Octilresorcinol está disponible en el mercado en City Chemical LLC de West Haven, Connecticut.

En ciertas realizaciones, el resorcinol sustituido comprende al menos dos sustituyentes en las posiciones 2, 4, 5 ó 6. Tales sustituyentes pueden estar unidos opcionalmente para formar un anillo, como un hidrocarburo alifático cíclico que comprende opcionalmente heteroátomos como sulfuro u oxígeno. Tal sustituyente unido puede comprender de 5 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 8 a 10 átomos de carbono, y opcionalmente incluir de 1 a 3 heteroátomos. Ejemplos de resorcinol sustituido que comprenden sustituyentes alifáticos cíclicos que se unen en las posiciones 2 y 3 incluyen Zearalenona y  $\beta$ -Zearalenol:

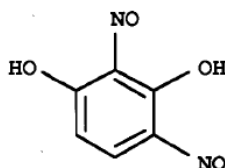


Zearalenona

 $\beta$  Zearalenona

Zearalenona y  $\beta$  Zearalenona están disponibles en el mercado en Sigma Chemicals de St. Louis, Missouri.

En ciertas de otras realizaciones, el resorcinol sustituido comprende sustituyentes que contienen haluro y/o nitroso. Los ejemplos adecuados que contienen -Cl o N=O unidos directamente al anillo de benceno. Estos sustituyentes pueden existir por ejemplo en las posiciones 2 y 4, 2 y 6 o 5 y 6. Un ejemplo de resorcinol sustituido por dihaluro es 2,6-diclororesorcinol. Un ejemplo e un resorcinol sustituido por dinitroso es 2,4-dinitrosoresorcinol:



2,4-Dinitrosoresorcinol

2,6-Diclororesorcinol y 2,4-dinitrosoresorcinol están disponibles en City Chemical LLC de West Haven, Connecticut.

Los resorcinol sustituido se preparan mediante medios conocidos en la técnica, por ejemplo, usando técnicas descritas en la patente de Estados Unidos N° 4.337.370.

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

Por "extractos de matricaria, se entiende extractos de la planta "*Tanacetum parthium*" como la producido de acuerdo con los detalles expuestos en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N° 2007/0196523, titulada "INGREDIENTES ACTIVOS LIBRES DE PARTHENOLIDE DE MATRICARIA (TANACETUM PARTHEMIUM) Y PROCESOS PARA SU PRODUCCIÓN". Un extracto de matricaria particularmente adecuado está disponible en el mercado como 20% matricaria activa, de Integrated Botanical Technologies de Ossining, NY.

Las composiciones usadas en los métodos de la presente invención pueden incluir una cantidad cosméticamente efectiva de uno o más compuestos antiinflamatorios adicionales. Las composiciones incluyen preferentemente, en una base activa, desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, más preferentemente desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% del compuesto antiinflamatorio adicional.

En la composición presente, la proporción de las concentraciones del extracto de madera de *Paulownia* con el compuesto antiinflamatorio adicional pueden variar. Por ejemplo, el extracto y el compuesto antiinflamatorio pueden

estar presentes en una concentración por proporción de peso (que se determina dividiendo la concentración por peso del extracto seco por la concentración por peso del compuesto antiinflamatorio adicional) de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100, preferentemente desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10, más preferentemente desde aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2.

5 Las composiciones usadas en los métodos de la presente invención pueden ser composiciones para el cuidado de la piel que comprenden un extracto de Paulownia y al menos un agente adicional que mejora los signos del envejecimiento. Los ejemplos de agentes adicionales adecuados que mejoran los signos del envejecimiento incluyen, aunque no se limitan a, promotores de tropoelastina, promotores de colágeno, retinoides, ácido hialurónico, dimetilaminoetanol, N,N,N',N'-Tetrakis(2-hidroxipropil)etilenodiamina, ácidos hidroxilo alfa, polihidroácidos y combinaciones de dos o más de los mismos.

10 “Promotor de tropoelastina”, como aquí se usa, se refiere a una clase de compuestos que poseen la actividad biológica de mejorar la producción de tropoelastina. Los promotores de tropoelastina, de acuerdo con la presente invención, incluyen todos los compuestos naturales o sintéticos que son capaces de mejorar la producción de tropoelastina en el cuerpo humano.

15 Los promotores de tropoelastina pueden determinarse, por ejemplo, usando el ENSAYO CON PROMOTOR DE TROPOELASTINA. El ENSAYO CON PROMOTOR DE TROPOELASTINA se realiza de la siguiente manera. Se usan mioblastos cardiacos de rata H9C2 (que pueden comprarse, por ejemplo, en ATCC de Manassas, VA). Los cultivos se mantienen en medio de Eagle modificado por Dulbecco (MEMD, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, Calif.) implementado con 10% de suero fetal bovino, 2mM glutamina, 100 unidades/ml penicilina y 50 µg/ml estreptomicina (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA). Los cultivos celulares se transfectaron temporalmente con la construcción promotor de elastina-reportero de luciferasa (Elp2.2, un fragmento de promotor de elastina 2,2 kb de nt-22657 a nt+2, que conduce el gen luciferasa de luciérnaga, que puede obtenerse de Promega, Madison Wis.). El ADN se prepara mediante columnas de Qiagen Maxi (Qiagen Valencia, CA). En todas las transfecciones, una construcción con el promotor de timidina quinasa y el gen reportero de luciferasa de Renilla (pRL-TK, Promega, Madison Wis.) se incluye como el control interno. Típicamente, las células crecieron en placas con 48 pozos y se transfectaron con 0,45 µg total ADN por pozo usando Lipofectamine 200 (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA).

20 Un día después de la transfección, las células se tratan con agentes en concentraciones indicadas durante aproximadamente 24 horas antes de que se lisen para ensayos con luciferasa, usando el sistema reportero Dual-Luciferasa de Promega (Madison, Wis.) siguiendo el protocolo del fabricante. Primero se mide la actividad de la luciferasa de luciérnaga (representando la actividad promotora de elastina), seguido de la luciferasa de renilla (control interno), usando luminómetro LMAX, de Molecular Devices (Sunnyvale, CA). La proporción de estas dos actividades de luciferasa (RLU) se usa para evaluar la actividad del promotor de tropoelastina. El promotor de tropoelastina tiene una actividad e promotor de tropoelastina de al menos 1,1, preferentemente al menos 1,25, más preferentemente al menos 1,3, más preferentemente al menos 1,5, al menos una concentración en el rango de 0,5 microgramos/mililitro a 2,5 miligramos por mililitro (en una base activa), y preferentemente al menos una concentración en el rango de 1,0 microgramos/mililitro a 2,5 miligramos por mililitro (en una base activa).

25 Los ejemplos de promotores de tropoelastina adecuados incluyen, aunque no se limitan a, extractos de zarzamora, extractos de cotinus, extractos de matricaria, extractos de *Phyllanthus niruri* y complejos bimetálicos que tienen constituyentes de cobre y/o cinc. El complejo bimetálico que tiene constituyentes de cobre y/o cinc puede ser, por ejemplo, citrato de cobre-cinc, oxalato de cobre-cinc, tartarato de cobre-cinc, malato de cobre-cinc, succinato de cobre-cinc, malonato de cobre-cinc, maleato de cobre-cinc, aspartato de cobre-cinc, glutamato de cobre-cinc, glutarato de cobre-cinc, fumarato de cobre-cinc, glucarato de cobre-cinc, ácido poliacrílico de cobre-cinc, adipato de cobre-cinc, pimelato de cobre-cinc, suberato de cobre-cinc, azealato de cobre-cinc, sebacato de cobre-cinc, dodecanoato de cobre-cinc o combinaciones de los mismos. En una realización preferente, el promotor de tropoelastina se selecciona de extractos de zarzamora, extractos de cotinus, extractos de matricaria y combinaciones de los mismos. En una realización particularmente preferente, el promotor de tropoelastina se selecciona de extractos de zarzamora, extractos de matricaria y combinaciones de los mismos.

30 Por “extracto de cotinus”, se entiende un extracto de las hojas de “*Cotinus coggygria*”, como un extracto de agua de las mismas, disponible en Bilkokoop de Sofia, Bulgaria.

35 Por “extracto de zarzamora” se entiende una mezcla de compuestos aislados de la planta del género *Rubus*, y preferentemente *Rubus fruticosus*. En una realización, los compuestos se aíslan de las flores de la planta. En una realización más, los compuestos se aíslan de flores secas de la planta. Tales compuestos pueden aislarse de uno o más partes de la planta (por ejemplo, la planta entera, flor, semilla, raíz, rizoma, talle, fruto y/u hoja de la planta). En una realización preferente, el extracto de zarzamora es un extracto de hoja de zarzamora.

40 El proceso de extracción puede incluir retirar físicamente un piezo de tal planta, y, por ejemplo, molerla. La extracción adicional de compuestos adecuados puede también aislarse de la planta usando procedimientos de extracción bien conocidos en la técnica (por ejemplo, el uso de disolventes orgánicos tales como alcoholes bajos C1-C8, polioles de alquilo C1-C8, cetonas de alquilo C1-C8, éteres de alquilo C1-C8, ésteres de alquilo C1-C8 de ácido

acético y cloroformo y/o disolventes inorgánicos como agua, ácidos inorgánicos como ácido hidroclicóric, y bases inorgánicas como hidróxido de sodio).

5 Por ejemplo, un extracto de hoja de zarzamora puede prepararse mediante una extracción con agua, alcoholes como etanol o combinaciones de los mismos como el disolvente. Sin embargo, un extracto producido con un disolvente que incluye etanol y agua es preferente. Las hojas de zarzamora se secan preferentemente antes de su extracción. También es preferible usar solamente las hojas de la planta de zarzamora para la extracción y no también otras partes de la planta como el fruto (bayas) de la zarzamora o sus ramas o raíces. En una realización, el proceso de extracción para la producción de un extracto de hoja de zarzamora comprende las siguientes etapas: a) adición de hojas de zarzamora a un disolvente que contiene un alcohol seleccionado del grupo consistente en metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, b) Extracción de las hojas de zarzamora con el disolvente hasta 72 horas.

10 Los procedimientos detallados para preparar un extracto de zarzamora adecuado se desvelan en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N° 2008/0095719.

15 Un extracto de zarzamora particularmente adecuado se produce extrayendo las hojas de *Rubus fruticosus* con una mezcla de agua y etanol calculada para una actividad de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, con una matriz de maltodextrina, disponible en el mercado en Symrise Inc., de Teterboro, NJ, y vendido bajo el nombre "SymMatrix".

20 Los extractos de "*Phyllanthus niruri*" pueden cosecharse y usarse como la planta entera, u opcionalmente una o más partes de la planta (por ejemplo, flor, semilla, raíz, rizoma, tallo, fruto y/u hoja de la planta) pueden usarse. La planta *Phyllanthus niruri* o partes de la misma pueden dividirse finamente, moliendo o triturando, hasta hacerse polvo. Una forma molida de *Phyllanthus niruri* está disponible en el mercado en Raintree Nutrition Inc., de Carson City, Nevada. Preferentemente, se usa una fracción de bajo peso molecular de *Phyllanthus niruri*, por ejemplo una fracción de *Phyllanthus niruri* sustancialmente libre de especies moleculares con un peso molecular superior a aproximadamente 100.000 daltons. Preferentemente, tal fracción de bajo peso molecular es extraíble en agua de la planta *Phyllanthus niruri*.

25 30 Las composiciones de los métodos de la presente invención pueden incluir una cantidad cosméticamente efectiva de uno o más promotores de tropoelastina como los descritos anteriormente. Las composiciones incluyen preferentemente, en una base activa, desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% de los promotores de tropoelastina, más preferentemente desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% de los promotores de tropoelastina, y más preferentemente desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2% de los promotores de tropoelastina.

35 El "promotor de colágeno" como aquí se usa, se refiere a compuestos que poseen la actividad biológica para mejorar la producción de colágeno. Los "promotores de colágeno no retinoides", de acuerdo con la presente invención, incluyen todos los compuestos naturales y sintéticos que no son retinoides, o derivados de retinoides, y son capaces de mejorar la producción de colágeno en el cuerpo humano.

