

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 239**

51 Int. Cl.:

A61Q 19/00	(2006.01)
A61K 8/97	(2006.01)
A61K 36/18	(2006.01)
A61K 36/28	(2006.01)
A61P 17/10	(2006.01)
A61K 8/49	(2006.01)
A61Q 19/02	(2006.01)
A61Q 19/08	(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/US2011/048081**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.02.2012 WO2012024399**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.08.2011 E 11749666 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.12.2016 EP 2605750**

54 Título: **Composiciones que comprenden paulownina y / o extractos de paulownia para uso en tratamiento de inflamación**

30 Prioridad:

19.08.2010 US 859323
19.08.2010 US 859317
19.08.2010 US 859322

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.06.2017

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 2 620 239 T3

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

Composiciones que comprenden paulownina y / o extractos de Paulownia para uso en tratamiento de inflamación**Descripción**

5

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] La presente invención se refiere a composiciones que comprenden extractos de paulownina o de plantas que contienen paulownina, para su uso en un método para reducir la inflamación en la piel que presenta la inflamación debido a la exposición a los rayos solares, enrojecimiento, rosácea o acné, en el que la composición se aplica a dicha piel. Más específicamente, se refiere a composiciones que comprenden paulownina de cualquiera de una variedad de fuentes naturales o sintéticas y/o que comprenden extractos de ciertos ingredientes botánicos del género de *Paulownia* para su uso en un método para reducir la inflamación en la piel que presenta la inflamación debido a la exposición a los rayos del sol, enrojecimiento, rosácea o acné, en el que la composición se aplica a dicha piel.

15

DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA RELACIONADA

[0002] *Paulownia* es un género de plantas nativas de Asia, que se ha extendido gradualmente a Europa y los EE.UU. Las especies del género *Paulownia* generalmente se consideran árboles ornamentales con aplicaciones anchas y ecológicas para su madera. Por ejemplo, la madera de tales árboles es popular para hacer tableros acústicos de instrumentos de cuerda en Japón, China y Corea. También es popular entre los comerciantes de madera para su uso en la fabricación de 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.

20

[0003] En Japón, *Paulownia* se llama kiri, que se refiere específicamente a una especie, *Paulownia tomentosa*, también llamada "árbol de princesa." Otros nombres que se utilizan comúnmente son "árbol de la emperatriz", "Árbol de Foxglove", "Royal Paulownia", "Pao tong" (en China) y "Odong-Namoo" (en Corea). El nombre científico es "*Paulownia tomentosa*" con una serie de sinónimos reportados en la literatura diferentes, es decir, "*Paulownia imperialis*", "*Paulownia recurva*", y "*Bignonia tomentosa*". *Paulownia tomentosa* pertenece a la familia "paulowniaceae" o, a veces "Scrophulariaceae". El Departamento de Agricultura de los Estados Unidos de base de datos de la planta (plants.USDA.gov) identifica el árbol de princesa de un símbolo único "PATO2", con *Paulownia tomentosa* y *Paulownia imperialis* como nombres sinónimos.

30

[0004] El aceite de la flor de la *Paulownia tomentosa* está bien estudiado y se demostró ser más rico en aromas, en comparación con otras especies. Un número de bioactividades están asociadas con los extractos de varias partes de *Paulownia tomentosa*, por ejemplo, componentes contra el cáncer de extracto de la flor, la actividad antihelmíntica a partir de extracto no especificado, actividades antibacterianas de frutas y extractos de flores, la actividad antioxidante del extracto de flor, y propiedades anti-virales de la corteza del tallo. Extractos de hojas de *Paulownia tomentosa* se describen para el crecimiento del cabello y promueven propiedades de pelo.

