

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 759**

51 Int. Cl.:

A61Q 19/02	(2006.01)
A61Q 19/08	(2006.01)
A61K 36/18	(2006.01)
A61K 8/49	(2006.01)
A61K 8/97	(2006.01)
A61K 36/185	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.08.2011 PCT/US2011/048077**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.02.2012 WO2012024395**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.08.2011 E 11748532 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.12.2016 EP 2605748**

54 Título: **Uso de composiciones que comprenden paulownin y/o extractos de paulownia**

30 Prioridad:

19.08.2010 US 859317
19.08.2010 US 859322
19.08.2010 US 859323

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

KAUR, SIMARNA;
MAHMOOD, KHALID;
SALIOU, CLAUDE y
SOUTHALL, MICHAEL

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 617 759 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).

Uso de composiciones que comprenden paulownin y/o extractos de paulownia**Descripción**

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a métodos cosméticos de mejorar un signo del envejecimiento de la piel usando composiciones que comprenden paulownin y/o extractos vegetales que contienen paulownin. Más específicamente, se refiere a métodos de mejorar un signo de envejecimiento en la piel usando composiciones que comprenden paulownin de cualquiera de una variedad de fuentes naturales o sintéticas y/o que comprenden extractos de ciertos extractos naturales del género *Paulownia* que contienen paulownin.

DESCRIPCION DE LA TECNICA RELACIONADA

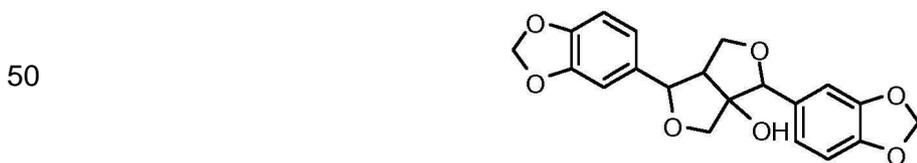
15 La paulownia es un género de plantas nativo de Asia que se ha propagado gradualmente a Europa y los Estados Unidos de América. Las especies del género *Paulownia* se consideran generalmente árboles ornamentales con aplicaciones artesanales y ecológicas por su madera. Por ejemplo, la madera de dichos árboles es popular para hacer cajas de resonancia de instrumentos de cuerda en Japón, China y Corea. También es popular con los comerciantes de madera para su uso para hacer muebles. Los árboles de paulownia tienen usos ecológicos y se consideran fito-remediadores, es decir, pueden procesar contaminantes industriales a través de su sistema vascular para ayudar a limpiar y recuperar tierras.

25 En Japón, la paulownia se llama kiri que se refiere específicamente a una especie, *Paulownia tomentosa*, también denominada "Árbol Princesa". Otros nombres que se usan comúnmente son "árbol de la emperatriz", "Árbol dedalera", "Paulownia Real", "Pao tong" (en China y "Odong-Nammo" (en Corea). El nombre científico es "*Paulownia tomentosa*" con una variedad de sinónimos informados en diversa bibliografía, es decir "*Paulownia imperialis*", "*Paulownia recurva*", y "*Bignonia tomentosa*". La *Paulownia tomentosa* pertenece a la familia "Paulowniaceae" o algunas veces se refiere a "Scrophulariaceae". La base de datos de plantas del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (plants.USDA.gov) identifica el árbol princesa por un único símbolo "PATO2", con *Paulownia tomentosa* y *Paulownia imperialis* como nombres sinónimos.

35 El aceite de la flor de la *Paulownia tomentosa* está bien estudiado y se ha descubierto que es más rico en aroma en comparación con otras especies. Una variedad de bioactividades están asociadas con extractos de varias partes de la *Paulownia tomentosa*, por ejemplo componentes anti-cancerígenos del extracto de la flor, actividad antihelmíntica de extracto no especificado, actividades antibacterianas de la fruta y extractos de la flor, actividad antioxidante del extracto de la flor, y propiedades antivirales de la corteza del tallo. Los extractos de hojas de la *Paulownia tomentosa* se describen para el crecimiento capilar y propiedades para la promoción del cabello.

40 La *Paulownia fortunei* también pertenece a la familia "Paulowniaceae". La flor, hoja, piel, raíz y fruto de la *Paulownia fortunei* son de valor médico y se ha informado de su uso en el tratamiento de infecciones, inflamación y lesiones, en cremas antitumorales. Se ha informado del uso de la corteza en el tratamiento de enfermedad ortopédica, hemorroides, y olor de pies y el epicarpio del fruto para actividad antimicrobiana. Se ha informado del uso de las hojas para el uso en la disolución de infección piógena y la promoción del crecimiento capilar.

45 El paulownin, también conocido como isopaulownin o neopaulownin, es un lignano aislado de las partes aéreas de varias plantas. La estructura química puede ser dada de la forma siguiente:



55 La presente invención se refiere al descubrimiento del solicitante de que los extractos de la madera de *Paulownia*, más específicamente de la *Paulownia tomentosa*, *Paulownia fortunei*, *Paulownia elongata* y "*Paulownia kawakamii*", son beneficiosos para su uso en composiciones en la piel. También se describe que dichos extractos muestran un aclaramiento de la piel significativo e inesperado y otras propiedades. La presente divulgación también se refiere al descubrimiento del solicitante de que el compuesto Paulownin muestra un aclaramiento de la piel significativo e inesperado y otras propiedades.

SUMARIO DE LA INVENCION

65 Se divulgan composiciones que comprenden un portador y un extracto seleccionado del grupo consistente de 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 dirigido a un método cosmético para mejorar un signo de envejecimiento en la piel que comprende aplicar a la piel una cantidad efectiva para mejorar un signo de envejecimiento de: (a) un extracto seleccionado del grupo consistente de 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 paulownin, o (b) paulownin.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

Como se ha indicado anteriormente, los solicitantes han descubierto inesperadamente que el paulownin, y/o los extractos de madera de *Paulownia tomentosa*, *Paulownia fortunei*, *Paulownia elongata* y *Paulownia kawakamii*, que contienen paulownin, pueden usarse en composiciones, preferiblemente composiciones para el cuidado de la piel, y para métodos para mejorar un signo de envejecimiento.

Como se usa en la presente, el término "aclaramiento de la piel" se refiere de manera general a aclaramiento, brillo, blanqueamiento y/o igualamiento del tono de la piel, color de la piel, y/o sombras de la piel, y/o a la reducción de color cetrino, y/o al aclaramiento y/o descoloramiento de marcas hiperpigmentadas y/o lesiones que incluyen, pero no están limitadas a, manchas pigmentadas, manchas de melanina, manchas de edad, manchas solares, lentigos seniles, pecas, lentigos simplex, queratosis solar pigmentada, queratosis seborreica, melasma, marcas de acné, hiperpigmentación postinflamatoria, lentigos, efélides, combinaciones de dos o más de las mismas y similares. En ciertas realizaciones, "aclaramiento de la piel" también se refiere a resplandor, brillo, translucidez y/o luminiscencia de la piel aumentados y/o obtener una apariencia del tono de la piel más resplandeciente, brillante, translúcido o luminoso o un tono de la piel menos amarillo o cetrino. En ciertas realizaciones preferidas, "aclaramiento de la piel" se refiere a aclarar e igualar el tono de la piel, aumentando el resplandor de la piel y/o aclarando manchas del envejecimiento.

Como se usa en la presente, el término "piel con necesidad de tratamiento de aclaramiento de piel" se refiere de forma general a piel que muestra uno o más propiedades seleccionadas del grupo consistente de: piel que tiene un valor del Ángulo de Tipología individual (ITA) menor de 41 como se determina por la COLIPA GUIDELINE: GUIDELINE FOR THE COLORIMETRIC DETERMINATION OF SKIN COLOUR TYPING AND PREDICTION OF THE MINIMAL ERYTHEMAL DOSE (MED) WITHOUT UV EXPOSURE publicada en el 2007, que se describe adicionalmente a continuación, piel oscurecida o cetrina, incluyendo piel oscurecida por UV, piel con tono de piel desigual, o piel con una o más marcas y/o lesiones pigmentadas incluyendo, pero no limitado a, manchas pigmentadas, manchas de melanina, manchas de edad, manchas solares, lentigos seniles, pecas, lentigos simplex, queratosis solar pigmentada, queratosis seborreica, melasma, marcas de acné, hiperpigmentación postinflamatoria, lentigos, efélides, combinaciones de dos o más de las mismas y similares. En las directrices de COLIPA, el color de la piel es la función definida del valor ITA como: piel muy clara >55; piel clara 41-55, intermedia 28-41, y piel morena <28. "piel con necesidad de aclaramiento de la piel" puede referirse a individuos con una piel que tiene un valor de ITA menor de 41, como de alrededor de 40 o menos, alrededor de 35 o menos, alrededor de 30 o menos, o más preferiblemente de alrededor de 28 o menos. También se divulgan composiciones y método para su uso en piel con necesidad de tratamiento de aclaramiento de la piel seleccionada de piel cetrina y/o oscurecida. También se divulgan composiciones y métodos para su uso en piel con necesidad de tratamiento de aclaramiento de la piel seleccionado del grupo consistente de manchas de edad, pecas, marcas dejadas tras el acné, y combinaciones de dos o más de las mismas.

Como se usa en la presente, "piel con necesidad de mejorar signos del envejecimiento" significa una piel que está, pero no limitada a, flácida, suelta, floja, áspera, arrugada, adelgazada y desigual. Mejorar los signos del envejecimiento significa mejorar la firmeza de la piel, mejorar la textura de la piel, mejorar la apariencia de las arrugas en la piel, mejorar el tono de la piel o el tratamiento de agresiones externas en la piel.

Como se usa en la presente, "mejorar la firmeza de la piel" significa mejorar la firmeza o elasticidad de la piel, evitar la pérdida de firmeza o elasticidad de la piel, o evitar o tratar, piel flácida, floja y suelta. La firmeza o elasticidad de la piel puede medirse por el uso de un cutómetro. Ver Handbook of Non-Invasive Methods and the Skin, eds. J. Serup, G. Jemec & G. Grove, Capítulo 66.1 (2006). La pérdida de elasticidad o firmeza de la piel puede ser resultado de una variedad de factores, incluyendo pero no limitado a, envejecimiento, daño ambiental, o el resultado de una aplicación de un cosmético a la piel.

Como se usa en la presente, "mejorar la textura de la piel" significa el suavizado de la superficie de la piel para eliminar bultos o grietas en la superficie de la piel.

Como se usa en la presente, "mejorar la apariencia de las arrugas en la piel" significa evitar, retrasar, detener o revertir el proceso de formación de arrugas y líneas finas en la piel.

Como se usa en la presente, "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, pero no están limitadas a, daño a la piel por el uso de limpiadores (por ejemplo aplicadores tópicos que contienen surfactantes), maquillaje, afeitado así como daño ambiental como de luz UV (por ejemplo, daño solar de la luz del sol o daño de fuentes no naturales como lámparas UV y simuladores solares), ozono, gases de escape, contaminación, cloro y compuestos que contienen cloro, y humo de cigarrillos. Efectos de agresiones externas en la piel incluyen, pero no están limitados a, daño oxidante o nitrosante a y modificaciones en los lípidos, carbohidratos, péptidos, proteínas, ácidos nucleicos y vitaminas. Efectos de agresiones externas en la piel también incluyen, pero no están limitados a, pérdida de viabilidad celular, pérdida o alteración de funciones celulares, y cambios en la expresión de genes y/o proteínas.

Como se usa en la presente, "mejorar el tono de la piel" significa que el aclaramiento de la apariencia de la piel (por ejemplo, aclaramiento de marcas o lesiones pigmentadas, reducir el color cetrino de la piel, y/o igualar el color de la piel).

Como se usa en la presente, "piel con necesidad de reducir la inflamación de la piel" significa una piel que muestra enrojecimiento o eritema, edema, o que es reactiva o sensible a elementos externos. Los elementos externos incluyen, pero no están limitados a, rayos solares (UVE, visibles, IR), microorganismos, contaminantes atmosféricos como ozono, contaminantes de gases de escape, cloro y compuestos que generan cloro, humo de cigarrillos, temperatura fría, calor, jabones y detergentes, cosméticos, joyería. Trastornos inflamatorios y condiciones relacionadas que pueden tratarse o evitarse por el uso de composiciones de esta invención incluyen, pero no están limitadas a las siguientes: artritis, bronquitis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis, dermatitis seborreica, sumac y dermatitis de roble venenoso, eccema, dermatitis alérgica, erupciones polimorfas de luz, dermatosis inflamatoria, foliculitis, alopecia, hiedra venenosa, picaduras de insectos, inflamación por acné, irritación inducida por factores extrínsecos incluyendo, pero no limitado a, productos químicos, trauma, contaminantes (como humo de cigarrillos) y exposición al sol, condiciones secundarias resultantes de inflamación incluyendo pero no limitado a xerosis, hiperqueratosis, prurito, hiperpigmentación postinflamatoria, cicatrización y similares. Preferiblemente, los trastornos inflamatorios y condiciones relacionadas que pueden tratarse o prevenirse usando los métodos de la invención son irritación, incluyendo eritema inducido por factores extrínsecos, inflamación del acné, psoriasis, dermatitis seborreica, eczema, hiedra venenosa, roble venenoso, sumac venenoso, picaduras de insectos, foliculitis, alopecia y condiciones secundarias y similares.

Como se usa en la presente, a menos que se especifique lo contrario, todos los porcentajes de ingredientes en las composiciones son en porcentaje de peso de ingrediente activo/sólidos en base al peso total de la composición.

Como se usa en la presente, una composición que está "esencialmente libre" de un ingrediente significa la composición que tiene alrededor del 2% o menos de ese ingrediente por peso en base al peso total de la composición. Preferiblemente, una composición que está esencialmente libre de un ingrediente tiene alrededor del 1% o menos, más preferiblemente alrededor del 0,5% o menos, más preferiblemente alrededor del 0,1% o menos, más preferiblemente alrededor del 0,05% o menos, más preferiblemente alrededor del 0,01% o menos por peso en base al peso total de la composición del ingrediente. En ciertas realizaciones más preferidas, una composición que está esencialmente libre de un ingrediente está libre del ingrediente, es decir, no tiene nada de ese ingrediente en la composición.

Como se usa en la presente, "cosméticamente/dermatológicamente aceptable" significa que los ingredientes que describe el término son adecuados para su uso en contacto con tejidos (por ejemplo, la piel o el cabello) sin toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación respuesta alérgica indebidas, y similares.

Cualquier extracto adecuado de madera de *Paulownia* que contiene paulownin, 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 preferidas, los extractos son extractos de madera de *Paulownia fortunei*, *Paulownia elongata* y/o *Paulownia kawakamii*. En ciertas realizaciones particularmente preferidas, el extracto es un extracto de *Paulownia tomentosa*. En general, la madera de los árboles *Paulownia* incluye madera del tallo, ramas, o una combinación de ambas. Los extractos adecuados de madera de *Paulownia* pueden derivarse de astillas de madera, serrines y/o pequeños cortes, y similares.