40 Tales promotores de colágeno pueden determinarse, por ejemplo, usando el ENSAYO CON PROMOTOR DE COLÁGENO. El ENSAYO CON PROMOTOR DE COLÁGENO se realiza de la siguiente manera. Se usan mioblastos cardiacos de rata H9C2, que pueden comprarse en ATCC (Manassas, VA). Los cultivos se mantienen en medio de Eagle modificado por Dulbecco (MEMD, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, Calif.) implementado con 10% de suero fetal bovino, 2mM glutamina, 100 unidades/ml penicilina y 50 µg/ml estreptomycin (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA). Los cultivos celulares se transfectaron temporalmente con la construcción promotor de colágeno1A-reportero de luciferasa que conduce el gen luciferasa de luciérnaga, que puede obtenerse por ejemplo de PREMAS Biotech Pvt. Ltd (Haryan, India). En todas las transfecciones, una construcción con el promotor de timidina quinasa y el gen reportero de luciferasa de Renilla (pRL-TK, Promega, Madison Wis.) se incluye como el control interno. Típicamente, las células crecieron en placas con 48 pozos y se tranfectaron con 0,45 µg total ADN por pozo usando Lipofectamine 200 (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA). Un día después de la transfección, las células se tratan con agentes en concentraciones indicadas durante aproximadamente 24 horas antes de que se lisen para ensayos con luciferasa, usando el sistema reportero Dual-Luciferasa de Promega (Madison, WI) siguiendo el protocolo del fabricante. Primero se mide la actividad de la luciferasa de luciérnaga (representando la actividad promotora de elastina), seguido de la luciferasa de renilla (control interno), usando luminómetro LMAX, de Molecular Devices (Sunnyvale, CA). La proporción de estas dos actividades de luciferasa (RLU) se usa para evaluar la actividad del promotor de colágeno.

55 60 El promotor de colágeno adecuado tiene una actividad de promotor de colágeno de al menos 1,2, preferentemente al menos 1,25, más preferentemente al menos 1,3; y al menos una concentración en el rango de 0,5 microgramos/mililitro a 2,5 miligramos por mililitro (en una base activa), y preferentemente al menos una concentración en el rango de 1,0 microgramos/mililitro a 2,5 miligramos por mililitro (en una base activa).

65 Los ejemplos de promotores de colágeno no retinoides adecuados incluyen, aunque no se limitan a, los siguientes: extractos de matricaria (*Tanacetum parthenium*), extractos de *Centella Asiatica*, extractos de *Siegesbeckia orientalis*,

extractos de soja, péptidos promotores de colágeno; ácido ursólico, y asiaticósido.

5 *Centella asiática*, también conocida como *Violette marronne* en Isla Reunión, Gotu Kola o hidrocótula india en India, *Centella repanda* en Norteamérica, y Talapetraka en Madagascar, es una hierba polimorfa y pertenece a la familia de *Umbelliferae* (*Apiaceae*), particularmente a la subfamilia *Hydrocotyle*. Crece salvaje en trópicos y prefiere regiones húmedas y sombreada a una altitud de aproximadamente 600 a 1200 metros por encima del nivel del mar. *Centella asiática* tiene tres variedades: *Typica*, *Abyssinica* y *Floridana*. La hierba es conocida y usada por sus propiedades curativas, sedativas, analgésicas, antidepresivas, antivirales y antimicrobianas. La actividad biológica de la hierba parece existir debido a la presencia de moléculas de tripteno en la hierba. Un extracto adecuado de *Centella asiática* está disponible como TECA en Bayer Consumer HealthCare de Basilea, Suiza.

Por "extractos de *Siegesbeckia orientalis*", se entiende cualquiera de varios extractos de la planta *Siegesbeckia orientalis*, incluyendo Darutoside disponible en Sederma (Croda International Group de Edison, NJ).

15 Los péptidos promotores de colágeno adecuados incluyen los siguientes:  
 (1) péptidos matriquinas (esto es, un péptido derivado de la degradación de proteínas con matriz extracelular – colágeno, elastina o proteoglicano) incluyendo pentapéptidos de palmitoil en particular Pal-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser-OH, disponible en MATRIXYL de Sederma (Croda International Group of Edison, NJ);  
 20 (2) péptido de cobre GHK disponible en PROCYTE de Photomedex de Montgomeryville, PA;  
 (3) péptido GHK palmitoil disponible en Biopoeptide CL de Sederma (Croda International Group of Edison, NJ);  
 (4) Péptidos de VFTRN, TRNDLK desvelados en EP1775306 B1, como se describe debajo en las siguientes fórmulas I, II y III:

25 
$$\frac{R1-A1-A2-A3-A4-A5-A6-A7-A8-A9-R3 \text{ (I)}}{R2}$$

30 donde la fórmula I contiene al menos seis residuos de aminoácidos; y:

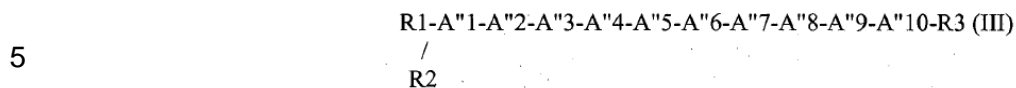
A1 es Val, Ala, Leu, Met o ausente;  
 A2 es Arg, Lys o ausente;  
 A3 es Phe, Tyr o ausente;  
 35 A4 es Thr, Ser, Ala o Lys;  
 A5 es Arg o Lys;  
 A6 es Asn, ASp, Gly o Gln;  
 A7 es Asp, Asn, Glu o ausente;  
 A8 es Lys, Arg o ausente; y  
 A9 es Leu, Met, Val, Ile, Phe o ausente;  
 40 Siempre y cuando A3 esté solamente ausente si A2 está ausente, A2 puede solamente estar ausente si A1 está ausente, A7 puede estar ausente solamente si A8 está ausente, y A8 puede solamente estar ausente si A9 está ausente;  
 Cada R1 y R2 es, independientemente H, C1-12 alquilo, C7-10 fenilalquilo o C(=O)E1, donde E es C1-12 alquilo, C3-14 alquenilo, C3-14 alquinilo, fenilo, 3,4-dihidroxifenilalquilo, naftilo o C7-10 fenilalquilo; siempre y  
 45 cuando cada R1 o R2 sea C(=O)E1, el otro debe ser H; y  
 R3 es OH, NH<sub>2</sub>, C1-2 alcoxi, C7-10 fenilalcoxi, C11-14 naftilalcoxi, C1-12 alquilamino, C7-10 fenilalquilamino o C11-14-naftilalquilamino; o una sal de los mismos cosméticamente aceptables.

50 
$$\frac{R1-A'1-A'2-A'3-A'4-A'5-A'6-A'7-A'8-A'9-A'10-A'11-R3 \text{ (II)}}{R2}$$

55 donde la fórmula II contiene al menos seis residuos de aminoácidos, y:

A'1 es Val, Ala, Leu o Met;  
 A'2 es Arg o Lys;  
 A'3 es Phe o Tyr;  
 60 A'4 es Leu, Met, Val, Ile o Phe;  
 A'5 es His, Tyr o Phe;  
 A'6 es Ser, Thr, Ala o Lys;  
 A'7 es Tyr o Phe;  
 A'8 es Asp, Asn o Glu;  
 A'9 es Leu, Met, Val, Ile o Phe;  
 65 A'10 es Lys o Arg;  
 A'11 es ASn, ASp, Gly o Gln; y

R1, R2 y R3 son los mismos que se han definido en la fórmula 1.



donde la fórmula III contiene al menos seis residuos de aminoácidos, y:

- 10 A''1 es Cys o Ser;  
 A''2 es Hi, Tyr o Phe;  
 A''3 es Lys o Arg;  
 A''4 es Leu, Met, Val, Ile o Phe;  
 15 A''5 es Leu, Met, Val, Ile o Phe;  
 A''6 es His, Tyr o Phe;  
 A''7 es Asn, Asp, Gly o Gln;  
 A''8 es Val, Ala, Leu o Met;  
 A''9 es Asn, Asp, Gly o Gln;  
 20 A''10 es Lys o Arg; y  
 R1, R2 y R3 son los mismos que se han definido en la fórmula 1.

- (5) Tetrapéptidos biomiméticos, como los disponibles en Chronoline Tri Peptido de Unipex de Quebec, Canadá; y  
 25 (6) Tri-péptido palmitoil, disponible como Syn-Coll de DSM de Basilea, Suiza. Él ácido ursólico también es conocido como ácido triterpeno pentacíclico, Prunol, Malol, Urson, ácido beta-ursólico y ácido 3-Beta-Hidroxi-Urs-12-En-28-Oic, disponible en el mercado por ejemplo en Sigma-Aldrich de St. Louis, MO.

30 Asiaticósido, también conocido químicamente como: [6-[[[3,4-dihidroxi-6-(hidroximetil)-5-(3,4,5-trihidroxi-6-metiloxan-2-il)oxioxan-2-il]oximetil]3,4,5-trihidroxi-10,11-dihidroxi-9-(hidroximetil)-1,2,6a,6b,9,12a-hexametil-2,3,4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13,14b-tetradecahidro-1H-piceno-4a-carboxilato] está disponible en el mercado por ejemplo en Bayer Santé Familiale Division Serdex, 69, Boulevard Victor Hugo 93400 SAINT-OUEN Francia.

35 Las composiciones usadas en los métodos de la presente invención pueden incluir una cantidad cosméticamente efectiva de uno o más de los promotores de colágeno. Las composiciones preferentemente incluyen, en una base activa, desde aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% de los promotores de colágeno, más preferentemente desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% de promotores de colágeno, y más preferentemente desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2% de promotores de colágeno.

40 Una variedad de otros materiales también pueden estar presentes en las composiciones usadas en los métodos de la presente invención. En ciertas realizaciones preferentes, la composición es una composición para cuidado de la piel que comprende uno o más materiales seleccionados del grupo consistente en: surfactantes, agentes quelantes, emolientes, humectantes, acondicionadores, conservantes, opacificadores, fragancias y similares.

45 Lo que se entiende por emolientes es un compuesto que ayuda a mantener la apariencia suave, lisa y flexible de la piel (por ejemplo, permaneciendo en la superficie de la piel o en el estrato córneo para actuar como un lubricante). Los ejemplos de emolientes adecuados incluyen aquellos encontrados en el Capítulo 35, páginas 399-415 (Skin Feel Agents, por G Zocchi) en Manual de Ciencia y Tecnología Cosmética (editado por A. Barel, M. Paye y H. Maibach, publicado en 2001 por Marcel Dekker, Inc. Nueva York, NY), e incluyen, aunque no se limitan a, petrolato, estearato y planta de hexildecilo, nuez y aceites vegetales como aceite de nuez de macadamia, nuez de salvado de arroz, 50 aceite de semilla de uva, aceite de palma, aceite de prímula, aceite de cacahuete hidrogenado y aceite de aguacate.

55 Lo que se entiende por humectante es un compuesto que pretende aumentar el contenido de agua de las capas superiores de la piel (por ejemplo, compuestos higroscópicos). Los ejemplos de humectantes adecuados incluyen aquellos encontrados en el Capítulo 35, páginas 399-415 (Skin Feel Agents, por G Zocchi) en Manual de Ciencia y Tecnología Cosmética (editado por A. Barel, M. Paye y H. Maibach, publicado en 2001 por Marcel Dekker, Inc. Nueva York, NY), e incluyen, aunque no se limitan a, glicerina, sorbitol o trehalosa (por ejemplo,  $\alpha$ , $\alpha$ -trehalosa,  $\beta$ , $\beta$ -trehalosa,  $\alpha$ , $\beta$ -trehalosa) o una sal o éster de los mismos (por ejemplo, trehalosa 6-fosfato).

60 Lo que se entiende por surfactante es un agente activo en la superficie que pretende limpiar o emulsionar. Los ejemplos de surfactantes adecuados incluyen aquellos encontrados en el Capítulo 37, páginas 431-450 (Clasificación de Surfactantes, por L. Oldenhove de Guertechin) en Manual de Ciencia y Tecnología Cosmética (editado por A. Barel, M. Paye y H. Maibach, publicado en 2001 por Marcel Dekker, Inc. Nueva York, NY), e incluyen, aunque no se limitan a, surfactantes aniónicos como sulfatos, surfactantes catiónicos como betaínas, surfactantes anfotéricos como glicinato de coco de sodio, surfactantes no iónicos como poligucósidos de alquilo.

65

Los ejemplos de agentes quelantes adecuados incluyen aquellos que son capaces de proteger y conservar las composiciones de esta invención. Preferentemente, el agente quelante es el ácido etilendiaminotetraacético ("AEDT") y más preferentemente AEDT tetrasodio, disponible en el mercado en Dow Chemical Company of Midland, Michigan bajo el nombre comercial "Versene 100XL".