35

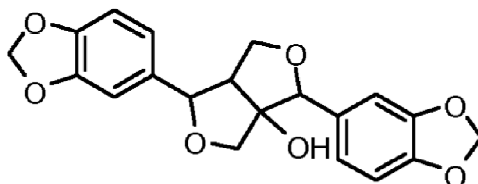
[0005] *Paulownia fortunei* también pertenece a la familia "paulowniaceae". La flor, hoja, piel, raíz y fruto de *Paulownia fortunei* son de valor médico y se presentan para su uso en el tratamiento de infecciones, inflamación y lesiones, en cremas anti-tumorales. La corteza se informa para su uso en el tratamiento de la enfermedad ortopédica, las hemorroides y el olor de los pies y el epicarpio de la fruta para la actividad antimicrobiana. Las hojas se informan para su uso en la disolución de la infección piogénica y la promoción del crecimiento del cabello.

40

[0006] Paulownina, también conocida como isopaulownina o neopaulownina, es un lignano aislado de las partes aéreas de varias plantas. La estructura química puede darse de la siguiente manera:

45

50



55

[0007] La presente invención se refiere al descubrimiento del solicitante que extractos de madera de paulownia, más concretamente, la madera de *Paulownia tomentosa*, *Paulownia fortunei*, *Paulownia elongata* y *Paulownia kawakamii*, son beneficiosos para su uso en composiciones sobre la piel. Dichos extractos también se describen en el sentido de presentar un aclaramiento significativo e inesperado de la piel y otras propiedades. La presente descripción también se refiere al descubrimiento del solicitante de que el compuesto de Paulownina exhibe un aclaramiento significativo e inesperado de la piel y otras propiedades.

60

65

RESUMEN DE LA INVENCION

5 **[0008]** La presente invención se dirige a una composición que comprende (a) un extracto seleccionado entre el grupo que consiste en extracto de madera *Paulownia tomentosa*, extracto de madera *Paulownia fortunei*, extracto de madera *Paulownia elongata*, extracto de madera *Paulownia kawakamii*, y combinaciones de dos o más de los mismos, donde dicho extracto contiene paulownina; o (b) paulownina, para uso en un método para reducir la inflamación en la piel que exhibe inflamación debido a la exposición a rayos solares, enrojecimiento, rosácea o acné, en el que la composición se aplica a dicha piel.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION.

15 **[0009]** Como se señaló anteriormente, los solicitantes han descubierto inesperadamente que paulownina, y/o extractos de la madera de *Paulownia tomentosa*, *Paulownia fortunei*, *Paulownia elongata* y *Paulownia kawakamii* contiene paulownina, se puede utilizar en las composiciones, preferiblemente composiciones para el cuidado de la piel, y para los métodos de reducción de la inflamación en la piel.

20 **[0010]** Tal como se utiliza aquí, el término "aclamar la piel" se refiere en general a un rayo, brillo, blanqueamiento, y/o igualación del tono de piel, color de la piel, y/o tonalidades de la piel, y/o para la reducción de palidez, y/o el aclaramiento y/o desvanecimiento de marcas hiperpigmentadas y/o lesiones incluyendo, pero sin limitarse 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 posinflamatoria, lentigos, efélidos, combinaciones de dos o más de los mismos y similares. "Aligerar la piel" también se refiere al aumento de la radiancia de la piel, el brillo, la translucidez y/o la luminiscencia y/o la obtención de un aspecto de piel más radiante, brillante, translúcido o luminoso o un tono de piel menos amarillo o pálido. "Aligerar la piel" también se refiere al aligeramiento e igualación del tono de la piel, aumentando el brillo de la piel y/o las manchas de la edad.