Los extractos adecuados de madera de *Paulownia* pueden obtenerse usando métodos convencionales incluyendo, pero no limitados a, extracción directa de material de madera por trituración, maceración, prensado, exprimido, amasado, centrifugado y/o procesos como percolación en frío, agitación/destilación, extracción asistida por microondas, sonicación, extracción de gas comprimido por CO₂ supercrítico/subcrítico con o sin modificadores polares, extracción de solventes presurizada, extracción de solventes acelerada, extracción de agua caliente presurizada o normal, extracción de agua caliente presurizada asistida con surfactantes, extracción de aceites, extracción por membrana, extracción Soxhlet, destilación/extracción por dedo de oro y/o procesos divulgados, por ejemplo, en las Patentes US N° 7442391, 7473435 y 7537791 de Integrated Botanical Technologies, LLC y similares, o por otros métodos como extracción de solventes, 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 madera de *Paulownia* a través de cualquier método como se describe en la presente. Cualquiera de una variedad de solventes incluyendo solventes polares, solventes no polares, o combinaciones de dos o más de los mismos pueden usarse en los métodos de extracciones de solventes. Los solventes polares adecuados incluyen solventes inorgánicos polares como agua y similares, solventes orgánicos polares como alcoholes y los ácidos orgánicos correspondientes, por ejemplo alcoholes C₁-C₈ incluyendo metanol, etanol, propanol, butanol y similares y ácidos orgánicos, incluyendo ácido acético, ácido fórmico, ácido propanoico y similares, polioles y glicoles, incluyendo polioles/glicoles C₁-C₈ y similares, y combinaciones de dos o más de los mismos. Los solventes no polares adecuados incluyen solventes orgánicos no polares como alcanos, incluyendo alcanos C₁-C₈, cicloalcanos, incluyendo C₁-C₈, alquil éteres, incluyendo alquil éteres C₁-C₈, éteres del petróleo, cetonas, incluyendo cetonas C₁-C₈, cloruro de metileno, acetato de etilo, xileno, tolueno, cloroformo, aceite vegetal, aceite mineral y similares. En otra realización la extracción puede obtenerse por solventes no polares descritos anteriormente o extracción de fluidos supercrítica con o sin modificador polar como alcoholes C₁-C₈, agua, polioles/glicoles C₁-C₈ o ácidos orgánicos C₁-C₈. En ciertas realizaciones preferidas, el extracto de la invención es un extracto polar preparado pulverizando la madera y extrayendo usando un solvente polar que tiene un valor de constante dieléctrica de entre 1 y 100 a 20° C, preferiblemente una constante dieléctrica de un valor de entre 4 y 60 a 20° C, más preferiblemente una constante dieléctrica de un valor de entre 4 y 50 a 20° C, e incluso más preferiblemente una constante dieléctrica de un valor de entre 4 y 40 a 20° C. Ejemplos de solventes polares preferidos incluyen alcoholes C₁-C₈, polioles/glicoles C₁-C₈, ácidos orgánicos C₁-C₈, agua y combinaciones de dos o más de los mismos que tienen un valor de constante dieléctrica de entre 1 y 100, preferiblemente de entre 4 y 60, y más preferiblemente de entre 5 y 40 a 20° C, incluyendo, pero no limitado a, aquellos solventes y combinaciones de solventes que tienen el valor de constante dieléctrico deseado como se divulga en "Dielectric Constants of Some Organic Solvent-Water Mixtures at Various Temperatures," Akerlof, Gosta; JACS, Vol. 54, N° 11 (Nov. 1932), pp. 4125-4139. En ciertas realizaciones preferidas, el extracto polar se extrae usando uno o más alcoholes C₁-C₈, polioles C₁-C₈, glicoles C₁-C₈, y combinaciones de dos o más de los mismos. En ciertas realizaciones más preferidas, el extracto se extrae usando uno o más alcoholes C₁-C₄, polioles C₁-C₄, y/o glicoles C₁-C₄. En ciertas realizaciones más preferidas, el extracto se prepara usando un solvente que comprende metanol, etanol, o una combinación de los mismos con o sin presencia de agua. En realizaciones más preferidas, el extracto se preparar usando alcohol anhidro o alcohol desnaturalizado de grado reactivo y polvo de madera de Kiri seca agitando a temperatura ambiente durante 3 días. En ciertas realizaciones preferidas, el extracto se puede refinar adicionalmente por tratamiento con carbón (también referido como carbón activo).

En ciertas realizaciones, el extracto de madera de *Paulownia* puede prepararse para estar 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 incluir adicionalmente extractos de otras partes de un árbol de *Paulownia* por ejemplo, uno o más de la corteza, hojas, raíces, frutas, semillas o flores. En otras realizaciones, la composición está esencialmente libre de extractos de otras partes no de madera del árbol de *Paulownia*.

En ciertas realizaciones, la composición puede comprender extractos de cultivos celulares de plantas del género *Paulownia*, como *Paulownia tomentosa*, *Paulownia fortunei*, *Paulownia elongata*, y/o *Paulownia kawakamii*.

Se puede usar cualquier cantidad adecuada de extracto de madera de *Paulownia* en las composiciones usadas en los métodos de la presente invención. Preferiblemente, las composiciones comprenden una cantidad segura y efectiva de extracto de madera de *Paulownia*. Como se usa en la presente, una "cantidad segura y efectiva" significa una cantidad del extracto o de la composición suficiente para inducir el efecto deseado, pero lo suficientemente baja para evitar efectos secundarios serios, incluyendo citotoxicidad y similares. Una "cantidad efectiva de aclaramiento de la piel" significa una cantidad de extracto que es efectiva para logra un valor ΔL que es mayor de cero en el Modelo de Equivalentes Epidérmicos de la Piel como una Prueba de Aclaramiento de la Piel (ΔL) como se describe a continuación. La cantidad efectiva para aclarar la piel puede ser una cantidad efectiva para lograr un valor ΔL de alrededor de 1 o mayor.

Para realizaciones de la presente invención relacionadas con usos de las composiciones para mejorar un signo de envejecimiento en la piel, una "cantidad efectiva para mejorar un signo de envejecimiento" significa una cantidad que proporciona un porcentaje de inhibición de la producción de MMP-1 o MMP-9, medida de acuerdo con la inhibición del procedimiento de inducción de MMP inducido por UV del Ejemplo 11 siguiente, que es mayor que cero. En ciertas realizaciones preferidas, la cantidad efectiva para mejorar un signo de envejecimiento es una cantidad que proporciona un porcentaje de inhibición de la producción de MMP-1 o MMP-9, medido de acuerdo con la inhibición del procedimiento de inducción de MMP inducido por UV del Ejemplo 11 siguiente, que es de alrededor del 10% o mayor.

También se divulgan usos de las composiciones para reducir la inflamación. Una "cantidad efectiva para reducir la inflamación" significa una cantidad que proporciona un porcentaje de inhibición de la inflamación de la piel (IL-8) medido de acuerdo con los efectos antiinflamatorios en la Liberación de mediadores pro-inflamatorios inducidos

por UV en el procedimiento de Epidermis Reconstituida para IL-8 del Ejemplo 7 siguiente, que es mayor de cero. En esta divulgación, la cantidad efectiva para reducir la inflamación es una cantidad que proporciona un porcentaje de inhibición de la inflamación de la piel (IL-8), medido de acuerdo con los efectos antiinflamatorios en la Liberación de mediadores pro-inflamatorios inducidos por UV en el procedimiento de Epidermis Reconstituida para IL-8 del Ejemplo 7 siguiente, que es de alrededor del 10% o mayor.

En ciertas realizaciones preferidas, las composiciones comprenden de más de cero a alrededor del 20% de extracto de madera de *Paulownia*. En ciertas otras realizaciones preferidas, las composiciones comprenden de alrededor del 0,0001 a alrededor del 20%, de alrededor de 0,001 a alrededor del 10%, de alrededor del 0,01 a alrededor del 5%, de alrededor del 0,1 a alrededor del 5%, o de alrededor del 0,2 a alrededor del 2% de extracto de madera de *Paulownia*. En ciertas otras realizaciones preferidas, las composiciones comprenden de más de cero a alrededor del 1%, de alrededor del 0,0001 a alrededor del 1%, de alrededor del 0,001 a alrededor del 1%, o de alrededor del 0,01 a alrededor del 1% de extracto de madera de *Paulownia*. En ciertas otras realizaciones preferidas, las composiciones comprenden de alrededor del 1 a alrededor del 5%, preferiblemente de alrededor del 2 a alrededor del 5% de extracto de madera de *Paulownia*.

En las composiciones usadas en los métodos de la presente invención se puede usar cualquier portador adecuado. Preferiblemente, para una composición para el cuidado de la piel, el portador es un portador cosméticamente aceptable. Como se reconocerá por los expertos en la técnica, los portadores cosméticamente aceptables comprenden portadores que son adecuados para su uso en contacto con el cuerpo, en particular la piel para aplicaciones de blanqueamiento de la piel, sin toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica indebidas, y similares. Una cantidad segura y efectiva es de alrededor del 50% a alrededor del 99,999%, preferiblemente de alrededor del 80% a alrededor del 99,9%, más preferiblemente de alrededor del 99,9% a alrededor del 95%, lo más preferible de alrededor del 99,8% a alrededor del 98% de la composición. El portador puede estar en una amplia variedad de formas. Por ejemplo, emulsionadores, incluyendo, pero no limitado a, emulsiones de aceite en agua, agua en aceite, agua en aceite en agua y aceite en agua en silicona, son útiles en la presente. Estas emulsiones puede cubrir un amplio intervalo de viscosidades, por ejemplo de alrededor de 100 cps a alrededor de 200.000 cps. Ejemplos de portadores cosméticamente aceptables adecuados incluyen solventes cosméticamente aceptables y materiales para soluciones, suspensiones, lociones, cremas, sueros, esencias, geles, tonificadores, barras, espráis, pomadas, lavados líquidos y barras de jabón, champús, acondicionadores de pelo, pastas, espumas, mousses, polvos, cremas de afeitar, toallitas, parches, tiras, parches alimentados, parches de microagujas, vendajes, hidrogeles, productos formadores de películas, mascararas faciales y cutáneas, maquillaje, gotas líquidas cosméticos y similares. Estos tipos de productos pueden contener varios tipos de portadores cosméticamente aceptables incluyendo, pero no limitado a soluciones, suspensiones, emulsiones como microemulsiones y nanoemulsiones, geles, sólidos, liposomas, otras tecnologías de encapsulación y similares. Los siguientes son ejemplos no limitativos de dichos portadores. Otros portadores pueden ser formulados por los expertos en la técnica.

En una realización, el portador contiene agua. En una realización adicional, el portador puede contener también uno o más solventes acuosos u orgánicos. Ejemplos de solventes orgánicos incluyen, pero no están limitados a: dimetil isosorbida; isopropilmiristato ; surfactantes de naturaleza catiónica, aniónica y no iónica; aceites vegetales; aceites minerales; ceras; goma; agentes gelificantes sintéticos y naturales; alcanoles; glicoles; y polioles. Ejemplos de glicoles incluyen, pero no están limitados a, glicerina, propilenglicol, butilenglicol, pentilenglicol, hexilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, caprilglicol, glicerol, butanodiol y hexanotriol y copolímeros o mezclas de los mismos. Ejemplos de alcanoles incluyen, pero no están limitados a, los que tienen de alrededor de 2 átomos de carbono a alrededor de 12 átomos de carbono (por ejemplo de alrededor de 2 átomos de carbono a alrededor de 4 átomo de carbono), como isopropanol y etanol. Ejemplos de polioles incluyen, pero no están limitados a, los que tienen de alrededor de 2 átomos de carbono a alrededor de 15 átomo de carbono (por ejemplo, de alrededor de 2 átomos de carbono a alrededor de 10 átomos de carbono), como propilenglicol. Los solventes orgánicos pueden estar presentes en el portador en una cantidad, en base al peso total del portador, de alrededor del 1 por ciento a alrededor del 99,99 por ciento (por ejemplo, de alrededor del 20 por ciento a alrededor del 50 por ciento). El agua puede estar presente en el portador (antes del uso) en una cantidad, en base al peso total del portador, de alrededor del 5 por ciento alrededor del 95 por ciento (por ejemplo de alrededor del 50 por ciento a alrededor del 90 por ciento). Las soluciones pueden contener cualquier cantidad adecuada de solvente, incluyendo de alrededor del 40 a alrededor del 99,99%. Ciertas soluciones preferidas contienen de alrededor del 50 a alrededor del 99,9%, de alrededor del 60 a alrededor del 99%, de alrededor del 70 a alrededor del 99%, de alrededor del 80 a alrededor del 99%, de alrededor del 90 al 99%.

Se puede hacer una loción a partir de dicha solución. Las lociones contienen típicamente al menos un emoliente además de un solvente. Las lociones pueden comprender de alrededor del 1% a alrededor del 20% (por ejemplo de alrededor del 5% a alrededor del 10%) de un emoliente y de alrededor del 50% a alrededor del 90% (por ejemplo de alrededor del 60% a alrededor del 80%) de agua.

Otro tipo de producto que puede formularse a partir de una solución es una crema. Una crema contiene típicamente de alrededor del 5% a alrededor del 50% (por ejemplo, de alrededor del 10% a alrededor del 20%) de un

emoliente y de alrededor del 45% a alrededor del 85% (por ejemplo, de alrededor del 50% a alrededor del 75%) de agua.

5 Otro tipo 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 semi-sólidos. Una pomada puede contener de alrededor del 2% a alrededor del 10% de un emoliente más de alrededor del 0,1% a alrededor del 2% de un agente espesante.

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

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

20 Las preparaciones para el cuidado de la piel de emulsiones simples, como lociones y cremas, del tipo aceite en agua y del tipo agua en aceite son bien conocidas en la técnica y son útiles en la presente invención. Las composiciones de emulsiones multifase, como las del tipo agua en aceite en agua o el tipo aceite en agua en aceite, también son útiles en la presente invención. En general, dichas emulsiones simples o multifase contienen agua, emolientes y emulsionantes como ingredientes esenciales.

25 Las composiciones de esta invención también pueden formularse como un gel (por ejemplo, un gel acuoso, de alcohol, de alcohol/agua o de aceite usando un agente gelificante adecuado. Los agentes gelificantes adecuados para geles acuosos y/o alcohólicos incluyen, pero no están limitados a, gomas naturales polímeros y copolímeros de ácido acrílico y acrilato, y derivados de celulosa (por ejemplo, hidroximetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa). Los agentes gelificantes adecuados para aceites (como aceite mineral) incluyen, pero no están limitados a, copolímero de butileno/etileno/estireno hidrogenado y copolímero de etileno/propileno/estireno hidrogenado. Dichos geles contienen típicamente entre alrededor del 0,1% y el 5%, por peso, de dichos agentes gelificantes.

35 Las composiciones usadas en los métodos de la presente invención también pueden formularse en una formulación sólida (por ejemplo una barra a base de cera, composición de barra de jabón, polvo o toallita). Las composiciones usadas en los métodos de la presente invención también pueden combinarse con un sustrato sólido, semi-sólido o disoluble (por ejemplo, una toallita, máscara, almohadilla, guante o tira).

40 Las composiciones usadas en los métodos de la presente invención también pueden formularse en una formulación usada para la cavidad oral, como pasta de dientes, gel, enjuague, solución, parche y similares. Las composiciones pueden también formularse para su uso en el ojo, como en soluciones, emulsiones, suspensiones usadas como gotas o lavados y similares, o formularse para su uso en la mucosa vaginal como a través de geles, lociones, lubricantes y similares.

45 Las composiciones usadas en los métodos de la presente invención pueden comprender adicionalmente cualquiera de una variedad de agentes cosméticamente activos adicionales. Ejemplos de agentes activos adicionales adecuados incluyen: agentes de aclaramiento de la piel adicionales, agentes oscurecedores, agentes anti-envejecimiento adicionales, promotores de tropoelastina, promotores de colágeno, agentes anti-acné, agentes de control del brillo, agentes antimicrobianos como agentes anti-levaduras, agentes anti-fúngicos y antibacterianos, agentes antiinflamatorios, agentes antiparasitarios, analgésicos externos, protectores solares, fotoprotectores, antioxidantes, agentes queratolíticos, detergentes/surfactantes, humectantes, nutrientes, vitaminas, potenciadores de la energía, agentes anti-transpiración, astringentes, desodorantes, depiladores, agentes para aumentar el crecimiento del cabello, agentes retardadores del crecimiento del cabello, agentes reafirmantes, potenciadores de hidratación, potenciadores de la eficacia, agentes anti-callos, agentes para el acondicionamiento de la piel, agentes anticelulíticos, fluoruros, agentes blanqueadores de dientes, agentes anti-placa, y agentes disolventes de placa, agentes de control de olores como enmascaramiento de olores o agentes cambiadores de pH, y similares. Ejemplos de varios activos cosméticamente aceptables adicionales adecuados incluyen hidroxiácidos, peróxido de benzoílo, D-pantenol, filtros UV como, pero no limitados a, avobenzona (Parsol 1789), bisdisulizol disódico (Neo Heliopan AP), benzoato de dietilamino hidroxibenzoilhexilo (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), octil metoxicinamato (octinoxato), salicilato de octilo (Octisalato), padimato O (Escalol 507), ácido fenilbencimidazol sulfónico (Ensulizol), polisilicona-15 (Parsol SLX), salicilato de trolamina, Bemotrizinol (Tinosorb S), benzofenonas 1-12, dioxibenzona, trisiloxano de drometrizo (Mexoryl XL), iscotrizinol (Uvasorb HEB), octocrileno, oxibenzona (Eusolex 4360), sulisobenzona, bisoctriazol (Tinosorb M), dióxido de titanio, óxido de zinc, carotenoides, eliminadores de radicales libres, trampas de espín, retinoides y precursores de retinoides como retinol, ácido retinoico y palmitato de retinilo, ceramidas, ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos esenciales, enzimas,

inhibidores enzimáticos, minerales, hormonas como estrógenos, esteroides como hidrocortisona, 2-dimetilaminoetanol, sales de cobre como cloruro de cobre, péptidos que contienen cobre como Cu:Gly-His-Lys, coenzima 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 hongos Shiitake y derivados y mezclas de los mismos.