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

Cualquiera de una variedad de acondicionadores que imparten atributos, como brillo al pelo, son adecuados para su uso en esta invención. Los ejemplos incluyen, aunque no se limitan a, agente acondicionador de silicona volátil que tiene un punto de ebullición a presión atmosférica inferior a aproximadamente 220 °C. Los ejemplos de siliconas volátiles adecuadas incluyen, sin exclusividad, polidimetilsiloxano, polidimetilciclosiloxano, hexametildisiloxano, fluidos de ciclometicona como polidimetilciclosiloxano disponibles en el mercado en Dow Corning Corporation of Midland, bajo el nombre comercial "DC-345" y mezclas de los mismos, y preferentemente incluyen fluidos de ciclometicona. Otros acondicionadores adecuados incluyen polímeros catiónicos, incluyendo policuaternios, guar catiónico y similares.

Cualquiera de una variedad de agentes perlaos u opacificadores disponibles en el mercado son adecuados para su uso en esta invención. Los ejemplos de agentes perlados u opacificadores adecuados incluyen, aunque no se limitan a, mono o diésteres de (a) ácidos grasos que tiene desde aproximadamente 16 a aproximadamente 22 átomos de carbono y (b) glicol de etileno o propileno; los mono o diésteres de (a) ácidos grasos que tienen desde aproximadamente 16 a aproximadamente 22 átomos de carbono (b) un glicol de polialquileno de la fórmula:  $\text{HO}-(\text{JO})_n\text{-H}$ , donde J es un grupo alquilo que tiene desde aproximadamente 2 a aproximadamente 3 átomos de carbono; alcoholes grasos que contienen desde aproximadamente 16 a aproximadamente 22 átomos de carbono; ésteres grasos de la fórmula:  $\text{KCOOCH}_2\text{L}$ , donde K y L contienen independientemente desde aproximadamente 15 a aproximadamente 21 átomos de carbono; sólidos inorgánicos insoluble en la composición de champú y combinaciones de los mismos.

Cualquier composición de fragancia adecuada para su uso en la piel y deseable para una composición para cuidado de piel puede usarse de acuerdo con la presente invención.

En ciertas realizaciones preferentes, los métodos de la presente invención incluyen un sustrato que comprende una composición como la aquí descrita. Cualquier sustrato adecuado puede usarse en la presente invención. Los ejemplos de sustratos y materiales de sustrato adecuados se desvelan, por ejemplo, en las solicitudes publicadas de Estados Unidos N° 2005/0226834 y 2009/0241242.

En ciertas realizaciones preferentes, el sustrato es una toallita, guante, o una mascarilla facial. Preferentemente, tales realizaciones comprenden un sustrato insoluble en agua como el definido en las referencias citadas anteriormente. Para ciertas realizaciones, el sustrato insoluble en agua puede tener un tamaño y forma que cubra la cara de un usuario humano para facilitar la colocación del sustrato insoluble en agua alrededor de la cara del usuario como un sustrato mascarilla. Por ejemplo, el sustrato mascarilla insoluble en agua puede tener aberturas para la boca, nariz y/u ojos del usuario. Alternativamente, el sustrato insoluble en agua puede no tener aberturas. Tal configuración sin aberturas puede ser útil para realizaciones de la invención donde el sustrato insoluble en agua pretende cubrir una extensión no facial de la piel o si el sustrato insoluble en agua pretende usarse como toallita. El sustrato insoluble en agua puede tener varias formas, como una forma angular (por ejemplo, rectangular) o una forma arqueada como circular u oval. Para ciertas realizaciones, el sustrato es un guante como se describe en la solicitud publicada de Estados Unidos N° 2006/0141014.

En una realización de la invención, el producto incluye una pluralidad de sustrato insoluble en agua de diferentes formas. En una realización de la invención, el producto incluye un primer sustrato insoluble en agua y un segundo sustrato insoluble en agua. El primer sustrato insoluble en agua tiene una forma para su aplicación en la frente y el segundo sustrato insoluble en agua tiene la forma para su aplicación próxima a la boca, como áreas por encima y/o por debajo del labio, la barbilla y/o mejillas. En una realización de la invención, el sustrato insoluble en agua también se aplica a la región de la nariz de la cara. El primer sustrato insoluble en agua puede tener un área de superficie de desde aproximadamente 100  $\text{cm}^2$  a aproximadamente 200  $\text{cm}^2$ , como desde aproximadamente 120  $\text{cm}^2$  a aproximadamente 160  $\text{cm}^2$  y el segundo sustrato insoluble en agua tiene un área de superficie desde aproximadamente 100  $\text{cm}^2$  a aproximadamente 300  $\text{cm}^2$ , como desde aproximadamente 150  $\text{cm}^2$  a aproximadamente 250  $\text{cm}^2$ . En una realización de la invención, el sustrato insoluble en agua tiene una baja dureza de manera que, por ejemplo, puede colocarse fácilmente sobre la cara o adaptarse a la cara u otra parte del cuerpo del usuario.

La presente invención comprende además métodos para iluminar la piel aplicando a la piel que necesite un tratamiento iluminador de piel un extracto de madera de *Paulownia* que contiene paulownina, como los extractos y realizaciones de ellos que se han descrito anteriormente. En ciertas realizaciones, el método comprende la



aplicación de una composición como la aquí desvelada que comprende un extracto de madera de *Paulownia* que contiene paulownina, por ejemplo, extracto de madera de *Paulownia tomentosa*, extracto de madera de *Paulownia fortunei*, extracto de madera de *Paulownia elongata*, extracto de madera de *Paulownia kawakamii* o una combinación de dos o más de las mismas, para la piel que necesite un tratamiento iluminador de piel.

5 Preferentemente, los métodos de la presente invención comprenden la aplicación de una cantidad efectiva para iluminar la piel de extracto de madera de *Paulownia* que contiene paulownina a la piel, preferentemente una cantidad segura y efectiva. En ciertas realizaciones preferentes, los métodos comprenden la aplicación de más de cero a aproximadamente 20% extracto de madera de *Paulownia* a la piel que lo necesite. En otras ciertas realizaciones  
10 preferentes, los métodos comprenden la aplicación de desde aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 20%, desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10%, desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5%, desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5%, o desde aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2% de extracto de madera de *Paulownia* a la piel que lo necesite. En otras ciertas realizaciones preferentes, los métodos comprenden la aplicación de desde más que cero a aproximadamente 1%, desde aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 1%, desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1%, o desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1% de extracto de madera de *Paulownia* a la piel que lo necesite. En otras ciertas realizaciones preferentes, los métodos comprenden la aplicación des desde aproximadamente 1 a aproximadamente 5%, preferentemente desde aproximadamente 2 a aproximadamente 5% de extracto de madera de *Paulownia* a la piel.

20 De acuerdo con la presente invención puede usarse cualquier método adecuado para aplicar el extracto a la piel que lo necesite. Por ejemplo, el extracto puede aplicarse directamente del paquete a la piel que lo necesite, con la mano a la piel que lo necesite, o puede transferirse desde un sustrato como una toallita o mascarilla, o una combinación de dos o más de los mismos. En otras realizaciones, el extracto puede aplicarse por medio de un gotero, tubo, rodillo, spray, parche o añadirse a un baño o de otra manera al agua para aplicarse a la piel, y similares.

25 En ciertas realizaciones, los métodos de la presente invención comprenden además la etapa de dejar el extracto de madera de *Paulownia* en contacto con la piel durante un periodo de tiempo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones preferentes después de la aplicación, los extractos se dejan en contacto con la piel durante un periodo de aproximadamente 15 minutos o más. En ciertas realizaciones más preferentes, el extracto se deja en contacto con la piel durante aproximadamente 20 minutos o más, más preferentemente durante 1 hora o más.

30 En ciertas realizaciones, el método de la presente invención comprende un régimen que comprende la aplicación de extracto de madera de *Paulownia* a la piel múltiples veces durante un periodo seleccionado de tiempo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para iluminar la piel que comprende la aplicación a la piel que necesite iluminación de piel una composición que comprende un extracto de madera de *Paulownia* una vez o dos veces al día durante al menos 12 semanas, preferentemente al menos 8 semanas y más preferentemente durante al menos 2 semanas.

40 En ciertas realizaciones preferentes, los métodos de la presente invención comprenden la aplicación de al menos dos composiciones o productos diferentes que comprenden extracto de madera de *Paulownia* a la piel. Por ejemplo, los métodos pueden comprender la aplicación de una primera composición que comprende extracto de madera de *Paulownia* a la piel que necesite iluminación de piel seguido de la aplicación de una segunda composición que comprende extracto de madera de *Paulownia*, pero que es de alguna manera diferente a la primera composición, a l piel que necesite iluminación de piel. En ciertas realizaciones preferentes, la primera y segunda composición pueden seleccionarse independientemente del grupo consistente en lociones, limpiadores, mascarillas, toallitas, cremas, sueros, geles y similares. En ciertas realizaciones preferentes, al menos una de la primera y segunda composición es un limpiador, loción, crema, esencia o suero y el otro es una mascarilla o toallita facial. En otras ciertas realizaciones preferentes, al menos uno de la primera y segunda composición es un limpiador y el otro es una loción o crema.

50 En otras ciertas realizaciones preferentes, el método comprende la aplicación de al menos tres productos que comprenden extracto de madera de *Paulownia* a la piel que necesite iluminación de piel. Preferentemente, tales tres productos se seleccionan del grupo consistente en limpiadores, lociones, cremas, esencias y mascarillas faciales.

55 Se desvelan métodos para mejorar un signo del envejecimiento de la piel que comprende la etapa de aplicar a la piel que necesite mejorar los signos del envejecimiento un extracto de madera de *Paulownia* como extractos y composiciones de los mismos como se ha descrito anteriormente, así como métodos para reducir la inflamación de piel que comprende la etapa de aplicar a una piel que necesite reducir la inflamación de piel un extracto de madera de *Paulownia* como extractos y composiciones de de los mismos como se ha descrito anteriormente.

60 La presente invención puede comprender la aplicación a cualquier piel que necesite tratamiento en el cuerpo. Por ejemplo, la aplicación puede hacerse a una o más de la piel de la cara, labios, cuello, pecho, espalda, brazos, axilas, manos, pies y/o piernas.

65 Preferentemente, los métodos de la presente invención comprenden la aplicación de una cantidad segura y efectiva de extracto de madera de *Paulownia* a la piel. En ciertas realizaciones preferentes, los métodos comprenden la

5 aplicación de más de cero a aproximadamente 20% de extracto de madera de *Paulownia* a la piel que lo necesite. En otras ciertas realizaciones preferentes, los métodos comprenden la aplicación de desde aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 20%, desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10%, desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5%, desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5% o desde aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2% de extracto de madera de *Paulownia* a la piel que lo necesite. En otras ciertas realizaciones preferentes, los métodos comprenden desde más que cero a aproximadamente 1%, desde aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 1%, desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1%, o desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1% de extracto de madera de *Paulownia* a la piel que lo necesite. En otras ciertas realizaciones preferentes, los métodos comprenden la aplicación de desde aproximadamente 1 a aproximadamente 5%, preferentemente desde aproximadamente 2 a aproximadamente 5% de extracto de madera de *Paulownia* a la piel.

15 De acuerdo con la presente invención puede usarse cualquier método adecuado para aplicar el extracto a la piel que lo necesite. Por ejemplo, el extracto puede aplicarse directamente del paquete a la piel que lo necesite, con la mano a la piel que lo necesite, o puede transferirse desde un sustrato como una toallita o mascarilla, o una combinación de dos o más de los mismos. En otras realizaciones, el extracto puede aplicarse por medio de un gotero, tubo, rodillo, espray, parche o añadirse a un baño o de otra manera al agua para aplicarse a la piel, y similares.

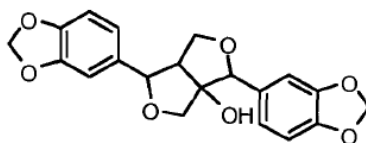
20 En ciertas realizaciones, los métodos de la presente invención comprenden además la etapa de dejar el extracto de madera de *Paulownia* en contacto con la piel durante un periodo de tiempo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones preferentes después de la aplicación, los extractos se dejan en contacto con la piel durante un periodo de aproximadamente 15 minutos o más. En ciertas realizaciones más preferentes, el extracto se deja en contacto con la piel durante aproximadamente 20 minutos o más, más preferentemente durante 1 hora o más.