30 **[0011]** Tal como se utiliza aquí, el término "piel en necesidad de tratamiento de aclaramiento de la piel" se refiere generalmente a la piel que presenta una o más propiedades seleccionadas de entre el grupo que consiste en: la piel que tiene un valor de ángulo de tipología individual medido (ITA) por debajo de 41 como se determinó según la COLIPA GUIDELINE: GUIDELINE FOR THE COLORIMETRIC DETERMINATION OF SKIN COLOUR TYPING AND PREDICTION OF THE MINIMAL ERYTHEMAL DOSE (MED) WITHOUT UV EXPOSURE publicado en 2007, que se describe más adelante, piel oscurecida y/o piel pálida, incluida piel oscurecida por UV, piel con un tono desigual, o piel con una o más marcas hiperpigmentadas y/o lesiones incluyendo, pero sin limitarse 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 posinflamatoria, lentigos, efélidos, combinaciones de dos o más de los mismos y similares. En las directrices de COLIPA, el color de la piel se define como función del valor ITA como: piel muy ligera > 55; Piel ligera 41-55, Intermedio 28-41 y Piel bronceada <28. "Piel que necesita un aclaramiento de la piel" puede referirse a individuos con una piel que tiene un valor ITA menor de 41, tal como aproximadamente 40 o menos, aproximadamente 35 o menos, aproximadamente 30 o menos, o más preferiblemente aproximadamente 28 o menos. También se describen composiciones y métodos para su uso en piel que necesitan tratamiento de aclaramiento de la piel seleccionado entre la piel pálida y/o oscura. También se describen composiciones y métodos para uso en piel que necesitan tratamiento de aclaramiento de la piel seleccionado del grupo que consiste en manchas de edad, pecas, marcas dejadas después del acné y combinaciones de dos o más de las mismas.

50 **[0012]** Tal como se usa en este documento, "la piel en necesidad de mejorar los signos del envejecimiento" significa una piel que es, pero no se limita a ser, flácida, floja, áspera, arrugada, afinada, 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 las agresiones externas en la piel.

55 **[0013]** Tal como se usa en este documento, "la mejora de la firmeza de la piel" significa la potenciación de la firmeza o elasticidad de la piel, evitando la pérdida de firmeza o elasticidad de la piel, o la prevención o el tratamiento de la piel flácida, floja y suelta. La firmeza o elasticidad de la piel se puede medir mediante el uso de un cutómetro. Véase el 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 el resultado de una serie de factores, incluyendo, pero sin limitarse a, el envejecimiento, el daño ambiental o el resultado de una aplicación de un cosmético a la piel.

60 **[0014]** Tal como se usa en este documento, "la mejora de la textura de la piel" significa el alisamiento de la superficie de la piel para eliminar granos o fisuras en la superficie de la piel.

65 **[0015]** Tal como se usa en este documento, "mejorar la apariencia de las arrugas en la piel" significa prevenir, retrasar, detener o revertir el proceso de formación de arrugas y líneas finas en la piel.

[0016] Como se usa en este documento, "tratamiento de las agresiones externas en la piel" significa la reducción o

prevención del daño de las agresiones externas en la piel. Ejemplos de agresiones externas incluyen, pero no se limitan a, daño a la piel por el uso de limpiadores (por ejemplo, limpiadores tópicos que contienen surfactantes), maquillaje, afeitado así como daños ambientales tales como de luz UV (p.ej. daños del sol de la luz del sol o daños de fuentes no naturales tales como lámparas UV y simuladores solares), el ozono, los gases de escape, la contaminación, el cloro y los compuestos que contienen cloro y el humo del cigarrillo. Los efectos de las agresiones externas sobre la piel incluyen, pero no se limitan a, daño oxidativo y/o nitrosante y modificaciones en lípidos, carbohidratos, péptidos, proteínas, ácidos nucleicos y vitaminas. Los efectos de las agresiones externas sobre la piel también incluyen, pero no se limitan a la pérdida de la viabilidad celular, pérdida o alteración de las funciones celulares y cambios en la expresión del gen y/o de la proteína.

[0017] Tal como se usa en este documento, "mejorar el tono de la piel" significa el alivio de la apariencia de la piel (por ejemplo, marcas pigmentadas de aclaramiento o lesiones, reduciendo palidez de la piel, y/o igualación del color de la piel).