En ciertas realizaciones preferidas, las composiciones usadas en los métodos de la presente invención son composiciones para el cuidado de la piel que comprenden un extracto de madera de *Paulownia* y al menos un agente activo para el aclaramiento de la piel adicional. Ejemplos de agentes activos para el aclaramiento de la piel adicionales adecuados incluyen, pero no están limitados a, inhibidores de tirosinasa, agentes de degradación de melanina, agentes inhibidores de transferencia de melanosomas incluyendo antagonistas de PAR-2, exfoliantes, protectores solares, retinoides, antioxidantes, ácido tranexámico, clorhidrato de éster cetílico de ácido tranexámico, agentes blanqueadores de la piel, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido oleico, sal disódica de monofosfato de adenosina, extracto de Camomila, alantóina, opacificantes, talcos y sílices, sales de zinc, y similares, y otros agentes como se describe en Solano et al. *Pigment Cell Res.* 19 (550-571) y Ando et al. *Int J Mol Sci* 11 (2566-2575).

Ejemplos de inhibidores de tirosinasa adecuados incluyen, pero no están limitados a, Vitamina C y sus derivados, Vitamina E y sus derivados, Ácido Kójico, Arbutina, resorcinoles, hidroquinona, Flavonas, por ejemplo flavonoides de regaliz, Extracto de raíz de regaliz, Extracto de raíz de mora, Extracto de raíz de *Dioscorea* Cposita, Extracto de saxifraga y similares, Ácido elágico, Salicilatos y derivados, Glucosamina y derivados, Fullerenos, Hinokitiol, Ácido dióico, Acetil glucosamina, 5,5'-dipropil-bifenil-2,2'-diol (Magnolignan), 4-(4-hidroxifenil)-2-butanol (4-HPB), combinaciones de dos o más de los mismos y similares. Ejemplos de derivados de Vitamina C incluyen, pero no están limitados a, Ácido y sales ascórbicas, Ácido ascórbico-2-glucósido, ascorbil fosfato de sodio, ascorbil fosfato de magnesio y extracto natural enriquecido en vitamina C. Ejemplos de derivados de vitamina E incluyen, pero no están limitados 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 en derivados de vitamina E. Ejemplos de derivados de resorcinoles incluyen, pero no están limitados a, resorcinol, resorcinoles 4-sustituídos como 4-alkilresorcinoles como 4-butiresorcinol (rucinol), 4-hexilresorcinol (Synovea HR, Sytheon), feniletil resorcinol (Symwhite, Symrise), 1-(2,4-dihidroxifenil)-3-(2,4-dimetoxi-3-metilfenil)-propano (nivitol, Unigen) y similares y extractos naturales enriquecidos en resorcinoles. Ejemplos de salicilatos incluyen, pero no están limitados a, salicilato de 4-metoxi potasio, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, ácido 4-metoxisalicílico y sus sales. En ciertas realizaciones preferidas, los inhibidores de tirosinasa incluyen un resorcinol 4-sustituído, un derivado de vitamina C, o un derivado de vitamina E. En realizaciones más preferidas, el inhibidor de tirosinasa comprende feniletil resorcinol, 4-hexil resorcinol, o ascorbil-2-glucosido.

Ejemplos de agentes de degradación de la melanina adecuados incluyen, pero no están limitados a, peróxidos y enzimas como peroxidasas y ligninasas. En ciertas realizaciones preferidas, los agentes inhibidores de melanina incluyen un peróxido o una ligninasa.

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

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

Ejemplos de protectores solares incluyen, pero no están limitados a, avobenzona (Parsol 1789), bisdisulizol disódico (Neo Heliopan AP), benzoato de dietilamino hidroxibenzoil hexilo (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), octil metoxicinamato (octinoxato), octil salicilato (Octisalato), padimato O (Escalol 507), fenilbenzimidazol sulfónico (Ensulizol), polisilicona-15 (Parsol SLX), salicilato de trolamina, Bemotrizinol (Tinosorb S), benzofenonas 1-12, dioxibenzona, trisiloxano de drometrizo (Mexoryl XL), isotrizinol (Uvasorb HEB), octocrileno, oxibenzona (Eusolex 4360), sulisobenzona, bisoctrizol (Tinosorb M), dióxido de titanio, óxido de zinc y similares.

Ejemplos de retinoides incluyen, pero no están limitados a, (alcohol de la vitamina A), retinal (aldehído de vitamina A), acetato de retinilo, propionato de retinilo, linoleato de retinilo, ácido retinoico, palmitato de retinilo, isotretinoína, tazaroteno, bexaroteno, Adapaleno, combinaciones de dos o más de los mismos y similares. En ciertas realizaciones preferidas, el retinoide se selecciona del grupo consistente de retinol, retinal, acetato de retinilo, propionato de retinilo, linoleato de retinilo, y combinaciones de dos o más de los mismos. En ciertas realizaciones más preferidas, el retinoide es retinol.

Ejemplos de antioxidantes incluyen, pero no están limitados a, antioxidantes solubles en agua como compuestos sulfhidrilos y sus derivados (por ejemplo, metabisulfito 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, palmitato de ascorbilo y polipéptido de ascorbilo). Antioxidantes solubles en aceite adecuados para su uso en las composición de esta invención incluyen, pero no están limitados a, hidroxitolueno butilado, retinoides (por ejemplo, retinol y palmitato de retinilo), tocoferoles (por ejemplo, acetato de tocoferol), tocotrienoles y ubiquinonas. Extractos naturales que contienen antioxidantes adecuados para su uso en las composiciones de esta invención incluyen, pero no están limitados a, extractos que contienen flavonoides e isoflavonoides y sus derivados (por ejemplo, genisteína y diadzeína), extractos que contienen resveratrol y similares. Ejemplos de dichos extractos naturales incluyen semilla de uva, té verde, té negro, té blanco, corteza de pino, matricaria, matricaria libre de partenolida, extractos de avena, extracto de zarzamora, extracto de cotinus, extracto de soja, extracto de pomelo, extracto de germen de trigo, hesperedina, extracto de uva, extracto de portulaca, licochalcona, chalcona, 2,2'-dihidroalchalcona, 2'-hidroxi-2,3,5'-trimetoxicalcona, extracto de primula, propóleos, y similares.

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

En ciertas realizaciones preferidas, las composiciones usadas en los métodos de la presente invención pueden ser composiciones para el cuidado de la piel que comprenden un extracto de madera de *Paulownia* y al menos un agente antiinflamatorio adicional. Los agentes activos antiinflamatorios adicionales adecuados incluyen, pero no están limitados a, compuestos que tienen un IC50 (concentración en la que el compuesto alcanza un 50% de inhibición de la inflamación) de menos de o igual a 100 µg/ml para la interleucina-2 en el ENSAYO ANTIINFLAMATORIO expuesto a continuación. En una realización preferida, el IC50 para los segundos compuestos antiinflamatorios es menor de alrededor de 70 µg/ml, más preferiblemente menor de alrededor de µg/ml, más preferiblemente menor de alrededor de 40 µg/ml, más preferiblemente menor de alrededor de 30 µg/ml.

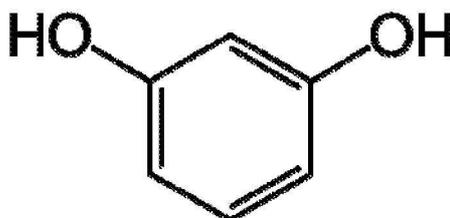
El ENSAYO ANTIINFLAMATORIO evalúa la capacidad de un agente de reducir la producción de citoquinas por linfocitos humanos estimulado con el agente activador del receptor de células T (TCR) fitohemaglutinina (PHA) y se realiza de la manera siguiente. Los leucocitos humanos se recogen de un macho adulto sano a través de leucoféresis, y se ajusta a una densidad de 1×10^6 células/ml en medio de cultivo de linfocitos libre de suero (ExVivo-15, Biowhittaker, Walkersville, Md.). Las PBL se estimulan con 10 µg/ml de PHA en presencia o ausencia de muestras de prueba siguiendo métodos publicados (Hamamoto Y., et al. Exp Dermatol 2:231-235, 1993). Después de una incubación de 48 horas a 37° C con 5% de CO₂, se elimina el sobrenadante y se evalúa para contenido de citoquinas usando un kit de detección de citoquinas multiplex disponible.

Ejemplos de agentes antiinflamatorios adecuados incluyen resorcinoles sustituidos, (E)-3-(4-metilfenilsulfonil)-2-propenonitrilo (como el "Bay 11-7082", comercialmente disponible de Sigma-Aldrich de St. Louis, Missouri), tetrahidrocurcuminoides (como el Tetrahidrocurcuminóide CG, disponible de Sabinsa Corporation de Piscataway, NJ), extractos y materiales derivados de los siguientes:

Extracto de Cortex de *Phellodendron Amurense* (PCE)
 Soja no desnaturalizada (*Glycine max*)
 Matricaria (*Tanacetum parthenium*)
 Gengibre (*Zingiber officinale*)
 Ginko (*Ginko Biloba*)
 Madecassoside (ingrediente de extracto de centella asiatica)
 Cotinus (*Cotinus coggygria*)
 Extracto de Petasita (*Petasites hybridus*)
 Bayas Goji (*Lycium barbarum*)
 Extracto de Cardo de Leche (*Silybum marianum*)
 Madreselva (*Lonicera japonica*)
 Bálsamo de Perú (*Myroxylon pereirae*)
 Salvia (*Salvia officinalis*)
 Extracto de arándano (*Vaccinium oxycoccos*)
 Aceite de amaranto (*Amaranthus cruentus*)
 Granada (*Punica granatum*)
 Yerba Mate (Extracto de hoja de *Ilex paraguariensis*)
 Extracto de Flor del lirio blanco (*Lilium Candidum*)
 Extracto de Bulbo de Lirio Blanco (*Lilium Candidum*)
 Extracto de hoja de olivo (*Olea europaea*)
 Floretina (extracto de manzana)
 Harina de avena (*Avena Sativa*)

Lifenol (Hops: *Humulus lupulus*) Extracto
 Bugrane P (*Ononis spinosa*)
 Licochalcona (Regaliz: ingrediente de extracto de inflado de *Glycyrrhiza*)
 Symrelief (extracto de Bisabolol y Gengibre)
 Extracto de arroz
 combinaciones de dos o más de los mismos, y similares.

El resorcinol es un compuesto de dihidroxi fenol (es decir, 1,3-dihidroxibenceno) que tiene la estructura siguiente:

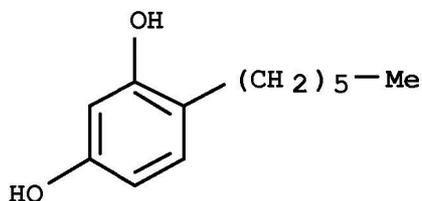


Como se usa en la presente "resorcinol sustituido" significa resorcinol que comprende al menos un sustituyente en la posición 2, 4, 5 ó 6. Así, el resorcinol sustituido puede tener tan pocos como uno y tantos como cuatro sustituyentes. Las posiciones 1 y 3 del resorcinol sustituido comprenden grupo s-OH, como se muestra anteriormente.

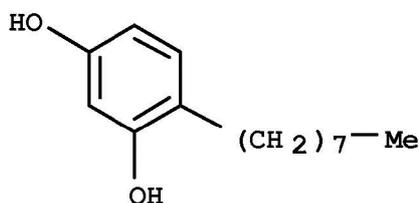
En realizaciones en las que el resorcinol sustituido se usa para antiinflamación, es altamente preferido que todos los sustituyentes del resorcinol sustituido estén libres de restos fenilo (aromáticos $-C_6H_5$). En ciertas realizaciones, todos los sustituyentes están libres de restos aromáticos (con o sin heteroátomos). En ciertas de dichas realizaciones, se prefiere que todos los sustituyentes del resorcinol sustituido estén libres de funcionalidades cetonas (carbonilos enlazados a otros dos átomos de carbono). En ciertas otras de dichas realizaciones, todos los sustituyentes del resorcinol sustituido están libres de tanto funcionalidades fenilo como funcionalidades cetona. En ciertas otras de dichas realizaciones, el resorcinol sustituido comprende al menos un sustituyente que comprende de 5 a 11 átomos de carbono, preferiblemente de 5 a 10 átomos de carbono, más preferiblemente de 5 a 9 átomos de carbono, lo más preferible de 5 a 8 átomos de carbono. En ciertas otras de dichas realizaciones, al menos un sustituyente comprende un grupo alquilo, como uno que tenga el número de átomos de carbono descrito anteriormente. El grupo alquilo es preferiblemente insaturado.

En ciertas realizaciones, la posición 4 del resorcinol está sustituida y, en ciertas realizaciones, sólo está sustituida la posición 4. En otra realización, la posición 4 está sustituida con un grupo alquilo. En ciertas realizaciones preferidas, el resorcinol sustituido comprende un único sustituyente en la posición 4 que comprende un grupo alquilo. En ciertas otras realizaciones preferidas, el resorcinol sustituido comprende un único sustituyente en la posición 4 que consiste de un grupo alquilo enlazado directamente al anillo de benceno.

Resorcinoles sustituidos particularmente adecuados para agentes anti-inflamación incluyen 4-hexil resorcinol y 4-octilresorcinol, particularmente el 4-hexil resorcinol. Las estructuras del 4-hexilresorcinol y el 4-octilresorcinol se muestran a continuación:



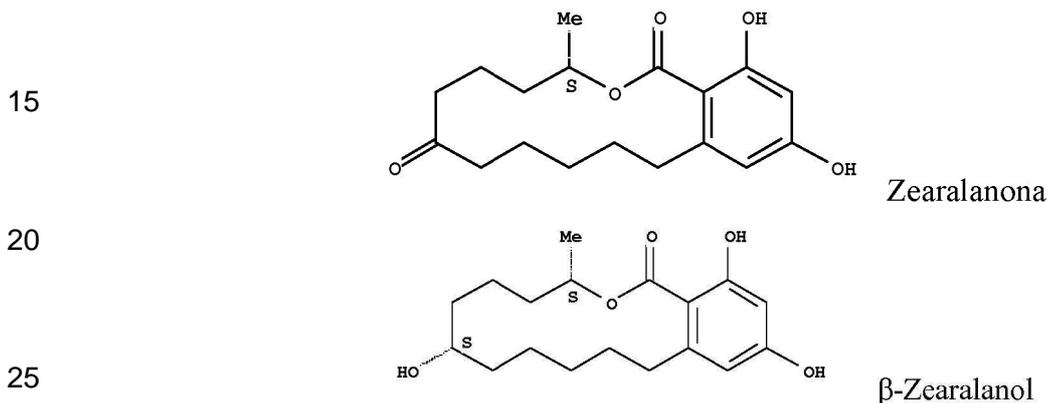
4-hexil resorcinol



4-octilresorcinol

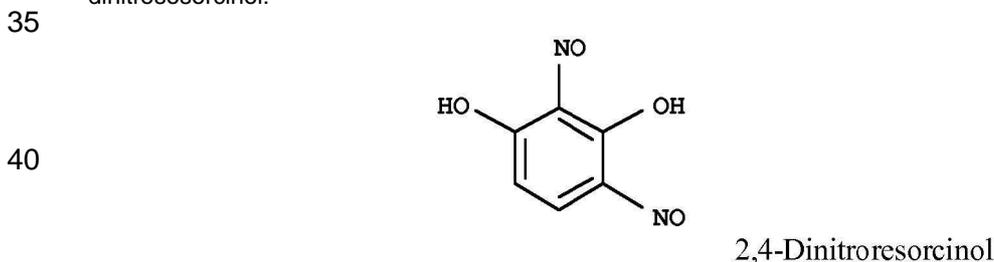
El 4-hexil resorcinol está disponible comercialmente como "SYNOVEA HR" de Sytheon de Lincoln Park, NJ. El 4-octilresorcinol está comercialmente disponible de City Chemical LLC de West Haven, Connecticut.

5 En ciertas realizaciones, el resorcinol sustituido comprende al menos dos sustituyentes en las posiciones 2, 4, 5 ó 6. Dichos sustituyentes pueden estar opcionalmente ligados para formar un anillo, como un hidrocarburo alifático cíclico comprendiendo opcionalmente heteroátomos como sulfuro u oxígeno. Dicho sustituyente ligado puede comprender de 5 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 8 a 10 átomos de carbono, y opcionalmente incluyen de 1 a 3 heteroátomos. Ejemplos de resorcinoles sustituidos que comprenden sustituyentes alifáticos cíclicos que unen las posiciones 2 y 3 incluyen Zearalanona y β -Zearalanol:



La Zearalanona y el β -Zearalanol están disponibles comercialmente de Sigma Chemicals de St. Louis, Missouri.

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



45 El 2,6-diclororesorcinol y el 2,4-dinitrososorcinol están disponibles comercialmente de City Chemical LLC de West Haven, Connecticut.

50 Los resorcinoles sustituidos pueden tener cualquier peso molecular adecuado. En ciertas realizaciones, el peso molecular del resorcinol sustituido varía entre alrededor de 175 y alrededor de 300.