25 En ciertas realizaciones, los métodos de la presente invención comprenden un régimen que comprende la aplicación de extracto de madera de *Paulownia* a la piel múltiples veces durante un periodo seleccionado de tiempo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para iluminar la piel que comprende la aplicación a la piel que necesite iluminación de piel una composición que comprende un extracto de madera de *Paulownia* una vez o dos veces al día durante al menos 12 semanas, preferentemente al menos 8 semanas y más preferentemente durante al menos 2 semanas.

30 En ciertas realizaciones preferentes, los métodos de la presente invención comprenden la aplicación de al menos dos composiciones o productos diferentes que comprenden extracto de madera de *Paulownia* a la piel. Por ejemplo, los métodos pueden comprender la aplicación de una primera composición que comprende extracto de madera de *Paulownia* a la piel que lo necesite seguido de la aplicación a tal piel de una segunda composición que comprende que comprende extracto de madera de *Paulownia*, pero que es de alguna manera diferente a la primera composición, a la piel que lo necesite.

40 Las composiciones de la presente divulgación pueden ser adecuadas para una variedad de otros usos. Por ejemplo, composiciones de la presente divulgación pueden ser útiles para limpiar y/o hidratar piel seca, tratar signos de envejecimiento y/o para tratar inflamación, incluyendo hiperpigmentación post-inflamatoria, para reducir el tamaño del poro, tratamiento para acné, para reducir producción de sebos, para mitigación de cicatrices y reducción de aparición de estrías, para reducir la aparición de celulitis o aparición de piel de naranja. Las composiciones de la presente divulgación pueden aplicarse simultáneamente con o después de varias horas de un exfoliante mecánico o físico como tratamiento de abrasión microdérmica, o con un exfoliante químico o agente queratolítico como ácido salicílico. Las composiciones de la presente divulgación pueden aplicarse a la mucosa u otro tejido como tejido vaginal, oral u ocular. Las composiciones de la presente divulgación se aplican a heridas leves o sitios post-quirúrgicos para facilitar su curación, a picaduras de insectos, a hiedra venenosa o condiciones cutáneas similares, o en general para mitigar el picor. Las composiciones de la presente divulgación pueden aplicarse para mitigar irritaciones cutáneas. La irritación puede ser de orígenes externos causada por ingrediente en el cuidado de la piel y productos cosméticos como retinoides y sus derivados, peróxido de benzoilo, ácido alfa-hidroxi y derivados de los mismos, ácido salicílico, surfactantes, extractos de plantas naturales, activos de pantallas solares, urea y conservantes, etc. La irritación puede ser de orígenes externos como el sol, aire o afeitado. La irritación también puede estar causada por condiciones inherentes de enfermedades como acné, rosácea, dermatitis atópica y otros estados enfermos. Las composiciones de la presente divulgación pueden ser útiles para reducir la rojez de las encías. Los extractos pueden además ser útiles para su uso en la reducción en la aparición de telangiectasia o arañas vasculares, reducir la aparición de rosácea, manchas y marcas en la piel. Las composiciones de la presente divulgación pueden aplicarse al pelo, cuero cabelludo o ambos para mejorar la salud, calidad y fuerza del pelo, para impulsar el crecimiento de pelo o retrasar la pérdida de pelo, para prevenir o tratar caspa, para prevenir o tratar seborrea, dematitis seborreica o para mejorar la salud e hidratación del cuero cabelludo. Las composiciones de la presente divulgación pueden aplicarse a la encía, en la boca, para prevenir o tratar rojez o irritación de encías, para reducir periodontitis, para tratar o prevenir gingivitis, para reducir los síntomas o sensación de boca seca. Las composiciones de la presente divulgación pueden aplicarse al ojo para tratar, prevenir o reducir la aparición de ojo rojo o irritado, para prevenir o tratar conjuntivitis, para mejorar la hidratación del ojo, para reducir la sensación de ojo seco. Las composiciones de la presente divulgación pueden aplicarse a la mucosa vaginal para prevenir o tratar signos de irritación o sequedad, pérdida de firmeza.

La presente invención comprende además métodos para iluminar la piel aplicando a la piel que necesite tratamiento iluminador de piel una composición que comprende paulownina, esto es, un compuesto de la fórmula:



paulownina

La paulownina para su uso aquí puede derivarse por medio de cualquiera de una variedad de fuentes, como extracciones de extractos naturales, o puede sintetizarse usando métodos sintéticos conocidos (véase, por ejemplo, Síntesis Estereoselectiva de 3-Alquil-2-ariltetrahidrofuran-4-ols: Síntesis total de (±)-Paulownina. Angle, Steven R; Choi, Inchang; Taham. Fook S. Departemento de Química. Universidad del Estado de Wright, Dayton, OH, USA, Revista de Química Orgánica (2008) 73(16), 6268-6278; y Síntesis total de (+)-paulownina. Okazaki, Momotoshi; Ishibashi, Fumito; Shuto, oshihiro; Taniguchi, Eiji. Facultad Agrícola, Univ. Ehime; Matsuyama, Japón. Biociencia, biotecnología y bioquímica (1997), 61(4), 743-745): En ciertas realizaciones preferentes, la paulownina se extrae de extractos naturales. Los ejemplos de extractos naturales adecuados incluyen plantas del género *Paulownia*, como *Paulownia tomentosa*, *Paulownia fortunei*, *Paulownia elongata*, *Paulownia kawakamii*, así como otras plantas como *Amanoa oblongifolia*, *Amanoa oblongifolia*, *Dolinchandrone crispa*, *Firmiana platanifolia*, *Gmelina arborea*, *Gmelina asiática*, *Gmelina vitiensis*, *Isodon parvifolius*, *Kigelia pinnata*, *Markhamia Platycalyx*, *Markhamia stipulate*, *Millingtonia hortensis*, extractos naturales de las especies *olea*, *Phullarthon comorense*, *Tabebuia incana*, *Vitex trifolia*, *Prasium majus*, combinaciones de dos o más de las mismas y similares. En ciertas realizaciones preferentes, la paulownina se extrae de la madera de *Paulownia tomentosa*, *Paulownia fortunei*, *Paulownia elongata* y/o *Paulownia kawakamii*.

En ciertas realizaciones, la paulownina puede obtenerse por medio de la extracción de cultivos celulares de varias plantas, incluyendo cultivos celulares del género *Paulownia*, como *Paulownia tomentosa*, *Paulownia fortunei*, *Paulownia elongata* y/o *Paulownia kawakamii*. Los cultivos celulares que se extraen para obtener extractos/paulownina para su uso en la presente invención pueden tener cualquier forma incluyendo cultivos celulares en suspensión y similares.

Las composiciones usadas en los métodos de la presente invención pueden comprender cualquier ingrediente cosmético opcional adecuado como los descritos anteriormente y pueden tener cualquier forma cosmética adecuados como se ha descrito anteriormente (por ejemplo, solución, suspensión, barras, limpiadores, lociones, cremas, esencias, mascarillas faciales, etc.). Además, las composiciones usadas en los métodos de la presente invención pueden comprender uno o más agentes adicionales iluminadores de piel, agentes antiinflamatorios, promotores de colágeno y/o promotores de tropoelastina como se ha descrito anteriormente. En ciertas realizaciones preferentes, las composiciones comprenden uno o más agentes adicionales iluminadores de piel. En ciertas realizaciones preferentes, las composiciones comprenden uno o más agentes adicionales antiinflamatorios. En ciertas realizaciones preferentes, las composiciones comprenden uno o más promotores adicionales de colágeno. En ciertas realizaciones preferentes, las composiciones comprenden uno o más promotores adicionales de tropoelastina.

En ciertas realizaciones, el método de la presente invención comprende la aplicación a la piel que necesite tratamiento (por ejemplo, necesite iluminación de piel, etc.), una composición que comprende un extracto botánico, donde el extracto comprende al menos aproximadamente 20% por peso de paulownina. En ciertas realizaciones más preferentes, el método comprende la aplicación de una composición que comprende un extracto botánico que comprende al menos aproximadamente 40% por peso de paulownina, por ejemplo, al menos aproximadamente 50% por peso, al menos aproximadamente 60% por peso, al menos 70% por peso, o al menos 80% por peso de paulownina.

Los extractos que comprenden paulownina pueden ser, o pueden estar hechos de, una o más fracciones de materiales derivados de madera de *Paulownia* por medio de los métodos de extracción como los aquí descritos. En ciertas realizaciones, los extractos comprenden una fracción, o una combinación de dos o más fracciones, derivadas de madera de *Paulownia*.

En ciertas realizaciones, los métodos de la presente invención comprenden la aplicación a la piel que necesite tratamiento una composición que comprende paulownina que se aísla y/o purifica hasta al menos 90%. En ciertas realizaciones preferentes, la composición ha incorporado o añadido a la misma un material de paulownina que es superior a 90% de paulownina pura.

En ciertas realizaciones, la paulownina aislada y/o la composición que comprende la paulownina pueden prepararse para estar esencialmente libre de ciertos materiales. En una realización, el material de paulownina, la composición

que comprende el material de paulownina, o ambos están esencialmente libres de ácido ursólico, beta-Sitosterol o ambos.

5 Preferentemente, los métodos de la presente invención comprenden la aplicación de una cantidad efectiva de paulownina a la piel, preferentemente una cantidad segura y efectiva. En ciertas realizaciones preferentes, los métodos comprenden la aplicación de más de cero a aproximadamente 20% paulownina a la piel que lo necesite. En ciertas realizaciones más preferentes, los métodos comprenden la aplicación de desde aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 20%, desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10%, desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5%, desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5%, o desde aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2% de paulownina a la piel que lo necesite. En otras ciertas realizaciones preferentes, los métodos comprenden desde más que cero a aproximadamente 1%, desde aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 1%, desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1%, o desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1% de paulownina a la piel. En otras ciertas realizaciones preferentes, los métodos comprenden desde aproximadamente 1 a aproximadamente 5%, preferentemente desde aproximadamente 2 a aproximadamente 5% de paulownina a la piel.

20 De acuerdo con la presente invención puede usarse cualquier método adecuado para aplicar la composición que comprende paulownina a la piel que lo necesite. Por ejemplo, el extracto puede aplicarse directamente del paquete a la piel que lo necesite, con la mano a la piel que lo necesite, o puede transferirse desde un sustrato como una toallita o mascarilla, o una combinación de dos o más de los mismos. En otras realizaciones, el extracto puede aplicarse por medio de un gotero, tubo, rodillo, spray, parche o añadirse a un baño o de otra manera al agua para aplicarse a la piel, y similares.

25 En ciertas realizaciones, los métodos de la presente invención comprenden además la etapa de dejar la paulownina en contacto con la piel durante un periodo de tiempo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones preferentes después de la aplicación, los extractos se dejan en contacto con la piel durante un periodo de aproximadamente 15 minutos o más. En ciertas realizaciones más preferentes, el extracto se deja en contacto con la piel durante aproximadamente 20 minutos o más, más preferentemente durante 1 hora o más.

30 En ciertas realizaciones, el método de la presente invención comprende un régimen que comprende la aplicación de extracto de paulownina a la piel múltiples veces durante un periodo seleccionado de tiempo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para iluminar la piel, u otro tratamiento, que comprende la aplicación a la piel que lo necesite una composición que comprende paulownina una vez o dos veces al día durante al menos 12 semanas, preferentemente al menos 8 semanas y más preferentemente durante al menos 2 semanas.

40 En ciertas realizaciones preferentes, los métodos de la presente invención comprenden la aplicación de al menos dos composiciones o productos diferentes que comprenden paulownina a la piel. Por ejemplo, los métodos pueden comprender la aplicación de una primera composición que comprende paulownina a la piel que necesite iluminación de piel seguido de la aplicación de una segunda composición que comprende paulownina, pero que es de alguna manera diferente a la primera composición, a la piel que necesite iluminación de piel, u otro tratamiento. En ciertas realizaciones preferentes, la primera y segunda composición pueden seleccionarse independientemente del grupo consistente en lociones, limpiadores, mascarillas, toallitas, cremas, sueros, geles y similares. En ciertas realizaciones preferentes, al menos una de la primera y segunda composición es un limpiador, loción, crema, esencia o suero y el otro es una mascarilla o toallita facial. En otras ciertas realizaciones preferentes, al menos uno de la primera y segunda composición es un limpiador y el otro es una loción o crema.

50 En otras ciertas realizaciones preferentes, el método comprende la aplicación de al menos tres productos que comprenden paulownina a la piel que necesite iluminación de piel, u otro tratamiento. Preferentemente, tales tres productos se seleccionan del grupo consistente en limpiadores, lociones, cremas, esencias y mascarillas faciales.