[0018] Como se usa en este documento, "piel en necesidad de reducir la inflamación de la piel" significa una piel que presenta enrojecimiento o eritema, edema, o es reactiva o sensible a elementos externos. Los elementos externos incluyen, pero no se limitan a, rayos de sol (UV, visible, IR), microorganismos, contaminantes atmosféricos tales como ozono, contaminantes de escape, cloro y compuestos que generan cloro, humo de cigarrillo, temperatura fría, calor, jabones y detergentes, cosméticos, joyas. Los trastornos inflamatorios y afecciones relacionadas que pueden tratarse o prevenirse mediante el uso de las composiciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a lo siguiente: artritis, bronquitis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis, dermatitis seborreica, dermatitis de zumaque y veneno de roble, eccema, dermatitis alérgica, erupciones polimorfas de luz, dermatomas inflamatorios, foliculitis, alopecia, hiedra venenosa, picaduras de insectos, inflamación del acné, irritación inducida por factores extrínsecos incluyendo, pero sin limitarse a, productos químicos, traumatismos, contaminantes (tales como humo del cigarrillo) y exposición al sol, condiciones secundarias resultantes de la inflamación incluyendo pero no limitándose a xerosis, hiperqueratosis, prurito, hiperpigmentación post-inflamatoria, cicatrización y similares. Preferiblemente, los trastornos inflamatorios y afecciones relacionadas que pueden tratarse o prevenirse usando las composiciones de la invención son artritis, dermatosis inflamatoria, dermatitis de contacto, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, erupciones polimorfas de luz, irritación, incluyendo eritema inducido por factores extrínsecos, inflamación del acné, psoriasis, dermatitis seborreica, eccema, hiedra venenosa, roble venenoso, sumac venenoso, picaduras de insectos, foliculosis, alopecia y condiciones secundarias y similares. Específicamente, la invención se refiere a composiciones para uso en métodos para reducir la inflamación en piel que exhiben inflamación debido a exposición a rayos solares, enrojecimiento, rosácea o acné, en donde la composición se aplica a dicha piel.

[0019] Tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, todos los porcentajes de ingredientes en las composiciones son porcentajes en peso de ingrediente activo/sólido basado en el peso total de la composición.

[0020] Tal como se usa en este documento, una composición que es "esencialmente libre" de un ingrediente significa la composición que tiene alrededor de 2% o menos de ese ingrediente en peso basado en el peso total de la composición. Preferiblemente, una composición que está esencialmente libre de un ingrediente tiene aproximadamente 1% o menos, más preferiblemente aproximadamente 0,5% o menos, más preferiblemente aproximadamente 0,1% o menos, más preferiblemente aproximadamente 0,05 o menos, más preferiblemente aproximadamente 0,01% o menos en peso basado en el peso total de la composición del ingrediente. En ciertas realizaciones más preferidas, una composición que está esencialmente libre de un ingrediente está libre del ingrediente, es decir, no tiene nada de ese ingrediente en la composición.

[0021] Tal como se usa en este documento, "cosméticamente/dermatológicamente aceptable" significa que los ingredientes que describe el término son adecuados para uso en contacto con tejidos (por ejemplo, la piel o el pelo) sin toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica indebida, y similares.

[0022] Cualesquiera extractos adecuados de madera *Paulownia* que contiene paulownina, por ejemplo, la madera de *Paulownia tomentosa*, *Paulownia fortunei*, *Paulownia elongata* y/o *Paulownia kawakamii*, se pueden usar de acuerdo con la presente invención. En ciertas realizaciones preferidas, los extractos son extractos de la madera de *Paulownia fortunei*, *Paulownia elongata* y/o *Paulownia kawakamii*. En ciertas realizaciones particularmente preferidas, el extracto es un extracto de la madera de *Paulownia tomentosa*. En general, la madera de los árboles de *Paulownia* incluye la madera de tallo, ramas, o una combinación de ambos. Extractos adecuados de madera *Paulownia* se pueden derivar de astillas de madera, polvo de madera y/o pequeños esquejes, y similares.