55 Por "extractos de matricaria", se entiende extractos de la planta "*Tanacetum parthehium*", tal como se pueden producir de acuerdo con los detalles expuestos en la Publicación de Solicitud de Patente US N° 2007/0196523, titulada "PARTHENOLIDE FREE BIOACTIVE INGREDIENTS FROM FEVERFEW (TANACETUM PARTHENIUM) AND PROCESSES FOR THEIR PRODUCTION." Un extracto de matricaria particularmente adecuado está comercialmente disponible como aproximadamente un 20% de matricaria activa, de Integrated Botanical Technologies de Ossining, NY.

60 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 preferiblemente, sobre una base de activo, de alrededor del 0,1% a alrededor del 10%, más preferiblemente de alrededor del 0,5% a alrededor del 5%, del compuesto antiinflamatorio adicional.

65 En las presentes composiciones, la proporción de las concentraciones del extracto de madera de *Paulownia* con los compuestos antiinflamatorios adicionales puede variarse. 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 alrededor de 0,001 a alrededor de 100, preferiblemente de alrededor de 0,01 a alrededor de 10, más preferiblemente de alrededor de 0,25 a alrededor de 2.

5

En ciertas realizaciones preferidas, las composiciones usadas en los métodos de la presente invención son composiciones para el cuidado de la piel que comprenden un extracto de madera de *Paulownia* y al menos un agente adicional que mejoran los signos del envejecimiento. Ejemplos de agentes adicionales adecuados que mejorar los signos del envejecimiento incluyen, pero no están limitados a, promotores de tropoelastina, promotores de colágeno, retinoides, ácido hialurónico, dimetilaminoetanol, N,N,N',N'-tetraquis (2-hidroxiopropil) etilendiamina, alfa hidroxiaácidos, polihidroxiaácidos, y combinaciones de dos o más de los mismos.

10

"Promotor de tropoelastina", como se usa en la presente, se refiere a una clase de compuestos que posee 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 tropoelastina en el cuerpo humano.

15

Los promotores de tropoelastina adecuados pueden determinarse, por ejemplo, usando el ENSAYO DE PROMOTORES DE TROPOELASTINA. El ENSAYO DE PROMOTORES DE TROPOELASTINA se realiza como sigue. Se usaron mioblastos cardiacos de rata H9C2 (que se pueden obtener, por ejemplo de ATCC de Manassas, VA). Los cultivos se mantuvieron en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, Calif.) suplementado con 10% de suero bovino fetal, 2 mM de glutamina, 100 unidades/ml de penicilina y 50 µg/ml de estreptomycin (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA). Los cultivos celulares se transfectan transitoriamente con el constructo promotor de elastina-informador de luciferasa (Elp2.2, un fragmento de promotor de elastina de 2,2 kb de nt-2267 a nt+2, que lleva el gen de luciferasa de luciérnaga, que se puede obtener de Promega, Madison Wis.). El ADN se preparar por columnas Qiagen Maxi (Qiagen Valencia, CA). En todas las transfecciones, un constructo con el promotor de timidina quinasa y el gen informador de luciferasa Renilla (pRL-TK, Promega, Madison Wis.) se incluye como un control interno. Típicamente, las células cultivadas en placas de 48 pocillos se transfectan con 0,45 µg de ADN total por pocillo usando Lipofectamine 2000 (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA). Un día después de la transfección, las células tratadas con agentes a las concentraciones indicadas durante aproximadamente 24 horas antes se lisan para ensayos de luciferasa, usando el Dual-Luciferase Reporter System de Promega (Madison, Wis.), siguiendo el protocolo del fabricante. La actividad de luciferasa de luciérnaga se mide primero (representando la actividad del promotor de elastina), seguida por la luciferasa de renilla (control interno) usando el 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 preferiblemente tiene una Actividad de Promotor de Tropoelastina de al menos 1,1, preferiblemente al menos 1,25, más preferiblemente al menos 1,3 y lo más preferible al menos 1,5, al menos una concentración en el intervalo de 0,5 microgramos/mililitro a 2,5 miligramos por mililitro (en una base de activos), y preferiblemente al menos una concentración en el intervalo de 1,0 microgramos/mililitro a 2,5 miligramos por mililitro (en una base de activos).

20

25

30

35

40

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

45

50

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

55

Por "extracto de zarzamora", se entiende una mezcla de compuestos aislados de la planta del genero *Rubus*, y preferiblemente *Rubus fruticosus*. En una realización, los compuestos se aíslan de las flores de la planta. En una realización adicional, los compuestos se aíslan de las flores secas de la planta. Dichos compuestos pueden aislarse de una o más partes de la planta (por ejemplo, la planta completa, flor, semilla, raíz, rizoma, tallo, fruto y/o hoja de la planta). En una realización preferida, el extracto de zarzamora es un extracto de hoja de zarzamora.

60

El proceso de extracción puede incluir retirar físicamente una pieza de dicha planta y, por ejemplo, molerla. La extracción adicional de compuestos adecuados pueden también aislarse de la planta usando procedimientos de extracción bien conocidos en la técnica (por ejemplo, el uso de solventes orgánicos como alcoholes C₁-C₈ inferiores,

65

alquil polioles C₁-C₈, alquil cetonas C₁-C₈, alquil éteres C₁-C₈, alquil ésteres C₁-C₈ de ácido acético, y cloroformo, y/o solventes inorgánicos como agua, ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, y bases inorgánicas como hidróxido de sodio.

5 Por ejemplo, un extracto de hoja de zarzamora puede prepararse por una extracción con agua, alcoholes como etanol o combinación de los mismos como solvente. Sin embargo, se prefiere un extracto producido con un solvente que incluye tanto etanol como agua. Las hojas de zarzamora preferiblemente se secan antes de la extracción. También es preferible usar sólo 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 y raíces. En una realización, el proceso de extracción para la producción de un extracto de hoja de zarzamora comprende los pasos siguientes: a) adición de hojas de zarzamora a un solvente que contiene un alcohol seleccionado del grupo consistente de metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, b) extracción de las hojas de zarzamora con el solvente por hasta 72 horas.

15 Los procedimientos detallados para preparar un extracto de hojas de zarzamora adecuado se divulgan en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2008/0095719.

20 Un extracto de zarzamora particularmente adecuado se produce extrayendo las hojas de *Rubus fruticosus* con una mezcla de agua y etanol compuestos a una actividad de alrededor del 5% a alrededor del 10%, con una matriz de maltodextrina, comercialmente disponible de Symrise Inc. de Teterboro, NJ y que se vende bajo el nombre " SymMatrix".

25 Los extractos de "*Phyllanthus niruri*" pueden cosecharse y usarse como la planta entera, u opcionalmente pueden usarse una o más partes de la planta (por ejemplo, flor, semilla, raíz, rizoma, tallo, fruto y/o hoja de la planta). La planta *Phyllanthus niruri* o partes de la misma se pueden dividir finamente, como por molienda o triturado, a un polvo. Una forma triturada adecuada de *Phyllanthus niruri* está comercialmente disponible de Raintree Nutrition, Inc., de Carson City, Nevada. Preferiblemente, se usa una fracción de bajo peso molecular de *Phyllanthus niruri*, por ejemplo una fracción de *Phyllanthus niruri* sustancialmente libre de especies moleculares que tiene un peso molecular de más de alrededor de 100.000 daltons. Preferible ten, dicha fracción de bajo peso molecular es agua extraíble de la planta *Phyllanthus niruri*.

30 Las composiciones usadas en 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 preferiblemente, en una base de activo, de alrededor del 0,1% a alrededor del 10% de los promotores de tropoelastina, más preferiblemente de alrededor del 0,5% a alrededor del 5% de los promotores de tropoelastina, y lo más preferible de alrededor del 0,5% a alrededor del 2% de los promotores de tropoelastina.

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

40 Los promotores de colágeno adecuados pueden determinarse, por ejemplo, usando el ENSAYO DE PROMOTORES DE COLAGENO. El ENSAYO DE PROMOTORES DE COLAGENO se realiza como sigue. Se usaron mioblastos cardiacos de rata H9C2 (que se pueden obtener, por ejemplo de ATCC de Manassas, VA). Los cultivos se mantuvieron en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, Calif.) suplementado con 10% de suero bovino fetal, 2 mM de glutamina, 100 unidades/ml de penicilina y 50 µg/ml de estreptomina (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA). Los cultivos celulares se transfectaron transitoriamente con el constructo promotor de colágeno 1A-informador de luciferasa, que lleva el gen de luciferasa de luciérnaga, que se puede obtener por ejemplo de PREMAS Biotech Pvt. Ltd (Haryana, India). En todas las transfecciones se incluye un constructo con el promotor de timidina quinasa y el gen informador de luciferasa de Renilla (pRL-TK, Promega, Madison, Wisconsin) como un control interno. Las células cultivadas en placas de 48 pocillos se transfectan con 0,45 µg de ADN total por pocillo usando Lipofectamine 2000 (Invitrogen life technologies, Carlsbad, CA). Un día después de la transfección, las células se tratan con agentes a las concentraciones indicadas durante aproximadamente 24 horas antes que se lisen para ensayos de luciferasa, usando el Sistema Informador de Luciferasa Doble de Promega (Madison, WI), siguiendo el protocolo del fabricante. Se mide primero la actividad de la luciferasa de luciérnaga (representando la actividad del promotor de colágeno), seguido por la luciferasa de renilla (control interno), usando el luminómetro LMAX, de Molecular Devices (Sunnyvale, CA). La proporción de estas dos actividades de luciferasa (RLU) se usa para evaluar la actividad de cada promotor.

60 El promotor de colágeno adecuado tiene preferiblemente una Actividad de Promotor de Colágeno de al menos 1,2, preferiblemente al menos 1,25, más preferiblemente al menos 1,3; en al menos una concentración en el intervalo de 0,5 microgramos/mililitro a 2,5 miligramos por mililitro (en una base de activos), preferiblemente a al menos una concentración en el intervalo de 1,0 microgramos/mililitro a 2,5 miligramos por mililitro (en una base de activos).

65 Ejemplos de promotores de colágeno no retinoides adecuados incluyen, pero no están limitados a los

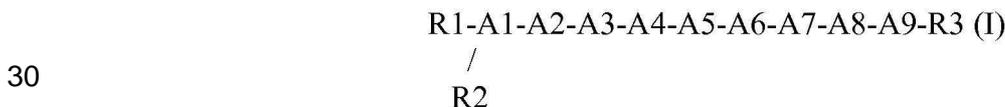
siguientes: extractos de matricaria (*Tanacetum parthenium*), extractos de *Centella asiatica*, extractos de *Siegesbeckia orientalis*; extractos de soja; péptidos promotores de colágeno; ácido ursólico; y asiaticoside.

5 La *Centella asiatica*, también conocida como *Violette marronne* en la Isla Reunión, Gotu Kola o centella india en India, *Centella repanda* en América del Norte, y Talapetraka en Madagascar, es una hierba polimorfa y pertenece a la familia de *Umbelliferae* (*Apiaceae*), particularmente a la subfamilia *Hydrocotyle*. Crece salvaje a lo largo de los trópicos y prefiere regiones húmedas y sombreadas a una altitud de alrededor de 600 a 1200 metros sobre el nivel del mar. La *Centella asiatica* tiene tres variedades *Typica*, *Abyssinica* y *Floridana*. La hierba se conoce y usa por sus propiedades curativas, sedativas, analgésicas, antidepresivas, antivirales y antimicrobianas. La actividad biológica de la hierba parece deberse a la presencia de moléculas de triterpeno en la hierba. Un extracto adecuado de *Centella asiatica* está disponible como TECA de Bayer Consumer HealthCare de Basel, Suiza.

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

Los péptidos promotores de colágeno adecuados incluyen los siguientes:

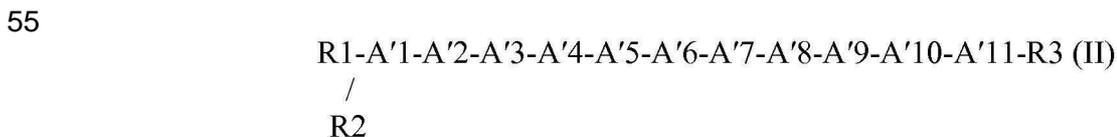
- (1) péptidos de matrikine (es decir, un péptido derivado de la degradación de las proteínas de la matriz extracelular - colágeno, elastina o proteoglicano) incluyendo pentapéptidos de palmitoilo, en particular Pal-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser-OH, disponible como MATRIXYL de Sederma (Croda International Group de Edison, NJ);
- (2) péptido de cobre GHK disponible de PROCYTE de Photomedex de Montgomeryville, PA;
- (3) péptido GHK de palmitoilo disponible de Biopopeptide CL de Sederma (Croda International Group de Edison, NJ);
- 25 (4) Péptidos VFTRN, TRNDKL divulgados en la EP1775306B1, y descritos a continuación en las siguientes fórmulas I, II y III:



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

- 35 A₁ es Val, Ala, Leu, Met o ausente;
 A₂ es Arg, Lys o ausente;
 A₃ es Phe, Tyr o ausente;
 A₄ es Thr, Ser, Ala, o Lys;
 A₅ es Arg o Lys;
 40 A₆ es Asn, Asp, Gly, o Gln;
 A₇ es Asp, Asn, Glu, o ausente;
 A₈ es Lys, Arg o ausente; and
 A₉ es Leu, Met, Val, Ile, Phe o ausente;
 45 siempre que A₃ pueda estar sólo ausente si A₂ está ausente, A₂ puede estar sólo ausente si A₁ está ausente, A₇ puede estar ausente sólo si A₈ está ausente, y A₈ puede estar sólo ausente si A₉ está ausente;
 cada R1 y R2, independientemente, es H, alquilo C1-12, fenilalquilo C7-10, o C(=O)E1, donde E es alquilo C1-12, alqueno C3-14, alquino C3-14, fenilo, 3,4-dihidroxifenilalquilo, naftilo, o fenilalquilo C7-10; siempre que cuando o R1 o R2 es C(=O)E1, el otro debe ser H; y
 50 R3 es OH, NH₂, alcoxi C1-12, fenilalcoxi C7-10, naftilalcoxi C11-14, alquilamino C1-12, fenilalquilamino C7-10, o anftilalquilamino C11-14;

o una sal cosméticamente aceptable del mismo.



60 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;
 65 A'3 es Phe o Tyr;

A'4 es Leu, Met, Val, Ile o Phe;
 A'5 es His, Tyr o Phe;
 A'6 es Ser, Thr, Ala o Lys;
 A'7 es Tyr o Phe;
 A'8 es Asp, Asn o Glu;
 A'9 es Leu, Met, Val, Ile o Phe;
 A'10 es Lys o Arg;
 A'11 es Asn, Asp, Gly o Gln; y
 R1, R2, y R3, son los mismos que los definidos en la fórmula I.

$$R1-A^1-A^2-A^3-A^4-A^5-A^6-A^7-A^8-A^9-A^{10}-R3 \text{ (III)}$$

$$\frac{\quad}{R2}$$

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

A"1 es Cys o Ser;
 A"2 es His, Tyr o Phe;
 A"3 es Lys o Arg;
 A"4 es Leu, Met, Val, Ile o Phe;
 A"5 es Leu, Met, Val, He 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;
 A"10 es Lys o Arg; y
 R1, R2, y R3, son los mismos que los definidos en la fórmula I.

- (5) Tetrapéptidos biomiméticos, como los disponibles como Chronoline Tri Peptide de Unipex de Quebec, Canadá; y
 (6) Tripéptido de palmitoilo, disponible como Syn-Coll de DSM de Basel, Suiza. El ácido ursólico también es conocido como ácido triterpénico pentacíclico, Prunol, Malol, Urson, ácido beta-ursólico y ácido 3-Beta-Hidroxi-Urs-12-En-28-Oico, está disponible comercialmente por ejemplo de Sigma-Aldrich de St. Louis, MO.

La asiaticoside, también conocida 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-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 comercialmente por ejemplo de Bayer Santé Familiale Division Serdex, 69, Boulevard Victor Hugo 93400 SAINT-OUEN, Francia.

Las composiciones usadas en los métodos de la presente invención pueden incluir una cantidad cosméticamente efectiva de uno o más promotores de colágeno. Las composiciones incluyen preferiblemente, en una base de activo, de alrededor del 0,1% a alrededor del 10% de los promotores de colágeno, más preferiblemente de alrededor del 0,5% a alrededor del 5% de promotores de colágeno, y lo más preferible de alrededor del 0,5% a alrededor del 2% de los promotores de colágeno.

También puede haber presente en las composiciones usadas en los métodos de la presente invención una variedad de otras materiales. En ciertas realizaciones preferidas, la composición es una composición para el cuidado de la piel que comprende uno o más materiales seleccionados del grupo consistente de: surfactantes, agentes quelantes, emolientes, humectantes, acondicionadores, conservantes, opacificantes, fragancias y similares.