## EJEMPLOS

55 Los siguientes métodos de prueba se usaron en los Ejemplos:

### Prueba de Inhibición de síntesis de melanina

60 Las muestras control e células de melanoma murino B16(F10) se prepararon y cosecharon como se indica más abajo, pero sin la adición de ninguna muestra de prueba y sin exposición a UVB (control no tratado). Otras muestras de control se prepararon y cosecharon como se indica más abajo sin la adición de muestra de prueba y se expusieron a UVB como se describe más abajo (control tratado). Una o más muestras de células B16(F10) se prepararon y pre-trataron con una muestra de prueba (por ejemplo E1) seguido de exposición a UVB como se describe más abajo. Después del tratamiento, la melanogénesis estimulada por UVB en las células y los compuestos de la prueba se evaluaron en base a su habilidad para inhibir o retrasar la velocidad de melanogénesis. Las células se lisaron para medición de proteínas en 595nm y el contenido de melanina en 470nm. La potencia de los

compuestos de la prueba se determinó comparando la inhibición porcentual conseguida por los compuestos de la prueba con el control tratado.

Procedimiento de la prueba:

5 El primer día, las células de melanoma murino B16(F10) se sembraron en placas de 60mm con una densidad de ~1 millón de células por placa y se incubaron durante 48 horas a 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. El día 2, las células con un índice de confluencia de 90-100% se trataron con un compuesto de prueba en una concentración predeterminada (por ejemplo, 25 µg/mL) durante dos horas (solamente para las muestras del compuesto de la prueba) seguido de  
10 exposición a UVB 200 200mJ/cm<sup>2</sup> (para muestras de prueba y control tratado). Las células se cosecharon el día 3 (24 horas después de radiación UVB para muestras de prueba y control tratado) y lisaron en tampón de lisis de proteína (50mM Tris, pH 8, 2mM EDTA, 150mM NaCl y 1% Triton X 100, un surfactante aniónico comprado en BioRad Cat#: 161-0407) y se centrifugaron. El sobrenadante resultante se mezcló bien con un ensayo de tinte de proteína (reactivo de proteína Bio-rad) y se usó un espectrofotómetro (Dispositivos Moleculares VERSAmax) para  
15 determinar la densidad óptica (ensayo de proteína OD) de la muestra en 595nm. El gránulo de célula restante después de la retirada del sobrenadante se disolvió en tampón alcalino DMSO, y la solución resultante se usó para ensayo de absorbancia de melanina en 470nm para determinar el ensayo de melanina OD.

20 Se hicieron tres muestras de cada control no tratado, control tratado y cada muestra de prueba y se midieron Melanina y Proteína OD para cada una. La melanina normalizada para cada control no tratado (3 muestras), control tratado (3 muestras) y muestra de prueba (3 muestras para cada compuesto de prueba) se calculó mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Melanina normalizada} = \text{Ensayo OD de melanina} / \text{ensayo OD de proteína}$$

25 La melanina normalizada media de los controles no tratados se calculó (suma de los tres valores calculados/3) y la melanina normalizada media de los controles tratados se calculó de manera similar.

30 El valor de inducción del control se calculó mediante la ecuación:

$$\text{Valor de inducción de control} = \text{melanina normalizada media de control tratado} - \text{melanina normalizada media de control no tratado}$$

35 El valor de inducción con cada muestra de prueba se calculó después por medio de la ecuación:  
Valor de inducción con muestra de prueba = melanina normalizada de la muestra de prueba - melanina normalizada media de control no tratado

El % de inhibición para cada muestra de prueba se calculó después por medio de la ecuación:

$$40 \quad 100x \text{ [Valor de inducción de control} - \text{valor de inducción con muestra de prueba)]/Valor de inducción de control]}$$

El % de inhibición media se calcula como la suma de los tres valores resultantes de % de inhibición para cada muestra de prueba dividió entre tres.

45 La secuencia de cálculo para % de inhibición se explica con un ejemplo teórico, véase la siguiente tabla:

50	Melanina media normalizada Control no tratado	0,98
	Melanina media normalizada Control tratado con UVB	2,56
55	Valor de inducción de control	2,56-0,98 = 1,58
	Melanina media normalizada Muestra de prueba	1,04
60	Valor de inducción con muestra de prueba	1,04-0,98 = 0,06
	% de Inhibición para muestra de prueba	[1,58-0,06]/1,58] x 100 = 96,20%

65

**Modelo de equivalentes epidérmicos de piel como una prueba de iluminación de piel ( $\Delta L$ )**

5 Los tejidos equivalentes epidérmicos de piel se encuentran disponibles en el mercado en MatTek's MelanoDerma™ System y se usaron para las siguientes pruebas. MatTek's MelanoDerma™ System consiste en queratinocitos epidérmicos derivados de humano normales (NHEK) y melanocitos (NHM) que se han cultivado para formar un modelo multicapa muy diferenciado de la epidermis humana. En concreto, se usaron tejidos MEL-300-B, cada uno con un diámetro de 9mm en las siguientes pruebas.

10 Los materiales de la prueba preparados en un vehículo apropiado y en concentraciones probadas se aplicaron tópicamente al modelo de piel diariamente y el experimento duró 8 días. La medición se tomó el día 9.

15 Los resultados de oscurecimiento de tejido visual macroscópico y microscópico se midieron tomando fotos con una cámara digital. El grado de claridad para cada tejido (L-Valor) se midió usando un espectrofotómetro (Konica Minolta CM-2600d). El  $\Delta L$  (grado de claridad en comparación con el control) para cada muestra de prueba se calcula de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\Delta L = L\text{-valor de muestra tratada} - L\text{-valor de muestra de control}$$

**Prueba de viabilidad celular**

20 La viabilidad celular del tejido durante el experimento se evaluó usando el ensayo MTT como se describe a continuación. El ensayo de viabilidad de tejido MTT es un sistema de ensayo colorimétrico que mide la reducción de un bromuro metiltiazolildifenil-tetrazolio amarillo (MTT) en un producto púrpura insoluble mediante las mitocondrias de células viables. Los tejidos epidérmicos de piel usados previamente para determinar la claridad para cada material de prueba y de tejidos no tratados se usaron para determinar el porcentaje de células viables restantes al final del experimento. Los tejidos epidérmicos de piel después del grado de prueba de claridad se incubaron con reactivo MTT durante 3 h. Después de la incubación, se añadió tampón de extracción para lisar las células y se dejaron continuar durante la noche. Las muestras se leen usando un lector de placa en una longitud de onda de 570 nm y se comparó con control no tratado y se expresó en % Viabilidad celular como un control. Una reducción de  $\geq 30\%$  viabilidad celular a partir del control se considera como una indicación significativa de citotoxicidad celular causada por los materiales de la prueba. La cantidad de color púrpura producido es directamente proporcional al número de células viables.

35 Los siguientes ejemplos ilustran la preparación y eficacia de extractos de madera de *Paulownia*.

**Ejemplo 1**

40 Se obtuvieron cuatro extractos, de al menos 20 mg cada uno, de *Paulownia tomentosa* del Banco de Extracto de Plantas en el Instituto de Investigación de Corea de Biociencia y Biotecnología que representa la combinación de partes de la planta o partes individuales de la planta. Se derivaron de: combinación de raíz/corteza/ramas (E1), hojas (C1), corteza (C2) y raíz (E2): Todos los extractos se prepararon usando metanol bajo sonicación en 50 deg C.

**Ejemplo 2**

45 El siguiente ejemplo ilustra la preparación de extracto de madera de *Paulownia tomentosa* (E3) de acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención.

50 El polvo de madera de *Paulownia tomentosa* se obtuvo de la Tienda de Suministro de Madera Kiri Kurosawa, ciudad Kitakata, Japón. Diez gramos (10g) de polvo de madera seca se suspendieron en 250 mL de etanol con grado de reactivo y se agitaron a temperatura ambiente durante 72 horas. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se secó bajo presión baja usando un evaporador giratorio a 30 grados C. El extracto crudo seco se obtuvo en una producción 3,5% (350 mg). El extracto crudo se disolvió en metanol en una concentración de 1% y se trató con carbono activo (700 mg) durante 5 minutos a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de papel filtro 0,45 micrones. El filtrado se secó para conseguir un material con un color visiblemente más claro, E3, 210 mg (produce 60% de extracto crudo).

**Ejemplo 3**

60 El siguiente ejemplo ilustra la preparación de extracto de madera de *Paulownia tomentosa* (E4) que está esencialmente libre de  $\beta$ -Sitosterol y ácido ursólico.

65 Se añadió agua en grado desionizado (2,4 mL) al extracto de raíz/corteza/rama de *Paulownia tomentosa* (E1, 24 mg) del Ejemplo 1 anterior y se sometió a sonicación durante 5 minutos a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró a través de un cartucho filtro de 0,45 $\mu$  y el filtrado se secó mediante liofilización para obtener componentes solubles en agua (E4; 10,3 mg) en una producción de 43%. El análisis HPLC muestra que la composición está esencialmente libre de  $\beta$ -Sitosterol y ácido ursólico. Ninguna cantidad detectable de cualquier

compuesto está presente en E4. El límite de detección (valor lod) para  $\beta$ -Sitosterol fue 9ppm (p/v) y para ácido ursólico fue 0,5ppm (p/v).

Ejemplo 4

5 El siguiente ejemplo ilustra las propiedades iluminadoras de extractos de *Paulownia tomentosa* E1-E5 y los ejemplos comparativos C1-C2.

10 Los siete extractos se probaron en diferentes concentraciones hasta 2% (como se enumera en la Tabla 12) por medio del modelo de equivalentes epidérmicos de piel como una prueba de iluminación de piel ( $\Delta L$ ) como se ha descrito anteriormente.

15 La citotoxicidad potencial se determinó mediante ensayo MTT para todos los extractos y se calculó como % de reducción de viabilidad celular en comparación con el control, donde <30% de reducción de viabilidad celular constituye problemas significativos de citotoxicidad. Los resultados se muestran en la Tabla 1 más abajo.

20 También se realizó una extracción simple de un paso del polvo de madera con solamente agua como disolventes a temperatura ambiente (E5) y no dio como resultado una actividad en la prueba de iluminación de piel. Se cree que una extracción más rigurosa (calor adicional, agitación, etc.) puede producir actividad.

**Tabla 1**

Iluminación de piel de extractos de partes de <i>Paulownia tomentosa</i> en modelo de piel 3D			
Código de extracto	Conc. (%)	Grado de iluminación ( $\Delta L$ )	Desv.est.
E1	1	2,86	0,44
	2	3,48	0,19
C1	1	ninguno	N/D
	2	ninguno	N/D
C2	1	*	N/D
	2	*	N/D
E2	1	2,48	0,69
	2	3,71	0,43
E3	0,5	1,2	0,34
	1	1,91	0,32
	2	4,11	0,17
E4	2	2,97	0,25
E5	1	ninguno	N/D
	2	ninguno	N/D
	5	ninguno	N/D

\* Representan cuestiones significativas de citotoxicidad

Ejemplo 5

55 El siguiente ejemplo ilustra las propiedades de inhibición de síntesis de melanina asociada con extractos de madera de *Paulownia tomentosa*.

60 El extracto de raíz/corteza/rama (E1) y el extracto de polvo de madera (E3) se probaron para inhibición de melanogénesis de acuerdo con la prueba de inhibición de síntesis de melanina descrita anteriormente y también para inhibición de tirosinasa. Las mediciones resultantes mostraron que el efecto iluminador de piel de E1 y E3 estaban asociadas, al menos en parte, con la inhibición de melanogénesis y con la inhibición de tirosinasa. Los valores IC50 de extractos E1 y E3 son 30 y 40  $\mu\text{g/mL}$  para inhibición de melanogénesis sin inhibición de enzima de tirosinasa de ningún extracto.