[0023] Los extractos adecuados de madera *Paulownia* pueden obtenerse usando métodos convencionales incluyendo, pero no limitados a, la extracción directa de material de la madera por trituración, maceración, prensado, apretando, maceración, centrifugación, y/o procesos, tales como la filtración en frío, agitación/destilación, extracción asistida por microondas, ultrasonidos, extracción de gas de CO₂ comprimido supercrítico/sub-crítico con o sin modificadores polares, extracción con disolventes a presión, acelera la extracción con disolventes, extracción con agua caliente a presión normal o, surfactante asistido a presión de extracción de agua caliente, la extracción de petróleo, extracción de membrana, extracción de Soxhlet, destilación/extracción de dedos de oro y/o procedimientos

descritos, por ejemplo, en la Patente de EE.UU. 7442391, 7473435 y 7537791 de Botanical Technologies, LLC, y similares, o por otros métodos tales como extracción con disolvente, y similares. Los extractos pueden ser, o pueden estar hechos de una fracción de los materiales, o una combinación de una o más fracciones de materiales, extraídos de la madera *Paulownia* a través de cualquier método tal como se describe en el presente documento. Puede usarse cualquiera de una variedad de disolventes que incluyen disolventes polares, disolventes no polares o combinaciones de dos o más de los mismos en procedimientos que comprenden la extracción con disolvente. Los disolventes polares adecuados incluyen disolventes inorgánicos polares tales como agua y disolventes similares, orgánicos polares tales como alcoholes y ácidos orgánicos correspondientes, por ejemplo alcoholes C₁-C₈ incluyendo metanol, etanol, propanol, butanol, y similares y ácidos orgánicos, incluyendo ácido acético, ácido fórmico, ácido propanoico, y similares, polioles y glicoles, incluyendo polioles/glicoles C₁-C₈ y similares, y combinaciones de dos o más de los mismos disolventes no polares adecuados incluyen disolventes orgánicos no polares, tales como alcanos, incluyendo alcanos C₁-C₈, cicloalcanos, incluyendo alcanos C₁-C₈, éteres de alquilo, incluyendo éteres de alquilo C₁-C₈, éteres de petróleo, cetonas, incluyendo cetonas C₁-C₈, cloruro de metileno, acetato de etilo, xileno, tolueno, cloroformo, aceite vegetal, aceite mineral y similares. En otra forma de realización de extracción pueden obtenerse por los disolventes no polares descritos anteriormente o extracción de fluido supercrítico con o sin un modificador polar, tal 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 por pulverización de la madera y extracción utilizando un disolvente polar que tiene un valor constante dieléctrico entre 1 y 100 a 20°C, preferiblemente una constante dieléctrica de un valor entre 4 y 60 a 20°C, más preferiblemente una constante dieléctrica de un valor entre 4 y 50 a 20°C, e incluso más preferiblemente una constante dieléctrica de un valor entre 4 y 40 a 20°C. Ejemplos de disolventes polares preferidos incluyen átomos de alcoholes C₁-C₈, polioles/glicoles C₁-C₈, ácidos orgánicos C₁-C₈, agua y combinaciones de dos o más de ellos tiene un valor de constante dieléctrica de entre 1 y 100, preferiblemente entre 4 y 60 y más preferiblemente entre 5 y 40 a 20°C, incluyendo, pero no limitándose a, aquellos disolventes y combinaciones de disolventes que tienen el valor de constante dieléctrica deseado como se describe 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, átomos de glicoles C₁-C₈, y combinaciones de dos o más de los mismos. En ciertas realizaciones más preferidas, el extracto es extraído por medio de uno o más alcoholes C₁-C₄, átomos de polioles C₁-C₄, y/o glicoles C₁-C₄. En ciertas realizaciones más preferidas, el extracto se prepara usando un disolvente que comprende metanol, etanol, o una combinación de los mismos con o sin presencia de agua. En una realización más preferida, el extracto se prepara usando alcohol desnaturalizado de grado alcohólico o de grado reactivo y secado en polvo de madera Kiri agitándose a temperatura ambiente durante 3 días. En ciertas realizaciones preferidas, el extracto puede refinarse adicionalmente mediante tratamiento con carbón vegetal (también denominado carbón activo).

[0024] En ciertas realizaciones, el extracto de madera de *Paulownia* puede prepararse para ser esencialmente libre de ciertos materiales. En una realización, el extracto está esencialmente libre de ácido ursólico, beta-sitosterol, o ambos.