Lo que se entiende por un emoliente 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). Ejemplos de emolientes adecuados incluyen los encontrados en el Capítulo 35, páginas 399-415 (Skin Feel Agents, por G Zocchi) en el Handbook of Cosmetic Science and Technology (editado por A. Barel, M. Paye y H. Maibach, Publicado en 2001 por Marcel Dekker, Inc New York, NY), e incluyen, pero no están limitados a, petrolato, estearato de hexecililo y aceites vegetales, de plantas, nueces como aceite de nuez de macadamia, aceite de salvado de arroz, aceite de semilla de uva, aceite de palma, aceite de prímula, aceite de cacahuete hidrogenado y aceite de aguacate.

Lo que se entiende por un humectante es un compuesto destinado a aumentar el contenido de agua en las capas superiores de la piel (por ejemplo, compuestos higroscópicos). Ejemplos de humectantes adecuados incluyen los encontrados en el Capítulo 35, páginas 399-415 (Skin Feel Agents, por G Zocchi) en el Handbook of Cosmetic Science and Technology (editado por A. Barel, M. Paye y H. Maibach, Publicado en 2001 por Marcel Dekker, Inc

New York, NY), e incluyen, pero no están limitados a, glicerina, sorbitol o trehalosa (por ejemplo, α , α -trehalosa, β , β -trehalosa, α , β -trehalosa) o una sal o éster de los mismos (por ejemplo, trehalosa 6-fosfato).

Lo que se entiende por un surfactante es un agente activo de superficie destinado a limpiar o emulsionar. Ejemplos de surfactantes adecuados incluyen los encontrados en el Capítulo 37, páginas 431-41 0 (Classification of surfactants, por L. Oldenhove de Guertechin) en el Handbook of Cosmetic Science and Technology (editado por A. Barel, M. Paye y H. Maibach, Publicado en 2001 por Marcel Dekker, Inc New York, NY), e incluyen, pero no están limitados a, surfactantes aniónicos como sulfatos, surfactantes catiónicos como betainas, surfactantes anfóteros como coco glicinato sódico, surfactantes no iónicos como alquil poligucósidos.

Ejemplos de agentes quelantes adecuados incluyen los que son capaces de proteger y conservar las composiciones de la invención. Preferiblemente, el agente quelante es ácido etilendiaminotetracético ("EDTA"), y más preferible ten es EDTA tetrasódico, disponible comercialmente de Dow Chemical Company de 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 alrededor del 0 a alrededor del 1 por ciento o de alrededor del 0,05 por ciento a alrededor del 0,5 por ciento.

Cualquiera de una variedad de acondicionadores que imparten atributos adicionales, como brillo al cabello son adecuados para su uso en esta invención. Ejemplos incluyen, pero no están limitados a, agente de acondicionamiento de silicona volátil que tiene un punto de ebullición a presión atmosférica menor de alrededor de 220° C. Ejemplo de siliconas volátiles adecuadas incluyen no exclusivamente polidimetilsiloxano, polidimetilciclosiloxano, hexametildisiloxano, fluidos de ciclometicona como polidimetilciclosiloxano disponible comercialmente de Dow Corning Corporation de Midland, Michigan bajo el nombre comercial, "DC-345" y mezclas de los mismos, y preferiblemente incluyen fluidos de ciclometicona. Otros acondicionadores adecuados incluyen polímeros catiónicos, incluyendo policuaternios, guar catiónico y similares.

Cualquiera de una variedad de agentes nacarados u opacificantes comercialmente disponibles son adecuados para su uso en esta invención. Ejemplos de agentes nacarados u opacificantes adecuados incluye, pero no están limitados a, mono o diésteres de (a) ácidos grasos que tienen de alrededor de 16 a alrededor de 22 átomos de carbono y (b) o etilen o propilenglicol; mono o diésteres de (a) ácidos grasos que tienen de alrededor de 16 a alrededor de 22 átomos de carbono (b) un polialquilenglicol de la fórmula: HO-(JO)_a-H, donde J es un grupo alquileo que tiene de alrededor de 2 a alrededor de 3 átomos de carbono; y a es 2 ó 3; alcoholes grasos que contienen de alrededor de 16 a alrededor de 22 átomos de carbono; ésteres grasos de la fórmula: KCOOCH₂N, donde K y L contienen independientemente de alrededor de 15 a alrededor de 21 átomos de carbono; sólidos inorgánicos insolubles en la composición de champú, y mezclas de los mismos.

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

En ciertas realizaciones preferidas, los métodos de la presente invención implican un sustrato que comprende una composición divulgada en la presente. Puede usarse cualquier sustrato adecuado en la presente invención. Ejemplos de sustratos adecuados y materiales de sustratos se divulgan, por ejemplo, en las Solicitud Publicadas de Estados Unidos N° 2005/0226834 y 2009/0241242.

En ciertas realizaciones preferidas, el sustrato es una toallita, guante o máscara facial. Preferiblemente, dichas realizaciones comprenden un sustrato insoluble en agua como se define en las referencias citadas anteriores. Para ciertas realizaciones, el sustrato insoluble en agua puede tener un tamaño y forma de tal manera que cubra la cara de un usuario humano para facilitar colocar el sustrato insoluble en agua sobre la cara del usuario como un sustrato de máscara. Por ejemplo, el sustrato de máscara insoluble en agua puede tener aberturas para una boca, nariz y/o ojos del usuario. Alternativamente, el sustrato insoluble en agua puede no tener dichas aberturas. Dicha configuración sin aberturas puede ser útil para realizaciones de la invención en las que el sustrato insoluble en agua se pretende que sea cubierto sobre una extensión no facial de la cara o si el sustrato insoluble en agua se pretende que sea usado como una 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 el descrito en la Solicitud Publicada de Estados Unidos N° 2006/0141014.

En una realización de la invención, el producto incluye una pluralidad de sustratos insolubles 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 está conformado para la aplicación en la frente y el segundo sustrato insoluble en agua está conformado para la aplicación próxima a la boca, como áreas por encima y/o por debajo de los labios, barbilla y/o mejillas. En una realización de la invención, el primer sustrato insoluble en agua también se aplica a la región nasal de la cara. El primer sustrato insoluble en agua puede tener un

5 área de superficie de alrededor de 100 cm² a alrededor de 200 cm², como de alrededor de 120 cm² a alrededor de 160 cm² y el segundo sustrato insoluble en agua tiene un área de superficie de alrededor de 100 cm² a alrededor de 300 cm², como de alrededor de 150 cm² a alrededor de 250 cm². En una realización de la invención, el sustrato insoluble en agua tiene una rigidez baja de tal manera que puede, por ejemplo, cubrirse fácilmente sobre o adaptarse a la cara u otras partes del cuerpo del usuario.

10 Se divulgan métodos para el aclaramiento de la piel aplicando a la piel con necesidad de aclaramiento de la piel tratamiento y extracto de madera de *Paulownia*, como los extractos y realizaciones de los mismos como se describe con anterioridad. Se divulga un método que comprende aplicar una composición de la presente invención que comprende un extracto de madera de *Paulownia*, por ejemplo, extracto de madera de *Paulownia tomentosa*, o 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 los mismos, a la piel con necesidad de tratamiento de aclaramiento de la piel.

15 Se divulga un método que comprende aplicar una cantidad efectiva para el aclaramiento de la piel de extracto de madera de *Paulownia* a la piel, preferiblemente una cantidad segura y efectiva. En ciertas realizaciones preferidas, los métodos comprenden aplicar de más de cero a alrededor del 20% de extracto de madera de *Paulownia* a la piel con necesidad. En ciertas otras realizaciones preferidas, los métodos comprenden aplicar de alrededor del 0,0001 a alrededor del 20%, de alrededor del 0,001 a alrededor del 10%, de alrededor del 0,01 a
20 alrededor del 5%, de alrededor del 0,1 a alrededor del 5%, o de alrededor del 0,2% a alrededor del 2% de extracto de madera de *Paulownia* a la piel con necesidad. En ciertas otras realizaciones preferidas, los métodos comprenden de más de cero a alrededor del 1%, de alrededor de 0,0001 a alrededor del 1%, de alrededor del 0,001 a alrededor del 1%, o de alrededor del 0,01 a alrededor del 1% de extracto de madera de *Paulownia* a la piel. En ciertas otras realizaciones preferidas, los métodos comprenden aplicar de alrededor del 1 a alrededor del 5%, preferiblemente de
25 alrededor del 2 a alrededor del 5% de extracto de madera de *Paulownia* a la piel.

30 Se puede usar cualquier método de acuerdo con la presente invención adecuado de aplicar el extracto a la piel con necesidad. Por ejemplo, el extracto puede aplicarse directamente de un envase a la piel con necesidad, a mano a la piel con necesidad, o puede transferirse de un sustrato como una toallita o máscara, o una combinación de dos o más de los mismos. En otras realizaciones, el extracto puede aplicarse a través de un cuentagotas, tubo, rodillo, spray, parche o añadirse a un baño o de otra manera a agua a ser aplicada a la piel, y similares.

35 En ciertas realizaciones, los métodos de la presente invención comprenden además el paso de dejar el extracto de madera de *Paulownia* en contacto con la piel durante un periodo de tiempo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones preferidas tras la aplicación, el extracto se deja en contacto con la piel durante un periodo de alrededor de 15 minutos o más. En ciertas realizaciones más preferidas, el extracto se deja en contacto con la piel durante alrededor de 20 minutos o más, más preferiblemente alrededor de 1 hora o más.

40 En ciertas realizaciones, el método de la presente invención comprende un régimen que comprende aplicar el extracto de madera de *Paulownia* a la piel múltiples veces durante un periodo de tiempo seleccionado. Por ejemplo, la presente divulgación proporciona un método de aclaramiento de la piel que comprende aplicar a la piel con necesidad de aclaramiento de la piel una composición que comprende un extracto de madera de *Paulownia* una vez o dos veces al día durante al menos 12 semanas, preferiblemente al menos 8 semanas y más preferiblemente durante al menos 2 semanas.

45 En ciertas realizaciones preferidas, los métodos de la presente invención comprenden aplicar al menos dos composiciones o productos diferentes que comprenden el extracto de madera de *Paulownia* a la piel. Por ejemplo, se divulgan métodos que comprenden aplicar una primera composición que comprende extracto de *Paulownia* a la piel con necesidad de aclaramiento de la piel seguido por 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 la piel con necesidad de aclaramiento de la piel. En ciertas realizaciones preferidas, la primera y la segunda composición pueden seleccionarse independientemente del grupo consistente de lociones, limpiadores, máscaras, toallitas, cremas, sueros, geles, y similares. En ciertas realizaciones preferidas, al menos una de la primera y segunda composiciones es un limpiador, loción, crema, esencia o suero y la otra es una máscara facial o toallita. En ciertas
55 otras realizaciones preferidas, al menos una de la primera y segunda composiciones es un limpiador y la otra una loción o crema. Se divulga un método que comprende aplicar al menos tres productos que comprenden extracto de madera de *Paulownia* a la piel con necesidad de aclaramiento de la piel. Preferiblemente dichos tres productos se seleccionan del grupo consistente de limpiadores, lociones, cremas, esencias y máscaras faciales.

60 La presente invención comprende además métodos de mejorar un signo del envejecimiento en la piel que comprende el paso de aplicar a la piel con necesidad de mejorar los signos de envejecimiento un extracto de madera de *Paulownia* que contiene paulownin, como los extractos y composiciones de los mismos descritos anteriormente. También se divulgan métodos para reducir la inflamación de la piel que comprenden el paso de aplicar a la piel con necesidad de reducir la inflamación de la piel un extracto de madera de *Paulownia* como los extractos y composiciones de los mismos descritos anteriormente.

65

La presente invención puede comprender la aplicación a cualquier piel con necesidad de 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.

5 Preferiblemente, los métodos de la presente invención comprenden aplicar una cantidad segura y efectiva de extracto de madera de *Paulownia* a la piel. En ciertas realizaciones preferidas, los métodos comprenden aplicar de más de cero a alrededor del 20% de extracto de madera de *Paulownia* a la piel con necesidad. En ciertas otras realizaciones preferidas, los métodos comprenden aplicar de alrededor del 0,0001 a alrededor del 20%, de alrededor del 0,001 a alrededor del 10%, de alrededor del 0,01 a alrededor del 5%, de alrededor del 0,1 a alrededor del 5%, o
 10 de alrededor del 0,2 a alrededor del 2% de extracto de madera de *Paulownia* a la piel con necesidad. En ciertas otras realizaciones preferidas, los métodos comprenden de más de cero a alrededor del 1%, de alrededor del 0,0001 a alrededor del 1%, de alrededor del 0,001 a alrededor del 1%, o de alrededor del 0,01 a alrededor del 1%, de extracto de madera de *Paulownia* a la piel. En ciertas otras realizaciones preferidas, los métodos comprenden aplicar de alrededor del 1 a alrededor del 5%, preferiblemente de alrededor del 2 a alrededor del 5% de extracto de madera
 15 de *Paulownia* a la piel.

Se puede usar cualquier método de acuerdo con la presente invención adecuado de aplicar el extracto a la piel con necesidad. Por ejemplo, el extracto puede aplicarse directamente de un envase a la piel con necesidad, a mano a la piel con necesidad, o puede transferirse de un sustrato como una toallita o máscara, o una combinación
 20 de dos o más de los mismos. En otras realizaciones, el extracto puede aplicarse a través de un cuentagotas, tubo, rodillo, spray, parche o añadirse a un baño o de otra manera a agua a ser aplicada a la piel, y similares.

En ciertas realizaciones, los métodos de la presente invención comprenden además el paso de dejar el extracto de madera de *Paulownia* en contacto con la piel durante un periodo de tiempo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones preferidas tras la aplicación, el extracto se deja en contacto con la piel durante un periodo de alrededor de 15 minutos o más. En ciertas realizaciones más preferidas, el extracto se deja en contacto con la piel durante
 25 alrededor de 20 minutos o más, más preferiblemente alrededor de 1 hora o más.

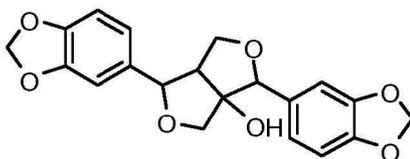
En ciertas realizaciones, el método de la presente invención comprende un régimen que comprende aplicar el extracto de madera de *Paulownia* a la piel múltiples veces durante un periodo de tiempo seleccionado. Por ejemplo, la presente invención proporciona un método que comprende aplicar a la piel con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

En ciertas realizaciones preferidas, los métodos de la presente invención comprenden aplicar al menos dos composiciones o productos diferentes que comprenden el extracto de madera de *Paulownia* a la piel. Por ejemplo, los métodos pueden comprender aplicar una primera composición que comprende extracto de *Paulownia* a la piel con necesidad seguido por la aplicación a dicha piel de una segunda composición que comprende extracto de
 35 madera de *Paulownia*, pero que es de alguna manera diferente a la primera composición, a la piel con necesidad.

Las composiciones de la presente divulgación pueden ser adecuadas para una variedad de otros usos. Por ejemplo, las composiciones de la presente divulgación pueden ser útiles para limpiar y/o humedecer piel seca, tratar signos del envejecimiento y/o para tratar inflamación, incluyendo hiperpigmentación post-inflamatoria, para reducir el tamaño de los poros, tratamiento de acné, para reducir la producción de sebo, para mitigación de cicatrices y
 40 reducir la aparición de estrías, para reducir la aparición de celulitis o la aparición de piel de naranja. Las composiciones de la presente divulgación pueden aplicarse simultáneamente con o dentro de varias horas de un exfoliante mecánico o físico como un tratamiento de microdermabrasión, 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 lesiones
 45 leves o sitios post-quirúrgicos para facilitar la curación, a picaduras de insectos, a hiedra venenosa o condiciones de la piel similares, o en general para mitigar el picor. Las composiciones de la presente divulgación pueden aplicarse para mitigar irritaciones de la piel. La irritación puede ser de origen externo provocado por ingredientes en productos para el cuidado de la piel y cosméticos como retinoide y sus derivados, peróxido de benzoilo, alfa-hidroxiácidos y derivados de los mismos, ácido salicílico, surfactantes, extractos de plantas naturales, sustancias activas de
 50 protección solar, urea y conservantes, etc. La irritación puede ser de otros orígenes externos como el sol, viento o afeitado. La irritación también puede estar provocada por condiciones de enfermedad inherentes como acné, rosácea, dermatitis atópica, y otros estados de enfermedad. Las composiciones de la presente divulgación pueden ser útiles para reducir el enrojecimiento de las encías. Los extractos pueden ser adicionalmente adecuados para su uso en reducir la apariencia de telangiectasia o venas de araña, reduciendo la apariencia de rosácea, manchas de la
 55 piel y defectos en la piel. Las composiciones de la presente divulgación pueden aplicarse al cabello, cuero cabelludo o ambos para mejorar la salud, calidad y fuerza del cabello, para promover el crecimiento capilar o retrasar la pérdida del cabello, para evitar o tratar caspa, para evitar o tratar seborrea, capitis seborreica y para mejorar la salud y la humedad del cuero cabelludo. Las composiciones de la presente divulgación pueden aplicarse a las encías, en la boca, para prevenir o tratar el enrojecimiento o irritación de las encías, para reducir la periodontitis, para tratar o
 60 prevenir la gingivitis, para reducir los síntomas o sensación de boca seca. Las composiciones de la presente
 65

divulgación pueden aplicarse al ojo para tratar, prevenir o reducir la apariencia de ojos rojos o irritados, para prevenir o tratar conjuntivitis, para mejorar la humedad del ojo, para reducir la sensación de ojos secos. Las composiciones de la presente divulgación pueden aplicarse a la mucosa vaginal para prevenir o tratar signos de irritación o sequedad, pérdida de firmeza.