## Ejemplo 6

**Ensayo de inhibición NF- $\kappa$ B**

5 En ensayo con promotor NF- $\kappa$ B se realiza de la siguiente manera: células de mioblastos cardíacos de rata H9c2 se compraron en ATCC (Manassas, VA). Los cultivos se mantuvieron en medio de Eagle modificado por Dulbecco (MEMD, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, Calif.) implementado con 10% de suero fetal bovino, 100 unidades/ml penicilina y 50  $\mu$ g/ml estreptomicina (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA). Típicamente, 1x10<sup>4</sup> células que crecieron en placas de 96 pozos se transfectaron temporalmente con 0,45 $\mu$ g ADN total por pozo usando Lipofectamine 200 (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA). En todas las transfecciones, se incluyó una construcción con el promotor de timidina quinasa y el gen reportero de luciferasa de renilla (pRL-TK, Promega, Madison, Wi) como un control interno además del promotor de luciferasa. Un día después de la transfección, las células se trataron con los extractos en las concentraciones indicadas y se estimularon con 100 ng/mL de Factor- $\alpha$  de Necrosis Tumoral (TNF $\alpha$ , Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) durante aproximadamente 24 horas antes de lisarse para ensayos de luciferasa, usando el Sistema Reportero Dual-Luciferasa de Promega (Madison, WI), siguiendo el protocolo del fabricante. En resumen, la actividad de la luciferasa se midió primero (representando la actividad del promotor NF- $\kappa$ B), seguido de la de luciferasa de renilla (control interno), usando luminómetro LMAX, de Molecular Devices (Sunnyvale, CA). La proporción de estas dos actividades de luciferasa (RLU) se usó para evaluar la actividad de cada promotor.

$$\text{Inhibición NF-}\kappa\text{B} = [1 - (\text{RLU}_{\text{muestra}} / \text{RLU}_{\text{control}})] * 100$$

Donde RLU<sub>muestra</sub> y RLU<sub>control</sub> son las proporciones de actividad normalizada de luciferasa de la muestra y el control, respectivamente.

El ensayo de inhibición de NF- $\kappa$ B, descrito anteriormente, se realizó para extractos E3 y E5 en varias cantidades. En las Tablas 2a y 2b se presentan la actividad normalizada del reportero gen NF- $\kappa$ B y la inhibición porcentual de inhibición de NF- $\kappa$ B.

**Tabla 2a**

Tratamiento (Dosis, como % p/v)	Actividad normalizada de reportero gen NF- $\kappa$ B (RLU media)	Inhibición porcentual de NF- $\kappa$ B sobre el vehículo
No tratado	40,5	-
TNF $\alpha$ (100ng/ml) (Estimulado)	281,4	-
TNF $\alpha$ + Vehículo (0,1% DMSO)	244,3	0%
TNF $\alpha$ + E3 (0,003%)	174,5	45,8%
TNF $\alpha$ + E3 (0,006%)	125,9	54,2%
TNF $\alpha$ + E3 (0,01%)	84,9	65,3%

**Tabla 2b**

Tratamiento (Dosis, como % p/v)	Actividad normalizada de reportero gen NF- $\kappa$ B (RLU media)	Inhibición porcentual de NF- $\kappa$ B sobre el vehículo
No tratado	46,9	-
TNF $\alpha$ (100ng/ml) (Estimulado)	202,4	-
TNF $\alpha$ + Vehículo (0,004% DMSO)	161,8	0%
TNF $\alpha$ + E3 (0,002%)	197,7	-15,9%
TNF $\alpha$ + E3 (0,004%)	201,3	-24,3%



## Ejemplo 7

**Efectos antiinflamatorios en la liberación de mediadores pro-inflamatorios inducidos por UV en epidermis reconstituida**

El efecto de extracto de *Paulownia tomentosa* (E3) se evaluó para actividad antiinflamatoria tópica en equivalentes epidérmicos humanos. Los equivalentes epidérmicos (EPI 200 HCF), con epidermis multicapa y diferenciados consistentes en queratinocitos epidérmicos humanos, se compraron en MatTek (Ashland, MA). Después de su recepción, los equivalentes epidérmicos se incubaron durante 24 horas a 37 °C en medio de mantenimiento sin hidrocortisona. Los equivalentes se trataron tópicamente (2mg/cm<sup>2</sup>) con extractos de *Paulownia tomentosa* en 70% etanol/30% glicol de propileno 2 horas antes de su exposición a luz solar ultravioleta (1000W- estimulador solar Oriel equipado con un filtro Schott WG 320 de 1 mm; dosis UV aplicada: 70 kJ/m<sup>2</sup> como se midió en 360nm). Los equivalentes se incubaron durante 24 horas a 37 °C con medio de mantenimiento y los sobrenadantes se analizaron para liberación de citoquina IL-8 e IL-1 $\alpha$  usando kits disponibles en el mercado (Millipore Corp., Billerica, MA).

**Tabla 3**

Tratamiento (Dosis, como % p/v)	Media de liberación IL-8 (pg/mL)	Inhibición porcentual de inflamación de piel (sobre vehículo)
No tratado, sin UV	170,79	-
UV (60KJ)	262,9	-
UV (60KJ) + Vehículo (70:30 Etanol:Glicol de propileno)	253,8	0%
UV (60KJ) + extracto de <i>Paulownia tomentosa</i> 0,1%	135,1	46,8%
UV (60KJ) + <i>Paulownia tomentosa</i> 5%	125,9	50,3%

**Tabla 4**

Tratamiento (Dosis, como % p/v)	Media de liberación IL-1 $\alpha$ (pg/mL)	Inhibición porcentual de inflamación de piel (sobre vehículo)
No tratado, sin UV	91,4	-
UV (60KJ)	188,7	-
UV (60KJ) + Vehículo (70:30 Etanol:Glicol de propileno)	320,1	0%
UV (60KJ) + extracto de <i>Paulownia tomentosa</i> 0,1%	161,2	55,2%
UV (60KJ) + extracto de <i>Paulownia tomentosa</i> 5%	183,3	42,7%

En base al ejemplo anterior, la aplicación tópica de extractos de *Paulownia tomentosa* fue capaz de reducir de manera significativa la liberación de mediadores inflamatorios inducida por UV. Por lo tanto, se esperará que los extractos de *Paulownia tomentosa* proporcionen un beneficio antiinflamatorio efectivo cuando se aplican a la piel.

## Ejemplo 8

**Inhibición de formación de especies de oxígeno reactivo en epidermis reconstituida.** La formación de peróxido de hidrógeno inducida por UV se determinó usando una modificación del método de Martin et al., Arch Dermato Res.

(2008) 300:69-80, en epidermis reconstituida y la línea celular epitelial humana, KB. Los equivalentes epidérmicos (EPI 200 HCF), con epidermis multicapa y diferenciados consistentes en queratinocitos epidérmicos humanos, se compraron en MatTek (Ashland, MA). Después de su recepción, los equivalentes epidérmicos se incubaron durante 24 horas a 37 °C en medio de mantenimiento sin hidrocortisona. Después de 24 horas, los tejidos se incubaron durante 30 minutos con 5 µM de peróxido de hidrógeno- sonda fluorescente sensible 5-(y-6-)-clorometil-2',7'-diclorodihidro-diacetato de fluoresceína, éster de acetilo (CM-H2DCFDA) (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA). Después de la incubación, la placa se agitó para retirar el exceso de sonda y los equivalentes se trataron tópicamente (2mg/cm<sup>2</sup>) con extractos de *Paulownia tomentosa* (E3) en vehículo 70% etanol/30% glicol de propileno. La placa se leyó inmediatamente en un lector de placa fluorescente ajustado en longitudes de onda 485nm excitación/530nm emisión para detectar la formación de peróxido basal. La placa se expuso después a UV (1000W- estimulador solar Oriel equipado con un filtro Schott WG 320 de 1 mm; dosis UV aplicada: 4,2 kJ/m<sup>2</sup> como se midió en 360nm). La placa se leyó 60 minutos después de la exposición a UV.

Tabla 5

Tratamiento (Dosis, como % p/v)	Unidades fluorescencias medias	Inhibición porcentual de producción ROS
UV + Vehículo (70:30 Etanol:Glicol de propileno)	761,5	0%
UV + <i>Paulownia tomentosa</i> 0,1%	361,4	52,5%
UV + <i>Paulownia tomentosa</i> 1,0%	243,4	68,0
UV + <i>Paulownia tomentosa</i> 5,0%	261,9	65,6

En base al ejemplo, la aplicación tópica de extractos de *Paulownia tomentosa* fue capaz de reducir de manera significativa la producción estimulada por UV de ROS en epidermis reconstituida. Por lo tanto, cuando se aplican a la piel, se espera que los extractos de *Paulownia tomentosa* proporcionen protección frente a la inducción de ROS de radiación solar.

Ejemplo 9

#### Inhibición de formación de especies de oxígeno reactivo en células epiteliales humanas

Células KB obtenidas de ATCC (ATCC#CCL-17, Manassas, VA) se colocaron en placas tratadas con cultivo de tejido de 96 pozos a una densidad de 5000 células/pozo en medio de Eagle modificado por Dulbecco (MEMD) complementado con 10% suero fetal bovino (Invitrogen Corp., San Diego, CA). Después de 48 horas, las células se incubaron durante 30 minutos con 5 µM de peróxido de hidrógeno- sonda fluorescente sensible 5-(y-6-)-clorometil-2',7'-diclorodihidro-diacetato de fluoresceína, éster de acetilo (CM-H2DCFDA) (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA). Después de la incubación, la placa se agitó para retirar el exceso de sonda y se añadió extracto de *Paulownia tomentosa* (E3) en las concentraciones indicadas. La placa se leyó inmediatamente en un lector de placa fluorescente ajustado en longitudes de onda 485nm excitación/530nm emisión para detectar la formación de peróxido basal. La placa se expuso después a UV (1000W- estimulador solar Oriel equipado con un filtro Schott WG 320 de 1 mm; dosis UV aplicada: 4,2 kJ/m<sup>2</sup> como se midió en 360nm). La placa se leyó 60 minutos después de la exposición a UV.

Tabla 6

Tratamiento (Dosis, como % p/v)	Unidades fluorescencias medias	Inhibición porcentual de producción ROS (sobre vehículo)
No tratado	79,7	-
Tratado con UV	220,5	-
UV + Vehículo (DMSO)	219,3	0%
UV + <i>Paulownia tomentosa</i> (0,005%)	160,9	26,6%
UV + <i>Paulownia tomentosa</i> (0,01%)	146,2	33,3%
UV + <i>Paulownia tomentosa</i> (0,02%)	140,2	36,1%

En base a los ejemplos, el tratamiento con extracto de *Paulownia tomentosa* fue capaz de reducir de manera significativa la producción estimulada por ROS en células epiteliales humanas. Por lo tanto, cuando se aplican a la piel, se espera que los extractos de *Paulownia tomentosa* proporcionen protección frente a la inducción de ROS de radiación solar.

5

Ejemplo 10

#### Protección de degradación de elastasa

Se compró elastasa leucocitaria humana (ELH) en Sigma (St. Louis, MO) y se reconstituyó en 1 unidad/ml en tampón fosfato salino (PBS, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA). Elastina de ligamento de cuello bovino soluble etiquetada con tinte BIODIPY FL se compró en Molecular Probes, Inc. (Eugene, OR), de tal manera que la fluorescencia se extinguió en el conjugado, y podría activarse después de la digestión de elastasa. La elastasa leucocitaria humana (0,0625 U/ml), el sustrato de elastina (25 µg/ml), y las mayores concentraciones de material de prueba se incubaron durante dos horas a 37 °C. La fluorescencia se midió en excitación a 490 nm y emisión a 520 nm usando un lector de placa fluorescente Gemini de Molecular Devices (Sunnyvale, CA). De cada medición solamente se había sustraído solamente la fluorescencia de fondo. El extracto de *Paulownia tomentosa* (E3) se preparó en DMSO como una concentración estándar de 10 mg/ml y se diluyó en serie. El extracto de *Paulownia tomentosa* inhibió la actividad de ELH en una manera dependiente de dosis como se muestra en la Tabla 7.

20

Tabla 7

Extracto de <i>Paulownia tomentosa</i> (Dosis, como % p/v)	Inhibición de elastasa (%)
0	0,0
0,00001%	23,1%
0,001%	30,2%
0,005%	66,6%
0,01%	75,5%
0,02%	99,4%

25

30

Este ejemplo demuestra que los extractos de *Paulownia tomentosa* pueden proteger a las fibras de elastina frente a daño y degradación.

35

Ejemplo 11

#### Inhibición de inducción de MMP inducida por UV

40

La habilidad de extracto de *Paulownia tomentosa* (E3) para inhibir metaloproteinasas 1 y 9 (MMP-1 y -9) de matriz inducidas por UV se evaluó en equivalente epidérmico derivados de queratinocitos epidérmicos humanos normales. MMPs son una familia de enzimas que juegan un papel principal en la remodelación fisiológica y la destrucción patológica de matriz extracelular. Está bien establecido que las dosis suberitales de luz UV inducen secreción de MMP en piel humana, que a su vez degrada en la matriz extracelular y juegan un papel significativo en la formación de arrugas por fotoenvejecimiento y pérdida de firmeza y elasticidad. Véase G. J. Fisher, et al., J. Investig Dermatol. Symposium Proceedings. 14(1): 20-24 (2009).