[0025] En ciertas realizaciones, la composición puede incluir, además, extractos de otras partes de un árbol *Paulownia* por ejemplo, una o más de las cortezas, hojas, raíces, frutos, semillas, o flores. En otras realizaciones, la composición está esencialmente libre de extractos de otras partes no madereras del árbol *Paulownia*.

[0026] En ciertas realizaciones, la composición puede comprender extractos de cultivos de células de plantas del género *Paulownia*, tal como *Paulownia tomentosa*, *Paulownia fortunei*, *Paulownia elongata*, y/o *Paulownia kawakamii*.

[0027] Las cantidades adecuadas de extracto de madera *Paulownia* se pueden usar en las composiciones de la presente invención. Preferiblemente, las composiciones comprenden una cantidad segura y eficaz de extracto de madera *Paulownia*. Tal como se utiliza en la presente memoria, una "cantidad segura y eficaz" significa una cantidad del extracto o de la composición suficiente para inducir el efecto deseado, pero suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves, incluyendo citotoxicidad y similares. Como se usa en este documento, una "cantidad efectiva de aclaramiento de la piel" significa una cantidad de extracto que es eficaz para conseguir un valor ΔL que es mayor que cero en el Modelo de Equivalentes de Piel Epidérmica como un Prueba para el Aclaramiento de la piel (ΔL) como se describe a continuación. Una cantidad eficaz de aclaramiento de la piel puede ser una cantidad eficaz para conseguir un valor ΔL de aproximadamente 1 o mayor.

[0028] Tal como se usa en el presente documento, una "cantidad eficaz para mejorar una señal de envejecimiento" significa una cantidad que proporciona un porcentaje de inhibición de producción de MMP-1 o MMP-9, medido de acuerdo con la inhibición de procedimiento de inducción de MMP inducida por UV de Ejemplo 11 a continuación, que es mayor que cero. La cantidad eficaz para mejorar un signo de envejecimiento puede ser una cantidad que proporcione 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 a continuación, que es aproximadamente 10 % o mayor.

[0029] Para formas de realización de la presente invención se refiere a usos de las composiciones para reducir la

inflamación, una "cantidad eficaz para la reducción de 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 anti-inflamatorios sobre la liberación de mediadores proinflamatorios inducidos por UV en el procedimiento de epidermis reconstituido para la IL-8 del ejemplo 7 a continuación, que es mayor que cero. En ciertas realizaciones preferidas, la cantidad eficaz para mejorar un signo de envejecimiento es una cantidad que proporciona un porcentaje de inhibición de la inflamación de la piel (IL-8), medida de acuerdo con los efectos antiinflamatorios en la liberación de mediadores pro-inflamatorios inducidos por UV en el procedimiento de la epidermis reconstituida para la IL-8 del ejemplo 7 a continuación, que es aproximadamente 10% o mayor.

[0030] En ciertas realizaciones preferidas, las composiciones comprenden de mayor que cero a extracto de madera *Paulownia* de aproximadamente 20%. En ciertas otras realizaciones preferidas, las composiciones comprenden de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 20%, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10%, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5%, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5%, o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2% de extracto de madera *Paulownia*. En ciertas otras realizaciones preferidas, las composiciones comprenden de mayor que cero a aproximadamente 1%, de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 1%, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1%, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1% de extracto de madera *Paulownia*. En ciertas otras realizaciones preferidas, las composiciones comprenden de aproximadamente 1 a aproximadamente 5%, preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 5% de extracto de madera *Paulownia*.