5 La presente invención comprende además métodos de tratar uno o más signos del envejecimiento en la piel aplicando a la piel con necesidad una composición que comprende paulownin, es decir un compuesto de la fórmula:



15 paulownin

El paulownin para su uso en la presente puede derivarse de cualquiera de una variedad de fuentes naturales, como la extracción de extractos naturales, o puede sintetizarse usando métodos sintéticos conocidos (ver, por ejemplo, Stereoselective Synthesis of 3-Alkyl-2-aryltetrahydrofuran-4-ols: Total Synthesis of (6)-Paulownin. Angle, Steven R.; Choi, Inchang; Tham, Fook S. Department of Chemistry. Wright State University, Dayton, OH, USA. Journal of Organic Chemistry (2008), 73(16), 6268-6278; y Total synthesis of (+)-paulownin. Okazaki, Momotoshi; Ishibashi, Fumito; Shuto, Yoshihiro; Taniguchi, Eiji. Faculty Agric., Ehime Univ., Matsuyama, Japón. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry (1997), 61(4), 743-745). En ciertas realizaciones preferidas, el paulownin se extrae de extractos naturales. 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*, *Dolichandrone crispera*, *Firmiana platanifolia*, *Gmelina arborea*, *Gmelina asiatica*, *Gmelina vitiehsis*, *Isodon parvifolius*, *Kigelia pinnata*, *Markhamia platycaly*, *Markhamia stipulate*, *Millingtonia hortensis*, extractos naturales de las especies *olea*, *Phyllarthron comorense*, *Tabebuia incana*, *Vitex trifolia*, *Prasium majus*, combinaciones de dos o más de los mismos, y similares. En ciertas realizaciones preferidas, el paulownin se extrae de la madera de *Paulownia tomentosa*, *Paulownia fortunei*, *Paulownia elongata*, y/o *Paulownia kawakamii*.

En ciertas realizaciones, el paulownin puede obtenerse a través de la extracción de cultivos celulares de varias plantas, incluyendo cultivos celulares de plantas del género *Paulownia*, como *Paulownia tomentosa*, *Paulownia fortunei*, *Paulownia elongata*, y/o *Paulownia kawakamii*. Los cultivos celulares que se extraen para obtener extractos/paulownin para su uso en la presente invención pueden ser de 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 se describe con anterioridad y pueden estar en cualquier forma cosmética adecuada como se describe con anterioridad (por ejemplo, solución, suspensión, barras, limpiadores, lociones, cremas, esencias, máscaras faciales, etc.). Además, las composiciones usadas en los métodos de la presente invención pueden comprender uno o más agentes para el aclaramiento de la piel, agentes antiinflamatorios, promotores de colágeno, y/o promotores de tropoelastina adicionales, como se describe con anterioridad. En ciertas realizaciones preferidas, las composiciones comprenden uno o más agentes para el aclaramiento de la piel adicionales. En ciertas realizaciones preferidas, las composiciones comprenden uno o más agentes antiinflamatorios adicionales. En ciertas realizaciones preferidas, las composiciones comprenden uno o más promotores de colágeno adicionales. En ciertas realizaciones preferidas, las composiciones comprenden uno o más promotores de tropoelastina adicionales.

En ciertas realizaciones, el método de la presente invención comprende aplicar a la piel con necesidad de tratamiento, una composición que comprende un extracto botánico, donde el extracto comprende al menos alrededor del 20% por peso de paulownin. En ciertas realizaciones más preferidas, el método comprende aplicar una composición que comprende un extracto botánico que comprende al menos alrededor del 40% por peso de paulownin, por ejemplo al menos alrededor del 50% por peso, al menos alrededor del 60% por peso, al menos alrededor del 70% por peso, o al menos al menos el 80% por peso de paulownin.

Los extractos que comprenden paulownin pueden estar, o pueden no estar hechos de una o más fracciones de materiales derivados de madera de *Paulownia* a través de cualquiera de los métodos de extracción como se describe en la presente. 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 aplicar a la piel con necesidad de tratamiento una composición que comprende paulownin que está aislado u/o purificado a al menos el 90%. En

ciertas realizaciones preferidas, la composición tiene incorporada o añadida a la misma un material de paulownin que es mayor del 90% de paulownin puro.

5 En ciertas realizaciones, el paulownin aislado y/o la composición que comprende el paulownin puede prepararse para estar esencialmente libre de ciertos materiales. En una realización, el material de paulownin, la composición que comprende el material de paulownin, o ambas están esencialmente libres de ácido ursólico, beta-sitosterol, o ambos.

10 Preferiblemente, los métodos de la presente invención comprenden aplicar una cantidad efectiva de paulownin a la piel, preferiblemente una cantidad segura y efectiva. En ciertas realizaciones preferidas, los métodos comprenden aplicar de más de cero a alrededor del 20% de paulownin a la piel con necesidad. En ciertas otras realizaciones preferidas, los métodos comprenden aplicar de alrededor del 0,0001 a alrededor del 20%, de alrededor del 0,001 a alrededor del 10%, de alrededor del 0,01 a alrededor del 5%, de alrededor del 0,1 a alrededor del 5%, o de alrededor del 0,2 a alrededor del 2% de paulownin a la piel con necesidad. En ciertas otras realizaciones preferidas, los métodos comprenden de más de cero a alrededor del 1%, de alrededor del 0,0001 a alrededor del 1%, de alrededor del 0,001 a alrededor del 1%, o de alrededor del 0,01 a alrededor del 1% de paulownin a la piel. En ciertas otras realizaciones preferidas, los métodos comprenden aplicar de alrededor del 1 a alrededor del 5%, preferiblemente de alrededor del 2 a alrededor del 5% de paulownin a la piel.

20 Se puede usar cualquier método de acuerdo con la presente invención adecuado de aplicar la composición que comprende paulownin a la piel con necesidad. Por ejemplo, el extracto puede aplicarse directamente de un envase a la piel con necesidad, a mano a la piel con necesidad, o puede transferirse de un sustrato como una toallita o máscara, o una combinación de dos o más de los mismos. En otras realizaciones, el extracto puede aplicarse a través de un cuentagotas, tubo, rodillo, spray, parche o añadirse a un baño o de otra manera a agua a ser aplicada a la piel, y similares.

30 En ciertas realizaciones, los métodos de la presente invención comprenden además el paso de dejar el paulownin en contacto con la piel durante un periodo de tiempo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones preferidas tras la aplicación, el extracto se deja en contacto con la piel durante un periodo de alrededor de 15 minutos o más. En ciertas realizaciones más preferidas, el extracto se deja en contacto con la piel durante alrededor de 20 minutos o más, más preferiblemente alrededor de 1 hora o más.

35 En ciertas realizaciones, el método de la presente invención comprende un régimen que comprende aplicar el paulownin a la piel múltiples veces durante un periodo de tiempo seleccionado. Por ejemplo, la presente invención proporciona un método que comprende aplicar a la piel con necesidad una composición que comprende paulownin una vez o dos veces al día durante al menos 12 semanas, preferiblemente al menos 8 semanas y más preferiblemente durante al menos 2 semanas.

40 En ciertas realizaciones preferidas, los métodos de la presente invención comprenden aplicar al menos dos composiciones o productos diferentes que comprenden paulownin a la piel. Por ejemplo, los métodos pueden comprender aplicar una primera composición que comprende paulownin a la piel con necesidad de tratamiento seguido por la aplicación de una segunda composición que comprende paulownin, pero que es de alguna manera diferente a la primera composición, a la piel con necesidad de aclaramiento de la piel, u otro tratamiento. En ciertas realizaciones preferidas, la primera y la segunda composición pueden seleccionarse independientemente del grupo consistente de lociones, limpiadores, máscaras, toallitas, cremas, sueros, geles, y similares. En ciertas realizaciones preferidas, al menos una de la primera y segunda composiciones es un limpiador, loción, crema, esencia o suero y la otra es una máscara facial o toallita. En ciertas otras realizaciones preferidas, al menos una de la primera y segunda composiciones es un limpiador y la otra una loción o crema.

50 En ciertas otras realizaciones preferidas, el método comprende aplicar al menos tres productos que comprenden paulownin a la piel con necesidad de tratamiento. Preferiblemente dichos tres productos se seleccionan del grupo consistente de limpiadores, lociones, cremas, esencias y máscaras faciales.

EJEMPLOS

55 Se usaron los siguientes métodos de prueba en los Ejemplos:

Prueba de Inhibición de la Síntesis de Melanina

60 Se prepararon y recolectaron muestras de control de células de melanoma murinas B16 (F10) como se indica a continuación, pero sin la adición de ninguna muestra de prueba y sin exposición a UVB (control sin tratar). Se prepararon y recolectaron otras muestras de control como se indica a continuación sin la adición de la muestra de prueba y expuestas a UVB como se describe a continuación (control tratado). Se prepararon una o más muestras de células B16 (F10) y cada una se pre-trató con una muestra de prueba (por ejemplo R19 seguido por exposición a UVB como se describe a continuación. Tras el tratamiento, se evaluaron la melanogénesis estimulada por UVB y los

compuestos de prueba en base a su capacidad de inhibir o ralentizar la tasa de melanogénesis. Las células se lisaron para medición de proteínas a 595 nm y el contenido de melanina a 470 nm. La potencia de los compuestos de prueba se determinó comparando el % de inhibición logrado por los compuestos de prueba frente al control tratado.

5

Procedimiento de prueba:

10

15

20

En un primer día, se sembraron células de melanoma murinas B16 (F10) en placas de 60 mm con una densidad de ~1 millón de células por placa y se incubaron durante 48 horas a 37° C, 5% de CO₂. En el día 2, las células con una tasa de confluencia del 90-100% se trataron con compuesto de prueba a una concentración predeterminada (por ejemplo 25 µg/ml) durante dos horas (para las muestras de compuestos de prueba solamente) seguido por la exposición a UVB 200mJ/cm² (para las muestras de prueba y control tratado). Las células se recolectaron en el día 3 (24 h tras la irradiación con UVB para las muestras de prueba y el control tratado) y se lisaron en tampón de lisis de proteínas (50mM Tris, pH 8, 2mM EDTA, 150mM NaCl, y 1%de Triton X 100 - un surfactante no iónico adquirido de BioRad Cat.#: 161-0407), y se centrifugaron. El sobrenadante resultante se mezcló bien con un ensayo de tinción de proteínas (reactivo de ensayo de proteínas Bio-rad) y se usó un espectrofotómetro (Molecular Devices VERSAmax) para determinar la densidad óptica (ensayo de proteínas OD) de la muestra a 595 nm. El pellet celular restante tras la retirada del sobrenadante se disolvió en tampón DMSO alcalino, y la solución resultante se uso para el ensayo de absorbancia de melanina a 470 nm para determinar el OS del ensayo de melanina.

25

Se hicieron tres muestras de cada uno del control sin tratar, el control tratado, y cada muestra de prueba y se midió la Melanina y OD de proteína para cada una. La melanina normalizada para cada control sin tratar (3 muestras, control tratado (3 muestras) y muestra de prueba (3 muestras para cada compuesto de prueba) se calculó a través de la ecuación siguiente:

Melanina Normalizada = OD del ensayo de melanina/OD del ensayo de proteína.

30

Se calculó la Melanina media normalizada de los controles sin tratar (suma de los tres valores calculados/3), y la Melanina media normalizada de los controles tratados se calculó de forma similar.

El valor de Inducción del control se calculó a través de la ecuación:

35

Valor de Inducción del control = Melanina normalizada media del control tratado - Melanina normalizada media del control no tratado.

El valor de inducción con cada muestra de prueba se calcula después a través de la ecuación:

40

Valor de Inducción con Muestra de Prueba = Melanina normalizada de la muestra de prueba - Melanina normalizada media del control sin tratar

El % de inhibición para cada muestra de prueba se calcula después con la siguiente ecuación:

45

100 x [valor de inducción del Control -valor de Inducción con la Muestra de Prueba]/valor de Inducción del Control]. El % de Inhibición media se calcula como la suma de los tres valores de % de Inhibición resultantes para cada muestra de prueba dividido por tres.

La secuencia de cálculo para el % de inhibición se explica por un ejemplo teórico, ver la tabla siguiente.

50

Melanina normalizada media Control no tratado	0.98
Melanina media normalizada control tratado con UVB	2.56
Valor de Inducción del control	2.56 - 0.98 = 1.58
Melanina normalizada media Muestra de prueba	1.04
Valor de Inducción con Muestra de prueba	1.04 - 0.98 = 0.06
% de Inhibición para la muestra de Prueba	[(1.58 - 0.06)/1.58] x 100 = 96.20%

55

60

Modelo de Equivalentes Epidérmicos de la Piel como una Prueba de Aclaramiento de la Piel (ΔL)

65

Los tejidos equivalentes epidérmicos de la piel están disponibles comercialmente de MatTek's

MelanoDerm™ System y se usaron para las pruebas siguientes. MatTek's MelanoDerm™ System consiste de queratinocitos epidérmicos derivados de humanos normales (NHEK) y melanocitos (NHM) que se han cultivado para formar un modelo altamente diferenciado, multicapa de la epidermis humana. Específicamente, se usaron tejidos MEL-300-B, cada uno de 9 mm de diámetro, en las siguientes pruebas.

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

Los puntos finales de oscurecimiento del tejido visual macroscópico y microscópico se midieron tomando fotografías con una cámara digital. El Grado de Luminosidad de cada tejido (Valor L) se midió usando un espectrofotómetro (Konica Minolta CM-2600d). El ΔL (grado de luminosidad en comparación con el control) para cada muestra de prueba se calcula por la fórmula siguiente:

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

Prueba de Viabilidad Celular

La Viabilidad Celular del tejido durante el experimento se evaluó usando el ensayo MTT descrito como sigue. El Ensayo de Viabilidad del Tejido es un sistema de ensayo colorimétrico que mide la reducción de un bromuro de Metiltiazolildifeniltetrazolio amarillo (MTT) en un producto púrpura insoluble por la mitocondria de las células disponibles.

Los tejidos epidérmicos de la piel usados anteriormente para determinar el grado de luminosidad de cada material de prueba y de los tejidos no tratados se usaron para determinar el porcentaje de células viables restantes al final del experimento. Los tejidos epidérmicos de la piel después de la prueba de grado de luminosidad se incubaron con reactivo MTT durante 3 horas. Después de la incubación se añade tampón de extracción para lisar las células y se permitió que continuase durante la noche. Las muestras se leen usando un lector de placas a una longitud de onda de 570 nm y se comparan frente a control no tratado y se expresan en % de Viabilidad Celular como el del control. Una reducción de $\geq 30\%$ de la viabilidad celular como del control se considera como una indicación significativa de citotoxicidad celular provocada por los materiales de prueba. La cantidad de color púrpura producido es directamente proporcional al número de células viables.

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

Ejemplo 1

Se obtuvieron cuatro extractos, al menos de 20 mg cada uno, de *Paulownia tomentosa* del Banco de Extractos de Plantas en el Korea Research Institute of Biosciences & Biotechnologies representando la combinación de partes de la planta o partes individuales de la planta. Se derivaron de: combinación de tallo/corteza/ramas (E1), hojas (C1), corteza (C2), y tallo (E2). Todos los extractos se prepararon usando Metanol bajo sonicación a 50 grados C.

Ejemplo 2

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

Se obtuvo polvo de madera de *Paulownia tomentosa* de Kurosawa Kiri Wood Supply Shop, Kitakata-city, Japón. Se suspendieron diez gramos (10 g) de polvo de madera seca en 250 ml de etanol de grado 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 rotatorio a 30 grados C. Se obtuvo el extracto bruto seco a un rendimiento del 3,5% (350 mg). El extracto bruto se disolvió en metanol a una concentración del 1% y se trató con carbono activo (700 mg) durante 5 minutos a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de un papel de filtro de 045 micras. El filtrado se secó para obtener un material de color visiblemente más claro, E3, 210 mg (rendimientos 60 % del extracto bruto).