45

Con el fin de evaluar la habilidad de los extractos de *Paulownia tomentosa* para inhibir MMPS inducidos por UV, los equivalentes epidérmicos (EPI 200 HCF), con epidermis multicapa y diferenciados consistentes en queratinocitos epidérmicos humanos, se compraron en MatTek (Ashland, MA). Después de su recepción, los equivalentes epidérmicos se incubaron durante 24 horas a 37 °C en medio de mantenimiento sin hidrocortisona. Los equivalentes se trataron tópicamente (2mg/cm<sup>2</sup>) con extracto de *Paulownia tomentosa* en 70% etanol/30% glicol de propileno 2 horas antes de su exposición a luz solar ultravioleta (1000W- estimulador solar Oriel equipado con un filtro Schott WG 320 de 1 mm; dosis UV aplicada: 70 kJ/m<sup>2</sup> como se midió en 360nm). Los equivalentes se incubaron durante 48 horas a 37 °C con medio de mantenimiento y después los sobrenadantes se analizaron para MMP-1 y -9 usando los kits disponibles en el mercado (R&D Systems, Minneapolis, MN). Los datos en la Tabla 8 representan la media de 2 experimentos independientes, cada condición experimental se realiza usando tejidos por duplicado.

50

55

Tabla 8

Tratamiento (Dosis, como % p/v)	Media de liberación de MMP-1 (ng/ml)	Inhibición porcentual de producción MMP-1
UV + Vehículo (70:30 Etanol:Glicol de propileno)	12046,2	0%
UV + <i>Paulownia tomentosa</i> 0,1%	5555,9	53,9%
UV + <i>Paulownia tomentosa</i> 1%	4851,4	59,7%
UV + <i>Paulownia tomentosa</i> 5%	4186,4	65,2%

Tabla 9

Tratamiento (Dosis, como % p/v)	Media de liberación de MMP-9 (ng/ml)	Inhibición porcentual de producción MMP-9
UV + Vehículo (70:30 Etanol:Glicol de propileno)	20795,5	0%
UV + <i>Paulownia tomentosa</i> 0,1%	4585,9	77,9%
UV + <i>Paulownia tomentosa</i> 5%	7077,2	65,9%

En base al ejemplo, la aplicación tópica de extracto de *Paulownia tomentosa* fue capaz de reducir de manera significativa la liberación de MMP-1 y -9 estimulada por UV. Por lo tanto, cuando se aplican a la piel, se esperará que los extractos de *Paulownia tomentosa* proporcionen protección frente a la inducción de MMP-1 y -9 después de radiación solar.

Ejemplo 12

#### Inhibición de inducción de MMP inducida por TNF- $\alpha$

Con el fin de evaluar la habilidad de extracto de *Paulownia tomentosa* (E3) para inhibir MMPs inducidos por TNF- $\alpha$ , los equivalentes epidérmicos (EPI 200 HCF), con epidermis multicapa y diferenciados consistentes en queratinocitos epidérmicos humanos, se compraron en MatTek (Ashland, MA). Después de su recepción, los equivalentes epidérmicos se incubaron durante 24 horas a 37 °C en medio de mantenimiento sin hidrocortisona. Los equivalentes se trataron tópicamente (2mg/cm<sup>2</sup>) con extracto de *Paulownia tomentosa* en 70% etanol/30% glicol de propileno 2 horas antes de tratamiento con TNF- $\alpha$  (100ng/mL). Los equivalentes se incubaron durante 48 horas a 37 °C con medio de mantenimiento y después los sobrenadantes se analizaron para MMP-1 y -9 usando los kits disponibles en el mercado (R&D Systems, Minneapolis, MN).

Tabla 10

Tratamiento (Dosis, como % p/v)	Media de liberación de MMP-1 (ng/ml)	Inhibición porcentual de producción MMP-1
No tratado	4848,4	-
Inducido por TNF $\alpha$	7867,2	0%
TNF $\alpha$ + <i>Paulownia tomentosa</i> 1%	7225,2	0,8%
TNF $\alpha$ + <i>Paulownia tomentosa</i> 5%	5370,6	31,7%

Tabla 11

Tratamiento (Dosis, como % p/v)	Media de liberación de MMP-9 (ng/ml)	Inhibición porcentual de producción MMP-9
No tratado	13217,6	-
Inducido por TNF $\alpha$	42958,6	0%
TNF $\alpha$ + <i>Paulownia tomentosa</i> 1%	35145,3	18,2%
TNF $\alpha$ + <i>Paulownia tomentosa</i> 5%	16101,1	62,5%

En base al ejemplo, la aplicación tópica de extracto de *Paulownia tomentosa* fue capaz de reducir de manera significativa la liberación de MMP-1 y -9 estimulada por TNF- $\alpha$ . Por lo tanto, cuando se aplican a la piel, se esperará que los extractos de *Paulownia tomentosa* proporcionen protección frente a la inducción de MMP-1 y -9.

Ejemplo 13

El ENSAYO PROMOTOR DE TROPOELASTINA se realizó usando *Tanacetum parthenium* (extracto de matricaria libre de partenólido de Integrated Botanical Technologies of Ossining, NY).

*Tanacetum parthenium* se diluyó en medio de cultivo celular (Medio DMEM de Invitrogen, San Diego CA) y *Paulownia tomentosa* se diluyó en DMSO hasta la concentración de "activa" indicada en la Tabla 12 más abajo. Los compuestos se añadieron a las células H9c2 transfectadas y se incubaron durante 24 horas. Las muestras de la prueba se compararon con los controles respectivos. Los resultados se muestran en la Tabla 12 más abajo.

Tabla 12

Compuesto/Extracto	Concentraciones respectivas de activos (en base activa)	Actividad normalizada de promotor de tropoelastina (RLU)	Cambio porcentual sobre controles respectivos	Proporción de inhibidor de NF $\kappa$ B:promotor de tropoelastina
Control no tratado	-	2,69	-	
<i>Tanacetum parthenium</i>	0,002%	2,74	2%	
<i>Tanacetum parthenium</i>	0,005%	2,73	2%	
Control vehículo (DMSO)	0,005%	2,25	-	
<i>Paulownia tomentosa</i>	0,005%	2,97	32%	
<i>Paulownia tomentosa</i> + <i>Tanacetum parthenium</i>	0,005% + 0,002%	3,48	55%	2,5:1
<i>Paulownia tomentosa</i> + <i>Tanacetum parthenium</i>	0,005% + 0,002%	3,64	62%	1,1

Como puede verse a partir de los resultados mostrados en la Tabla 12, *Paulownia tomentosa* y *Tanacetum parthenium* demostraron cambios porcentuales en la promoción de tropoelastina sobre los controles respectivos de 32% y 2%, respectivamente. Sin embargo, la combinación de *Paulownia tomentosa* y *Tanacetum parthenium* demostró una mejora del 55% en promoción de tropoelastina sobre el vehículo control. Esto fue mucho mayor que un mero efecto aditivo en la actuación.

Se observó un efecto sinérgico similar cuando la concentración de *Tanacetum parthenium* ascendió de 0,002% a 0,005%. *Tanacetum parthenium* en la concentración más alta también mostró un cambio porcentual en la promoción de tropoelastina sobre el control del 2%, mientras que la combinación de *Paulownia tomentosa* y *Tanacetum parthenium* consiguió un cambio porcentual en promoción de tropoelastina sobre el vehículo control de 62%.

Los datos demuestran que la combinación de *Paulownia tomentosa* y un promotor de tropoelastina (*Tanacetum parthenium*) produce un aumento sorprendente y sinérgico en la actividad de promoción de tropoelastina.

## Ejemplo 14

La siguiente composición para cuidado de piel se preparó usando los ingredientes mostrados en la Tabla 13 de acuerdo con la presente invención.

5

Tabla 13

Número de serie	Nombre comercial del ingrediente	Nombre CTFA/INCI	Porcentaje en formulación (p/p)
1	AGUA PURIFICADA	AGUA	59,69
2	Ultrez 10	Carbómero	0,60
3	VERSENE NA	Disodio EDTA	0,20
4	Brij 72	Steareth-2	0,50
5	Brij 721	Steareth-21	1,00
6	Finsolv TN	C12-C15 benzoato de alquilo	2,00
7	Aceite neutral Miglyol 812	Triglicérido caprílico/cáprico	2,50
8	Emery 917	Glicerina	3,00
9	PENRECO BLANCO	Petrolato	0,50
10	Dimeticona	Down Corning Q7-9120 Fluido de silicona (20 cst)	2,00
11	Phenonip XB	Metilparabeno, etiparabeno, propilparabeno, fenoxietanol	1,00
12	Transcutol CG	EtoxiDiclicol	5,00
13	1,0% Ácido cítrico	Ácido cítrico	0,01
14	Extracto de Árbol de Princesa	Extracto de <i>Paulownia imperialis</i>	2,00
15	Glicol de butileno	Glicol de butileno	20,00
16	GRÁNULOS DE HIDRÓXIDO DE SODIO (7680-88) Gránulos NF FCC	Hidróxido de sodio	Lo que se necesite
		Total	100,00

45

La composición anterior se preparó de la siguiente manera: El agua purificada se añadió a un tanque principal a una temperatura de 20-40 °C con una agitación suave. Después se añadió Versene DA (disodio EDTA) al tanque principal. La agitación en el tanque se paró y se añadió Ultrez 10 (Carbómero) cubriendo uniformemente la parte superior de la mezcla de agua. La mezcla se dejó en remojo y agitación y comenzó el calentamiento. La mezcla se calentó y mantuvo a 55-60 °C, y se volvió a mezclar durante 15 minutos o hasta que se hizo homogénea.

50

Se preparó una fase de aceite añadiendo Finsolv TN (C12-15 benzoato de alquilo) a una contenedor limpio y con fase adecuada con agitación y calentamiento hasta conseguir 55-60 °C. Después de tal temperatura se consiguió Brij 72 & 721 (Steareth-2, -21 resp.), Miglyol (triglicérido caprílico/cáprico), Emery 917 (glicerina), y Penreco blanco (Petrolato) se añadieron y mezclaron a 55-60 °C hasta su adición al tanque principal.

55

La fase de aceite se añadió al tanque principal con mayor agitación y el calentamiento se paró. La mezcla resultante se mezcló a alta velocidad durante 10-20 minutos. A 50 °C o menos, se añadió Dimeticona (Fluido de Silicona Dow Corning). La mezcla lote se enfrió después a 40 °C y se añadió Phenonip XB (mezcla conservante). La mezcla se siguió mezclando durante 10 minutos o hasta que se volvió uniforme. Se añadió hidróxido de sodio rápidamente (pH diana = 5,4) con mezcla adicional durante 10 minutos o hasta que se consiguió un pH uniforme.

60

Se hizo una pre-mezcla activa añadiendo Transcutol CG, Glicol de butileno, ácido cítrico y extracto Árbol de Princesa a un matraz separado y mezclando hasta conseguir uniformidad.

65

La formulación final se hizo añadiendo la pre-mezcla activa a la fase activa del tanque principal, y mezclando durante 10-20 minutos adicionales para disolver completamente o hasta conseguir uniformidad. Los volúmenes finales se consiguieron con agua, la formulación se mezcló durante 10 minutos y el pH se registró.

- 5 Las muestras de la composición se colocaron en un horno a 50 °C durante 2 semanas y mostraron buena estabilidad primaria.

Ejemplo 15

- 10 La siguiente composición para cuidado de piel se preparó usando los ingredientes mostrados en la Tabla 14 de acuerdo con la presente invención.

TABLA 14

Número de serie	Nombre CTFA/INCI	Porcentaje en formulación (p/p)
1	Agua purificada	75,55
2	Disodio EDTA	0,15
3	Acirildimetiltaurato de amonio/Copolímero VP	0,30
4	Clorofenesina	0,20
5	Glicol de butileno	6,00
6	Olivato de cetearilo/olivato de sorbitán	0,50
7	Ácido esteárico	0,50
8	Etilhexilglicerina	1,00
9	Ciclopentasiloxano y ciclohexasiloxano	5,00
10	Ciclopentasiloxano y polímero cruzado de dimeticona	3,00
11	Dimeticonol y dimeticona	2,00
12	Hidróxido de sodio	2,40
13	Poliacrilato 13 y poliisobuteno y polisorbato 20	1,00
14	Metilisotiazolinona	0,15
15	Fragancia	0,01
16	Rojo FD&C	0,12
17	Amarillo D&C	0,12
18	Extracto de <i>Paulownia Imperialis</i> (Árbol de Princesa)	2,00
	Total	100,00

- 50 La composición anterior se preparó de la siguiente manera: El agua purificada se añadió a un tanque principal seguido de la adición de EDTA disodio hasta que el EDTA se disolvió. Se roció amonio acirildimetiltaurato/copolímero VP y la mezcla resultante se calentó a 70-75 °C. Después de conseguir la temperatura de ajuste, se añadieron olivato de cetearilo/olivato de sorbitón y ácido esteárico mientras se agitó la mezcla durante 5 minutos a la temperatura de ajuste.

- 55 Se preparó una pre-mezcla activa disolviendo extracto de Árbol de Princesa en glicol de butileno en un contenedor separado y calentando a 35 °C, seguido de la adición de metilisotiazolinona. La mezcla resultante se calentó a 50-55 °C y la temperatura se mantuvo hasta que estuvo preparada para mezclarse en el tanque principal.

- 60 Se preparó una fase de aceite en un contenedor separado añadiendo Ciclopentasiloxano y Polímero cruzado de dimeticona con Ciclopentasiloxano y Ciclohexasiloxano mientras se mezclaba y calentaba a 55-60 °C hasta que se consiguió uniformidad. Después se añadió etilhexilglicerina y se mezcló hasta estar uniforme, seguido de la adición de ácido esteárico con la temperatura mantenida entre 55-60 °C.

- 65 Después se añadió la fase de aceite al tanque principal lentamente con agitación vigorosa a una temperatura de 70-75 °C. Se añadieron dimeticonol y dimeticona al lote principal y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos o

hasta conseguir uniformidad, después de lo cual el calentamiento se paró. El pH principal se ajustó entre 5,0-5,5 con hidróxido de sodio. La fase de clorofenesina se añadió lentamente a 50-55 °C mientras se mantuvo la agitación. La mezcla se enfrió a 35-40 °C y se añadió la fragancia, FD&C rojo y D&C amarillo y se mezcló mientras se mantuvo la temperatura.

5 La formulación final se consiguió añadiendo la pre-mezcla activa al tanque principal lentamente con agitación suave. La mezcla se mezcló durante 10-20 adicionales hasta conseguir uniformidad. Los volúmenes finales se consiguieron con agua, la formulación se mezcló durante 10 minutos y el pH se registró.

10 Las muestras de la composición se colocaron en un horno a 50 °C durante 2 semanas y mostraron buena estabilidad primaria.

Ejemplo 16

15 El siguiente método general ilustra la preparación de extractos de madera de Paulownia de especies de Paulownia de acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención.

20 Se obtuvo madera de *Paulownia elongata* de The Paulownia Barn, LLC; Swansea, SC 29160 como virutas o Mount Hope Farms, Hagerstown, MD 21740 como una madera recién cortada. Las muestras de madera de *Paulownia fortunei*, *Paulownia tomentosa* y *Paulownia kawakamii* se obtuvieron de Mount Hope Farms como maderas recién cortadas. Diez gramos (10g) de virutas de madera seca de cada madera se suspendieron por separado en contenedores de cristal, cada uno con 250 mL de etanol de grado reactivo y se mantuvieron a temperatura ambiente durante 72 horas con mezcla ocasional de contenidos. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se secó bajo presión baja usando evaporador giratorio en 30 °C. Se obtuvo extracto crudo seco en producción 3-5%.

Tabla 15

Nombre de la madera	Ejemplo de extracto
<i>Paulownia elongate</i>	E6
<i>Paulownia fortune</i>	E7
<i>Paulownia kawakamii</i>	E8
<i>Paulownia tomentosa</i>	E9

Ejemplo 17

40 El siguiente ejemplo ilustra las propiedades iluminadoras de piel de extractos de *Paulownia spp.* E6-E9.

45 Los cuatro extractos se probaron en diferentes concentraciones hasta 2% (datos mostrados en la Tabla 16) por medio de los modelos equivalentes epidérmicos de piel como una prueba de iluminación de piel ( $\Delta L$ ) como se ha descrito anteriormente. El potencial de citotoxicidad se determinó mediante un ensayo MTT para todos los extractos y se calculó como un % de reducción de viabilidad celular en comparación con el control, donde la reducción de  $\geq 30\%$  de la viabilidad celular constituye una citotoxicidad significativa por parte de los materiales de la prueba. La cantidad de color púrpura producido es directamente proporcional al número de células viables. En este experimento, ninguno de los extractos en concentraciones probadas mostro ningún problema significativo de viabilidad celular.

50



Tabla 16

Iluminación de piel de extractos de especies de Paulownia en modelo de piel 3D			
Código de extracto	Conc. (1%)	Grado de iluminación ( $\Delta L$ )	Valor p
E6	1	0,76	0,159
	2	1,21	0,096
E7	1	0,43	0,415
	2	2,39	0,023
E8	1	0,44	0,414
	2	0,89	0,354
E9	1	1,12	0,075
	2	2,99	0,013

Ejemplo 18: Aislamiento e identificación de Paulownina

El aislamiento del componente principal (Paulownina) de extracto de *Paulownia tomentosa* se realizó con una combinación de fraccionamiento y etapas preparativas de HPLC. Se obtuvo una muestra de 170 mg con tiempos idénticos de retención y espectro UV de la señal principal del extracto en una pureza de >90%. Los estudios espectroscópicos confirmaron su identidad como Paulownina.

Ejemplo 19

La Paulownina se probó en diferentes concentraciones hasta 2% (datos mostrados en la Tabla 17) por medio de los modelos equivalentes epidérmicos de piel como una prueba de iluminación de piel ( $\Delta L$ ) como se ha descrito anteriormente. El potencial de citotoxicidad se determinó mediante un ensayo MTT como se ha descrito anteriormente. La paulownina no mostró ninguna citotoxicidad significativa en la concentración probada.

Tabla 17

Código de extracto	Conc. (%)	Grado de iluminación ( $\Delta L$ )	Valor p
Componente principal (Paulownina)	0,5	0,69	0,099
	1	1,52	0,016
	2	2,79	0,009
*valor p se calculó mediante los datos del artículo de prueba de referencia de prueba T con el vehículo control			

Ejemplo 20:

El siguiente ejemplo ilustra las propiedades de inhibición de NF- $\kappa$ B para Paulownia spp. Extractos E6-E9.

El ensayo de inhibición de NF- $\kappa$ B, descrito anteriormente, se realizó par extractos E6-E9 y también para una muestra >90% pura de Paulownina. Su inhibición NF- $\kappa$ B se presentó como valores IC50 en las Tablas 18 y 19, respectivamente.

Tabla 18: Especies de Paulownia inhiben inhibición de NF-κB

Código de extracto	Inhibición de NF-κB, IC50 (µg/mL)
E6	38
E7	>30
E8	130
E9	47

Tabla 19: Paulownina inhibe inhibición de NF-κB

Código de extracto	Inhibición de NF-κB, IC50 (µg/mL)
Paulownina	148

Ejemplo 21

**Preparación y pruebas e una fracción enriquecida con paulownina**

La fracción enriquecida con paulownina de extracto de madera de Kiri se preparó de la siguiente manera:

Polvo de madera de Kiri (1g) se disolvió en metanol suficiente y se cargó en gel de sílice en fase inversa (2g). Una elución secuencial con agua (100%), mezcla de agua/etanol (1:1) y metanol (100%) proporciona diferentes fracciones del extracto. El eluyente obtenido con metanol (100%) se combinó y secó para obtener una muestra de fracción enriquecida con un componente principal (>50%) de Paulownina.

La fracción enriquecida con paulownina se probó en diferentes concentraciones hasta 0,5% (datos mostrados en la Tabla 20 más abajo) por medio de los modelos equivalentes epidérmicos de piel como una prueba de iluminación de piel (ΔL) como se ha descrito anteriormente. El potencial de citotoxicidad se determinó mediante un ensayo MTT como se ha descrito anteriormente. La fracción enriquecida con paulownina no mostró ninguna citotoxicidad significativa en la concentración probada.

Tabla 20: Iluminación de piel de fracción enriquecida con Paulownia

Código de extracto	Conc. (%)	Grado de iluminación (ΔL)	Desviación estándar
Fracción enriquecida con paulownina	0,05	0,31	0,39
	0,25	2,01	0,13
	0,5	3,00	0,14

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método cosmético para iluminación de piel que comprende la aplicación a la piel de una cantidad efectiva iluminador de piel de:
- 10 (a) un extracto seleccionado del grupo consistente en extracto de madera de *Paulownia tomentosa*, extracto de madera de *Paulownia fortunei*, extracto de madera de *Paulownia elongata*, extracto de madera de *Paulownia kawakamii* y combinaciones de dos o más de los mismos, donde dicho extracto contiene paulownina; o
- (b) paulownina.
2. El método de la reivindicación 1 realización (a) donde dicho extracto es un extracto polar.
- 15 3. El método de la reivindicación 2 donde dicho extracto polar se extrajo usado uno o más disolventes que comprenden C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alcoholes, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> glicoles o una combinación de dos o más de los mismos, por ejemplo, usando uno o más disolventes que comprenden etanol, metanol o combinaciones de los mismos.
- 20 4. El método de la reivindicación 2 donde dicho extracto se extrajo usado un disolvente que tiene una constante dieléctrica de desde aproximadamente 4 a aproximadamente 60 a 20° C.
5. El método de la reivindicación 1 realización (a) donde dicho extracto es un extracto no-polar.
- 25 6. El método de la reivindicación 1 realización (a) donde dicha etapa de aplicación comprende aplicar desde más de cero a aproximadamente 20%, por ejemplo desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5% del extracto a la piel que necesite un tratamiento iluminador de piel.
7. El método de la reivindicación 1 realización (a) o reivindicación 6 donde dicho extracto es un extracto polar de madera de *Paulownia tomentosa*.
- 30 8. El método de la reivindicación 1 realización (a) donde dicha etapa de aplicación comprende aplicar una composición que comprende un extracto seleccionado del grupo consistente en extracto de madera de *Paulownia tomentosa*, extracto de madera de *Paulownia fortunei*, extracto de madera de *Paulownia elongata*, y combinaciones de dos o más de los mismos, y un transportador a la piel, estando dicha composición en forma de una solución, suspensión, loción, crema, suero, gel, barra, espray, pomada, jabón líquido, barra de jabón, champú, acondicionador de pelo, pasta, espuma, polvo, mousse, crema de afeitado, hidrogel o producto que forma una película.
- 35 9. El método de la reivindicación 8 donde dicha etapa de aplicación comprende transferir dicha composición desde un sustrato a la piel, opcionalmente donde dicho sustrato comprende una toallita o mascarilla facial.
- 40 10. El método de la reivindicación 9 donde el extracto es un extracto de madera de *Paulownia tomentosa*.
- 45 11. El método de la reivindicación 1 realización (b) donde dicha etapa de aplicación comprende aplicar una composición que comprende desde aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10% de paulownina y un transportador a la piel, estando dicha composición en forma de una solución, suspensión, loción, crema, suero, gel, barra, espray, pomada, jabón líquido, barra de jabón, champú, acondicionador de pelo, pasta, espuma, polvo, mouse, crema de afeitado, hidrogel o producto que forma una película.
- 50 12. El método de la reivindicación 11 donde dicha composición comprende desde aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% de paulownina para piel que necesite tratamiento iluminador de piel.
- 55 13. El método de la reivindicación 11 donde dicha etapa de aplicación comprende transferir dicha composición desde un sustrato a la piel y donde dicho sustrato comprende una toallita o mascarilla facial.
14. El método de la reivindicación 1 realización (a) donde la etapa de aplicación comprende aplicar una composición que comprende un extracto de madera de *Paulownia tomentosa* a la piel; o, el método de la reivindicación 1 realización (b) donde la etapa de aplicación comprende aplicar una composición que comprende paulownina a la piel; comprendiendo además dicha composición un agentes activo adicional iluminador de piel.
- 60 15. El método de la reivindicación 14 donde dicho agente adicional iluminador de piel se selecciona del grupo consistente en feniletil resorcinol, 4-hexil resorcinol,  $\alpha$ -arbutina, ácido Kójico, Nivitol, ascorbil-2-glucósido, extracto de soja, niacinamida y combinaciones de dos o más de los mismos.