Ejemplo 3

El siguiente ejemplo ilustra la preparación de extracto de madera de *Paulownia tomentosa* que está esencialmente libre de β -Sitosterol y ácido ursólico.

Se añadió agua de grado desionizado (2,4 ml) al extracto de tallo/corteza/rama de *Paulownia tomentosa* (E1, 24 mg) del Ejemplo 1 anterior y se sonicó durante 5 minutos a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró a través de un cartucho de filtro de 0,45 μ y el filtrado se secó por congelación para obtener componentes solubles en agua (E4; 10,3 mg) a un rendimiento del 43%. El análisis HPLC muestra que la composición está esencialmente libre de β -Sitosterol y ácido ursólico. No hay presentes cantidades detectables de

cualquiera de los compuestos en E4. El límite de detección (valor lod) para el β -Sitosterol fue de 9 ppm (p/v) y para el ácido ursólico fue de 0,5 ppm (p/v).

Ejemplo 4

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

Los siete extractos se probaron a concentraciones diferentes de hasta el 2% (como se enumera en la Tabla 1) a través del Modelo de Equivalentes Epidérmicos de la Piel como una Prueba de Aclaramiento de la Piel (ΔL) como se describe anteriormente.

El potencial citotóxico se determinó por ensayo MTT para todos los extractos y se calculó como un % de reducción de la viabilidad celular en comparación con el control, donde >30% de reducción de la viabilidad celular constituye problemas significativos de citotoxicidad. Los resultados se muestran en la Tabla 1 siguiente.

También se realizó una extracción de un paso simple del polvo de madera con sólo agua como solvente a temperatura ambiente (E5) y no resultó en actividad en la Prueba de Aclaramiento de la Piel. Se cree que una extracción más rigurosa (calor, agitación, etc. adicionales) puede producir actividad.

Tabla 1

Aclaramiento de la Piel de extractos de partes de <i>Paulownia tomentosa</i> en Modelo de Piel 3D			
Código del Extracto	Conc. (%)	Grado de Luminosidad (ΔL)	Desviación Estándar
E1	1	2.86	0.44
	2	3.48	0.19
C1	1	ninguno	N/A
	2	ninguno	N/A
C2	1	*	N/A
	2	*	N/A
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/A
	2	ninguno	N/A
	5	ninguno	N/A
* Representa problemas de citotoxicidad significativos			

Ejemplo 5

El siguiente ejemplo ilustra las propiedades de Inhibición de Síntesis de Melanina asociadas con extractos de madera de *Paulownia tomentosa*

Se probaron extracto de tallo/corteza/rama (E1) y extracto de polvo de madera (E3) para la 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 de aclaramiento de la piel de E1 y E3 estaban asociados, al menos en parte, con la inhibición de la Melanogénesis y no con la inhibición de la Tirosinasa. Los valores de IC50 de los extractos E1 y E3 son de 30 y 40 $\mu\text{g/ml}$ para la inhibición de la melanogénesis

sin inhibición de enzima tirosinasa en los extractos

Ejemplo 6

5 El Ensayo de Inhibición de NF-κB

EL ensayo de promotor de NF-κB se realiza como sigue: se adquirieron células de mioblastos cardiacos de rata H9C2 de ATCC (Manassas, VA.). Los cultivos se mantuvieron en medio de Eagle modificado de Dulbecco DMEM, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA.) suplementado con 10% de suero bovino fetal, 100 unidades/ml de penicilina y 50 µg/ml de estreptomycin (Invitrogen LifeTechnologies, Carlsbad, CA). Típicamente, se transfectaron transitoriamente 1x10⁴ células cultivadas en placas de 96 pocillos con 0,45 µg de ADN total por pocillo usando Lipofectamine 2000 (Invitrogen life technologies, Carlsbad, CA.). En todas las transfecciones, se incluyó un constructo con el promotor de timidina quinasa y el gen informador de luciferasa de Renilla (pRL-TK, Promega, Madison, WI.) como un control interno en adición al promotor de luciferasa. Un día después de la transfección, las células se trataron con los extractos las concentraciones indicadas y se estimularon con 100 ng/ml de Factor de Necrosis Tumoral-α (TNFα, Sigma-Aldrich, St Louis, MO) durante aproximadamente 24 horas antes de que se lisasen para los ensayos de luciferasa, usando el Sistema Informador de Luciferasa Doble de Promega (Madison, WI), siguiendo el protocolo del fabricante. Brevemente, la actividad de luciferasa de luciérnaga se midió primero (representando la actividad del promotor NF-κB), seguido por la luciferasa de renilla (control interno), usando un 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

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

Donde RLU_{muestra} y RLU_{control} son las proporciones de actividad de luciferasa de la muestra y el control respectivamente.

El ensayo de inhibición de NF-κB, descrito anteriormente, se realizó con extractos E3 y E5 en varias cantidades. En las Tablas 2a y 2b, se informa de la actividad del gen informador NF-κB normalizado y el porcentaje de inhibición de NF-κB.

Tabla 2a

Tratamiento (Dosis, como % p/v)	Actividad del Gen Informador NF-κB Normalizada (RLU Media)	Porcentaje de Inhibición de NF-κB sobre el vehículo
No tratado	40.5	-
TNFα (100ng/ml) (Estimulado)	281.4	-
TNFα + Vehículo (0.1% DMSO)	244.3	0%
TNFα + E3 (0.003%)	174.5	45.8%
TNFα + E3 (0.006%)	125.9	54.2%
TNFα + E3 (0.01 %)	84.9	65.3%

Tabla 2b

Tratamiento (Dosis, como % p/v)	Actividad del Gen Informador NF-κB Normalizada (RLU Media)	Porcentaje de Inhibición de NF-κB sobre el vehículo
No tratado	46.9	-
TNFα (100ng/ml) (Estimulado)	202.4	-
TNFα + Vehículo (0.004% DMSO)	161.8	0%
TNFα + E5 (0.002%)	197.7	-15.9%
TNFα + E5 (0.004%)	201.3	-24.3%

Ejemplo 7

Efectos antiinflamatorios en la Liberación de mediadores Pro-inflamatorios inducida por UV en Epidermis Reconstituida

5 El efecto del extracto de *Paulownia tomentosa* (E3) se evaluó para actividad antiinflamatoria tópica en equivalentes epidérmicos humanos. Se adquirieron equivalentes epidérmicos (EPI 200 HCF), epidermis multicapa y diferenciada consistente de queratinocitos epidérmicos humanos normales, de MatTek (Ashland, MA). Tras la recepción, los equivalentes epidérmicos se incubaron durante 24 horas a 37° C en medio de mantenimiento sin hidrocortisona. Los equivalentes se trataron tópicamente (2mg/cm²) con extractos de *Paulownia tomentosa* en 70% de etanol/30% de propilenglicol 2 horas antes de la exposición a luz ultravioleta solar (simulador solar 1000W-Oriel con filtro 1-mm Schott WG 320, dosis de UV aplicada: 70 kJ/m² como se mide a 360 nm). Los equivalentes se incubaron durante 24 horas a 37° C con medio de mantenimiento y después se analizaron los sobrenadantes para liberación de citoquina IL-8 e IL-1 α usando kits comercialmente disponibles (Millipore Corp., Billerica, MA).

Tabla 3

Tratamiento (Dosis, como %p/v)	Media de Liberación de IL-8 (pg/mL)	Porcentaje de Inhibición de Inflamación de la Piel (sobre el vehículo)
No tratado, No UV	170.79	-
UV (60KJ)	262.9	-
UV (60KJ) + Vehículo (70:30 Etanol: Propilenglicol)	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 de IL-1 α (pg/mL)	Porcentaje de Inhibición de Inflamación de la Piel (sobre el vehículo)
No tratado, No UV	91.4	-
UV (60KJ)	188.7	-
UV (60KJ) + Vehículo (70:30 Etanol: Propilenglicol)	320.1	0%
UV (60KJ) + extracto de <i>Paulownia tomentosa</i> 0.1%	161.2	55.2%
UV (60KJ) + <i>Paulownia tomentosa</i> 5%	183.3	42.7%

50 En base al ejemplo anterior, la aplicación tópica del extracto de *Paulownia tomentosa* fue capaz de reducir significativamente la liberación estimulada por UV de mediadores inflamatorios. Por lo tanto, debería esperarse que los extractos de *Paulownia tomentosa* proporcionen un beneficio antiinflamatorio efectivo cuando se aplican a la piel.

Ejemplo 8

55 **Inhibición de Formación de Especies de Oxígeno Reactivo en Epidermis Reconstituida** se determinó la formación de peróxido de hidrógeno inducida por UV usando una modificación del método de Martin et al, Arch Dermatol Res. (2008) 300:69-80, en epidermis reconstituida y la línea celular epitelial humana, KB. Se adquirieron equivalentes epidérmicos (EPI 200 HCF), epidermis multicapa y diferenciada consistente de queratinocitos epidérmicos humanos normales, de MatTek (Ashland, MA). Tras la 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 μ M de la sonda fluorescente sensible a peróxido de hidrógeno diacetato de 5-(y-6)-clorometil-2',7'-diclorodihidro-fluoresceína, éster acetilico (CM-H2DCFDA) (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA). Tras la incubación, la placa se enjuagó para eliminar el exceso de sonda y los equivalentes se trataron tópicamente (2mg/cm²) con extracto de *Paulownia tomentosa* (E3) en vehículo de 70% de etanol/30% de propilenglicol. La placa

se leyó inmediatamente en un lector de placas fluorescente ajustado a longitudes de onda de 485 nm de excitación/530 nm de emisión para detectar la formación de peróxido basal. La placa se expuso después a UV (simulador solar 1000W-Oriel equipado con un filtro 1-mm Schott WG 320, dosis de UV aplicada: 4,2 kJ/m² como se mide a 360 nm). La placa se leyó 60 minutos después de la exposición a UV.

5

Tabla 5

Tratamiento (Dosis como %p/v)	Unidades Fluorescentes Medias	Porcentaje de Inhibición de Producción de ROS
UV + Vehículo (70:30 Etanol: Propilenglicol)	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

10

15

En base al ejemplo, la aplicación tópica de extractos de *Paulownia tomentosa* fue capaz de reducir significativamente la producción estimulada por UV de ROS en epidermis reconstituida. Por lo tanto, debería esperarse que cuando se aplican a la piel, los extractos de *Paulownia tomentosa* proporcionen protección contra la inducción de ROS de la irradiación solar.

20

Ejemplo 9

25

Inhibición de Formación de Especies de Oxígeno Reactivo en células epiteliales humanas

Se colocaron en placas células KB obtenidas de ATCC (ATCC#CCL-17, Manassas, VA) en placas tratadas con cultivo de tejido de 96 pocillos a una densidad de 5000 células/pocillo en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) suplementado con 10% de suero bovino fetal (Invitrogen Corp., San Diego, CA). Después de 48 horas, las células se incubaron durante 30 minutos con 5 µM de la sonda fluorescente sensible a peróxido de hidrógeno diacetato de 5-(y-6)-clorometil-2',7'-diclorodihidro-fluoresceína, éster acetilico (CM-H2DCFDA) (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA). Tras la incubación, la placa se enjuagó para eliminar el exceso de sonda y se añadió el extracto de *Paulownia tomentosa* (E3) a las concentraciones indicadas. La placa se leyó inmediatamente en un lector de placas fluorescentes establecido a longitudes de onda de 485 nm de excitación/530 nm de emisión para detectar la formación de peróxido basal. La placa se expuso después a UV (simulador solar 1000W-Oriel equipado con un filtro 1-mm Schott WG 320, dosis de UV aplicada: 4,2 kJ/m² como se mide a 360 nm). La placa se midió 60 minutos tras la exposición a UV.

30

35

40

Tabla 6

Tratamiento (Dosis, como %p/v)	Unidades Fluorescentes Medias	Porcentaje de Inhibición de Producción de ROS (sobre el 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%

45

50

55

En base a los ejemplos, el tratamiento con extracto de *Paulownia tomentosa* fue capaz de reducir significativamente la producción estimulada por UV de ROS en células epiteliales humanas. Por lo tanto, debería esperarse que cuando se aplican a la piel, los extractos de *Paulownia tomentosa* proporcionen protección contra la inducción de ROS de la irradiación solar.

60

Ejemplo 10

65

Protección contra la Degradación de Elastasa

La elastasa de leucocitos humanos (HLE) se adquirió de Sigma (St. Louis, Mo.), y se reconstituyó a 1 unidad/ml en solución salina tamponada con fosfato (PBS, Invitrogen life Technologies, Carlsbad, CA). Se adquirió elastina de ligamento de cuello bobino soluble con tinte BODIPY FL de Molecular Probes, Inc. (Eugene, OR), de tal manera que la fluorescencia se inactivó en el conjugado, y podría activarse tras digestión con elastasa. Se incubaron elastasa de leucocitos humanos (0,0625 U/ml), sustrato de elastina (25 µg/ml) y concentraciones crecientes de material de prueba durante dos horas a 37° C. La fluorescencia se midió a excitación a 490 nm y emisión a 520 nm usando un lector de placas fluorescentes Gemini de Molecular Devices (Sunnyvale, CA). Se sustrajo de cada medición la fluorescencia de fondo del sustrato solamente. El extracto de *Paulownia tomentosa* (E3) se preparó en DMSO a una concentración de stock de 10 mg/ml y se diluyó en serie. El extracto de *Paulownia tomentosa* inhibió la actividad de HLE de una manera dependiente de la dosis como se muestra en la Tabla 7.

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%

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

Ejemplo 11

Inhibición de inducción de MMP inducida por UV

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

Para evaluar la capacidad de los extractos de *Paulownia tomentosa* de inhibir las MMP inducidas por UV, se adquirieron equivalentes epidérmicos (EPI 200 HCF), epidermis multicapa y diferenciada consistente de queratinocitos epidérmicos humanos normales, de MatTek (Ashland, MA). Tras la recepción, los equivalentes epidérmicos se incubaron durante 24 horas a 37° C en medio de mantenimiento sin hidrocortisona. Los equivalentes se trataron tópicamente (2mg/cm²) con extracto de *Paulownia tomentosa* (E3) en 70% de etanol/30% de propilenglicol 2 horas antes de la exposición a luz ultravioleta solar (simulador solar 1000W-Oriel con filtro 1-mm Schott WG 320, dosis de UV aplicada: 70 kJ/m² como se mide a 360 nm). Los equivalentes se incubaron durante 48 horas a 37° C con medio de mantenimiento y después se analizaron los sobrenadantes para MMP-1 y -9 usando kits comercialmente disponibles (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 duplicados.

Tabla 8

Tratamiento (Dosis, como % p/v)	Media de Liberación de MMP-1 (ng/ml)	Porcentaje de Inhibición de Producción de MMP-1
UV + Vehículo (70:30 Etanol: Propilenglicol)	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)	Porcentaje de Inhibición de Producción de MMP-1
UV + Vehículo (70:30 Etanol: Propilenglicol)	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 del extracto de *Paulownia tomentosa* fue capaz de reducir significativamente la liberación estimulada por UV de MMP-1 y -9. Por lo tanto, debería esperarse que cuando se aplican a la piel, los extractos de *Paulownia tomentosa* proporcionen protección contra la inducción de MMP-1 y -9 tras la irradiación solar.

Ejemplo 12

Inhibición de la inducción de MMP inducida por TNF- α

Para evaluar la capacidad del extracto de *Paulownia tomentosa* (E3) de inhibir las MMP inducidas por TNF- α , se adquirieron equivalentes epidérmicos (EPI 200 HCF), epidermis multicapa y diferenciada consistente de queratinocitos epidérmicos humanos normales, de MatTek (Ashland, MA). Tras la recepción, los equivalentes epidérmicos se incubaron durante 24 horas a 37° C en medio de mantenimiento sin hidrocortisona. Los equivalentes se trataron tópicamente (2mg/cm²) con extracto de *Paulownia tomentosa* (E3) en 70% de etanol/30% de propilenglicol 2 horas antes del tratamiento con TNF- α (100 ng/ml). Los equivalentes se incubaron durante 48 horas a 37° C con medio de mantenimiento y después se analizaron los sobrenadantes para MMP-1 y -9 usando kits comercialmente disponibles (R&D Systems, Minneapolis, MN)

Tabla 10

Tratamiento (Dosis, como % p/v)	Media de Liberación de MMP-1 (ng/ml)	Porcentaje de Inhibición de Producción de MMP-1
No tratado	4848.4	-
Inducida por TNF- α	7867.2	0%
TNF- α + <i>Paulownia tomentosa</i> 1%	7225.2	0.8%
TNF- α + <i>Paulownia tomentosa</i> 5%	5370.6	31.7%

Tabla 11

Tratamiento (Dosis, como % p/v)	Media de Liberación de MMP-9 (ng/ml)	Porcentaje de Inhibición de Producción de MMP-9
No tratado	13217.6	-
Inducida por TNF- α	42958.6	0%
TNF- α + <i>Paulownia tomentosa</i> 1%	35145.3	18.2%
TNF- α + <i>Paulownia tomentosa</i> 5%	16101.1	62.5%

En base al ejemplo la aplicación tópica del extracto de *Paulownia tomentosa* fue capaz de reducir significativamente la liberación estimulada por TNF- α de MMP-1 y -9. Por lo tanto, debería esperarse que cuando se aplican a la piel, los extractos de *Paulownia tomentosa* proporcionen protección contra la inducción de MMP-1 y -9.

Ejemplo 13

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

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

5

Tabla 12

Compuesto/Extracto	Concentraciones Respectivas de Activos (en base a activo)	Actividad del Promotor de Tropoelastina Normalizada (RLU)	Porcentaje de cambio sobre los controles respectivos	Proporción del Inhibidor de NFκB: 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%	
Vehículo de control (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% + 0.005%	3.64	62%	1:1

10

15

20

25

30

35

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

40

Un efecto sinérgico similar se observó cuando la concentración de *Tanacetum parthenium* se elevó del 0,002% al 0,005%. La *Tanacetum parthenium* a la concentración más alta también mostro un cambio porcentual en la promoción de tropoelastina sobre el control del 2%, mientras que la combinación de *Paulownia tomentosa* y *Tanacetum parthenium* logró un cambio porcentual en la promoción de tropoelastina sobre el vehículo de control del 62%.

45

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.

50

Ejemplo 14 (no reivindicado)

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

55

60

65

Tabla 13

Número de Serie	Nombre Comercial del Ingrediente	Nombre CTFA/INCI	Porcentaje en la Formulación (p/p)
1	AGUA PURIFICADA	AGUA	59.69
2	Ultrez 10	Carbomer	0.60
3	VERSENE NA	EDTA Disódico	0.20
4	Brij 72	Steareth-2	0.50
5	Brij 721	Steareth-21	1.00
6	Finsolv TN	Alquil Benzoato C12-15	2.00
7	Aceite Neutro Miglyol 812	Triglicerido Caprilico/Caprico	2.50
8	Emery 917	Glicerina	3.00
9	PENRECO SNOW WHITE	Petrolato	0.50
10	Dimeticona	Fluido de Silicona Dow Corning Q7-9120 (20 cst)	2.00
11	Phenonip XB	Metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, fenoxietanol	1.00
12	Transcutol CG	EtoxiDicicol	5.00
13	1.0% de Ácido Cítrico	Ácido Cítrico	0.01
14	Extracto de Árbol Princesa	Extracto de Paulownia imperialis	2.00
15	Butilenglicol	Butilenglicol	20.00
16	PELLETS DE HIDROXIDO DE SODIO (7680-88) NF FCC Pellets	Hidróxido de Sodio	según sea necesario
		Total	100.00

La composición anterior se preparó como sigue: El agua purificada se añadió a un tanque principal a una temperatura de 20-40° C con agitación suave. Se añadió entonces el Versene NA (EDTA disódico) al tanque principal. Se detuvo la agitación en el tanque y se añadió Ultrez 10 (Carbomer) recubriendo uniformemente la parte superior de la mezcla de agua. Se permitió que la mezcla se mojara y se comenzó la agitación y el calentamiento. Se calentó la mezcla y se mantuvo a 55-60° C, y se mezcló adicionalmente durante 15 minutos o hasta que se volvió homogénea.

Se preparó una fase de aceite añadiendo Finsolv Tn (alquil benzoato C12-15) a un contenedor de fase adecuado, limpio con agitación y calentamiento para alcanzar 55-60° C. Después de que se alcanzase dicha temperatura se añadieron Brij 72 & 721 (Steareth-2, -21 resp.), Miglyol (Triglicérido Caprílico/Cáprico), Emery 917 (glicerina), and Penreco snow white (Petrolato) y se mezclaron a 55-60° C hasta la adición al tanque principal.

La fase de aceite se añadió al tanque principal con agitación aumentada y se detuvo el calentamiento. La mezcla resultante se mezcló a velocidad alta durante 10-20 minutos. A 50° C o menos se añadió la Dimeticona (Fluido de Silicona Dow Corning). La mezcla del lote se enfrió entonces a 40° C y se añadió Phenonip XB (mezcla conservante). La mezcla se mezcló adicionalmente durante 10 minutos o hasta que se volvió uniforme. Se añadió rápidamente hidróxido de sodio (pH objetivo = 5.4) con mezclado adicional durante 10 minutos a hasta que se alcanzó un pH uniforme.

Se hizo una premezcla de activos añadiendo Transcutol Cg, Butilenglicol, ácido Cítrico y extracto de Árbol de Princesa a un vaso de precipitado separado y se mezcló hasta que estuvo bien uniforme.

La formulación final se hizo añadiendo la premezcla de activos a la fase principal del tanque principal, y mezclando durante 10-20 minutos adicionales para disolver completamente o hasta que era uniforme. Los volúmenes finales se hicieron con agua, la formulación mezclada durante 10 minutos, y se registró el pH.

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

Ejemplo 15 (no reivindicado)

10 Se preparó la siguiente composición para el cuidado de la piel 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	EDTA Disódico	0.15
3	Copolímero de Acriloildimetiltaurato de amonio/VP	0.30
4	Clorfenesina C	0.20
5	Butilenglicol	6.00
6	Cetearil Olivato/Sorbitan Olivato	0.50
7	Ácido Esteárico	0.50
8	Etilhexilglicerina	1.00
9	Ciclopentasiloxina & Ciclohexasiloxano	5.00
10	Ciclopentasiloxano & Copolímero reticulado de Dimeticona	3.00
11	Dimeticonol & Dimeticona	2.00
12	Hidróxido de Sodio	2.40
13	Poliacrilato 13 & Poliisobuteno & 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 Paulownia imperialis (Arbol Princesa)	2.00
	Total	100.00

La composición anterior se preparó como sigue: El agua purificada se añadió a un tanque principal seguido por la adición de EDTA disódico y se mezcló hasta que se disolvió el EDTA. Se espolvoreó el Copolímero de Acriloildimetiltaurato de amonio/VP y la mezcla resultante se calentó a 70-75° C. después de que se logró la temperatura establecida, se añadieron Cetearil Olivato/Sorbitan Olivato y Ácido Esteárico mientras se agitaba la mezcla durante 5 minutos a la temperatura establecida.

Se preparó una premezcla de activos disolviendo extracto de árbol princesa en butilenglicol a 40-50° C en un contenedor separado. Se añadieron Poliactrilato 13 y Poliisobuteno y Polisorbato 20 a la mezcla de Árbol princesa y después se mezcló hasta que se volvió uniforme. La temperatura se bajó a 35-40° C y se apartó hasta que estuvo

lista para añadirla al tanque principal.

Se preparó una premezcla de Clorofenesina añadiendo Clorofehesina a butilenos glicol en un contenedor separado y se calentó a 35° C, seguido por la adición de Metilisotiazolinona. La mezcla resultante se calentó a 50-55° C y la temperatura se mantuvo hasta que estuvo lista para mezclarla en el tanque principal.

Se preparó una fase de aceite en un contenedor separado añadiendo Ciclopentasiloxano y Copolímero reticulado de Dimeticona a Ciclopentasiloxano y Ciclohexasiloxano mientras se mezclaba y se calentó a 50-60° C hasta que se volvió uniforme. Después se añadió Etilhexilglicerina y se mezcló hasta que se volvió uniforme, seguido por la adición de Ácido Esteárico con la temperatura mantenida entre 55-60° C.

La fase de aceite se añadió entonces 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 que se volvió uniforme, después de lo cual se detuvo el calentamiento. El pH principal se ajustó a entre 5.0-5.5 con hidróxido de sodio. La fase de Clorofenesina se añadió lentamente a 50-55° C mientras se mantenía la agitación. La mezcla se enfrió a 35-40° C y se añadieron la fragancia, Rojo FD&C y Amarillo D&C y se mezclaron bien mientras se mantenía la temperatura.

La formulación final se logro añadiendo la premezcla de activos al tanque principal con mezclado suave. La mezcla se mezcló durante 10-20 adicionales hasta que se volvió uniforme. Los volúmenes finales se hicieron con agua, la formulación se mezcló durante 10 minutos, y se registró el pH.

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

Ejemplo 16

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

Se obtuvo madera de *Paulownia elongata* de The Paulownia Barn, LLC; Swansea, SC 29160 como virutas o de Mount Hope Farms, Hagerstown, MD 21740 como madera recién cortada. Las muestras de madera de *Paulownia fortunei*, *Paulownia tomentosa*, y *Paulownia kawakamii* se obtuvieron de Mount Hope Farms como madera recién cortada. Se suspendieron diez gramos (10 g) de virutas de madera seca de cada madera de manera separada en contenedores de cristal, cada uno con 250 ml de etanol de grado reactivo y se mantuvieron a temperatura ambiente durante 72 horas con mezclado ocasional de los contenidos. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se secó a presión baja usando un evaporador rotatorio a 30 grados C. El extracto bruto seco se obtuvo a un rendimiento del 3-5%.

Tabla 15

Nombre de 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

El siguiente ejemplo ilustra las propiedades de aclaramiento de la piel de los extractos de especies de *Paulownia* E6-E9.

Los cuatro extractos se probaron a diferentes concentraciones de hasta el 2% (Datos mostrados en la Tabla 16) a través del Modelo de Equivalentes Epidérmicos de la Piel como una Prueba de Aclaramiento de la Piel (ΔL) como se describe anteriormente. El potencial de citotoxicidad se determinó por ensayo MTT para todos los extractos y se calculó como un % de reducción de la viabilidad celular en comparación con el control, donde una reducción ≥30% de la viabilidad celular constituye problemas de citotoxicidad significativos por los materiales de prueba. La cantidad de color púrpura producido es directamente proporcional al número de células viables. En este experimento, ninguno de los extractos a las concentraciones probadas mostró ningún problema de viabilidad celular significativo.

Tabla 16

Aclareamiento de la Piel de extractos de especies de Paulownia en Modelo de Piel 3D			
Código del Extracto	Conc. (%)	Grado de Luminosidad (ΔL)	valor de 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 Paulownin

El aislamiento del componente principal (Paulownin) del extracto de *Paulownia tomentosa* se logró con una combinación de pasos de fraccionamiento y preparación de HPLC. Se obtuvo una muestra de 170 mg con tiempos de retención idénticos y espectro UV que la de la señal principal a una pureza de >90%. Los estudios espectroscópicos confirmaron su identidad como de Paulownin.

Ejemplo 19

El paulownin se probó a diferentes concentraciones de hasta el 2% (Datos mostrados en la Tabla 17) a través del Modelo de Equivalentes Epidérmicos de la Piel como una Prueba de Aclareamiento de la Piel (ΔL) como se describe anteriormente. El potencial de citotoxicidad se determinó por ensayo MTT como se ha descrito anteriormente. El paulownin no mostró ninguna citotoxicidad significativa a la concentración probada.

Tabla 17

Código del Extracto	Conc. (%)	Grado de Luminosidad (ΔL)	valor de p*
Componente Principal (Paulownin)	0.5	0.69	0.099
	1	1.52	0.016
	2	2.79	0.009
* el valor de pe se calculó por la Prueba T referenciando los datos del artículo de prueba con el vehículo de control			

Ejemplo 20:

El siguiente ejemplo ilustra las propiedades de inhibición de NF- κ B para los Extractos de especies de Paulownia E6-E9.

El ensayo de inhibición de NF- κ B, descrito anteriormente, se realizó para los extractos E6-E9 y también para una muestra >90% pura de Paulownin. Su inhibición de NF- κ B se informa como valores de IC50 en las Tablas 18 y 19, respectivamente.

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

Código del Extracto	Inhibición de NF-κBn, IC50 (μg/ml)
E6	38
E7	<30
E8	130
E9	47

Tabla 19: El paulownin inhiben la inhibición de NF-κB

Código del Extracto	Inhibición de NF-κBn, IC50 (μg/ml)
Paulownin	148

Ejemplo 21

Preparación y prueba de una fracción enriquecida con paulownin

La fracción enriquecida con paulownin de extracto de madera de Kiri se preparó como sigue:

Se disolvió polvo de madera de Kiri (1 g) en metanol suficiente y se cargo a gel de sílice de fase inversa (2 g). Una secuencia de elución con agua (100%), mezcla de agua/metanol (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 Paulownin.

La fracción enriquecida con paulownin se probó a diferentes concentraciones de hasta el 0,5% (Datos mostrados en la Tabla 20 siguiente) a través del Modelo de Equivalentes Epidérmicos de la Piel como una Prueba de Aclaramiento de la Piel (ΔL) como se describe anteriormente. El potencial de citotoxicidad se determinó por ensayo MTT como se ha descrito anteriormente. La fracción enriquecida con paulownin no mostró ninguna citotoxicidad significativa a las concentraciones probadas.

Tabla 20: Aclaramiento de la Piel de la fracción enriquecida con Paulownia

Código del Extracto	Conc. (%)	Grado de Luminosidad (ΔL)	Desviación Estándar
Fracción enriquecida con Paulownin	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 mejorar un signo del envejecimiento que comprende aplicar a la piel una cantidad efectiva para mejorar un signo del envejecimiento de:
- (a) un extracto seleccionado del grupo consistente de 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, o
- 10 (b) paulownin.
2. El método de la reivindicación 1 realización (a) donde dicho extracto es un extracto polar.
3. El método de la reivindicación 2 donde dicho extracto polar se extrajo usando uno o más solventes que comprenden alcoholes C₁-C₈, glicoles alcoholes C₁-C₈ o una combinación de dos o más de los mismos, por ejemplo usando uno o más solventes que comprenden etanol, metanol, o combinaciones de los mismos.
- 15 4. El método de la reivindicación 2 donde dicho extracto se extrajo usando un solvente que tiene una constante dieléctrica de alrededor de 4 a alrededor de 60 a 20° C.
- 20 5. El método de la reivindicación 1 donde dicho extracto es un extracto no polar.
6. El método de la reivindicación 1 realización (a) donde dicho paso de aplicación comprende aplicar de más de cero a alrededor del 20%, por ejemplo de alrededor del 0,01% a alrededor del 5%, del extracto a la piel con necesidad de mejorar un signo del envejecimiento.
- 25 7. El método de la reivindicación 1 realización (1) o la 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 dicho paso de aplicación comprende aplicar una composición que comprende un extracto seleccionado del grupo consistente de 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, y un portador a la piel, dicha composición estando en la forma de una solución, suspensión, loción, crema, suero, gel, barra, espray, pomada, lavado líquido, barra de jabón, champú, acondicionador del cabello, pasta, espuma, polvo, mousse, crema de afeitar, hidrogel o producto formador de películas.
- 35 9. El método de la reivindicación 8 donde dicho paso de aplicación comprende transferir dicha composición de un sustrato a la piel, opcionalmente donde dicho sustrato comprende una toallita o máscara 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 dicho paso de aplicación comprende aplicar una composición que comprende de alrededor del 0,001% a alrededor del 10% de paulownin, por ejemplo de alrededor del 0,01% a alrededor del 1% de paulownin, y un portador a la piel, dicha composición estando en la forma de una solución, suspensión, loción, crema, suero, gel, barra, espray, pomada, lavado líquido, barra de jabón, champú, acondicionador del cabello, pasta, espuma, polvo, mousse, crema de afeitar, hidrogel o producto formador de películas.
- 50 12. El método de la reivindicación 1 realización (a) donde el paso 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 el paso de aplicación comprende aplicar una composición que comprende paulownin a la piel; dicha composición comprendiendo además un promotor de tropoelastina seleccionado opcionalmente del grupo consistente de extractos de zarzamora, extractos de cotinus, extractos de matricaria, extractos de *Phyllanthus niruri* y combinaciones de dos o más de los mismos.
- 55 13. El método de la reivindicación 1 realización (a) donde el paso 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 el paso de aplicación comprende aplicar una composición que comprende paulownin a la piel; dicha composición comprendiendo además un promotor de colágeno.
- 60 14. El método de la reivindicación 13 donde el promotor de colágeno es un promotor de colágeno no retinoide, opcionalmente seleccionado del grupo consistente de extractos de *Tanacetum parthenium*, extractos de *Centella asiatica*, extractos de *Siegesbeckia orientalis*; extractos de soja, y combinaciones de dos o más de los mismos.
- 65 15. El método de la reivindicación 13 donde el promotor de colágeno es un retinoide seleccionado opcionalmente del

grupo consistente de retinol, retinal, propionato de retinilo, linoleato de retinilo, palmitato de retinilo, y combinaciones de dos o más de los mismos.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65