[0031] Cualquier vehículo adecuado se puede usar en las composiciones de la presente invención. Preferentemente, para una composición para el cuidado de la piel, el portador es un vehículo cosméticamente aceptable. Como se reconocerá por los expertos en la técnica, los vehículos cosméticamente aceptables comprenden vehículos 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, y similares. Una cantidad segura y eficaz de vehículo es de aproximadamente 50% a aproximadamente 99,999%, preferiblemente de aproximadamente 80% a aproximadamente 99,9%, más preferiblemente de aproximadamente 99,9% a aproximadamente 95%, más preferiblemente de aproximadamente 99,8% a aproximadamente 98% de la composición. El portador puede estar en una amplia variedad de formas. Por ejemplo, son útiles los vehículos de emulsión, incluyendo, pero sin limitación, emulsiones de aceite en agua, agua en aceite, agua en aceite en agua y aceite en agua en silicona. Estas emulsiones pueden cubrir una amplia gama de viscosidades, por ejemplo, de aproximadamente 100 cps a aproximadamente 200.000 cps. Ejemplos de vehículos adecuados cosméticamente aceptables incluyen disolventes y materiales cosméticamente aceptables para soluciones cosméticas, suspensiones, lociones, cremas, sueros, esencias, geles, tóneres, barras, aerosoles, ungüentos, lavados líquidos y barras de jabón, champús, acondicionadores para el cabello, pastas, espumas, mousses, polvos, cremas de afeitar, toallitas, parches, tiras, parches alimentados, parches de microaguja, vendajes, hidrogeles, productos formadores de lámina, máscaras faciales y de piel, maquillaje, gotas líquidas y similares. Estos tipos de productos pueden contener varios tipos de portadores cosméticamente aceptables incluyendo, pero sin limitarse a, soluciones, suspensiones, emulsiones tales como microemulsiones y nanoemulsiones, geles, sólidos, liposomas, otras tecnologías de encapsulación y similares. Los siguientes son ejemplos no limitativos de tales portadores. Otros portadores pueden formularse por los expertos en la técnica.

[0032] En una realización, el vehículo contiene agua. En una realización adicional, el vehículo puede contener también uno o más disolventes acuosos u orgánicos. Ejemplos de disolventes orgánicos incluyen, pero no se limitan a: isosorbida de dimetilo; miristato de isopropilo; tensioactivos de naturaleza catiónica, aniónica y no iónica; aceites vegetales; aceites minerales; ceras; gomas; agentes gelificantes sintéticos y naturales; alcanoles; glicoles; y polioles. Ejemplos de glicoles incluyen glicerina, propilenglicol, butilenglicol, pentalenglicol, hexilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, caprilglicol, glicerol, butanodiol y hexanotriol y copolímeros o mezclas de los mismos. Ejemplos de alcanoles incluyen, pero no se limitan a, aquellos que tienen de aproximadamente 2 átomos de carbono a aproximadamente 12 átomos de carbono (por ejemplo, de aproximadamente 2 átomos de carbono a aproximadamente 4 átomos de carbono), tales como isopropanol y etanol. Ejemplos de polioles incluyen, pero no se limitan a, aquellos que tienen de aproximadamente 2 átomos de carbono a aproximadamente 15 átomos de carbono (por ejemplo, de aproximadamente 2 átomos de carbono a aproximadamente 10 átomos de carbono) tales como propilenglicol. Los disolventes orgánicos pueden estar presentes en el vehículo en una cantidad, basada en el peso total del portador, de aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 99,99 por ciento (por ejemplo, de aproximadamente 20 por ciento a aproximadamente 50 por ciento). El agua puede estar presente en el vehículo (antes del uso) en una cantidad, basada en el peso total del soporte, de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 95 por ciento (por ejemplo, de aproximadamente 50 por ciento a aproximadamente 90 por ciento). Las soluciones pueden contener cualquier cantidad adecuada de disolvente, incluyendo de aproximadamente 40 a aproximadamente 99,99%. Ciertas soluciones preferidas contienen de aproximadamente 50 a aproximadamente 99,9%, de aproximadamente 60 a aproximadamente 99%, de aproximadamente 70 a aproximadamente 99%, de aproximadamente 80 a aproximadamente 99%, o de aproximadamente 90 a 99%.

[0033] Una loción puede hacerse a partir de una solución de este tipo. Las lociones contienen típicamente al menos un emoliente además de un disolvente. Las lociones pueden comprender de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 20% (por ejemplo, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 10%) de un emoliente y

de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% (por ejemplo, de aproximadamente 60% a aproximadamente 80% de agua.

5 **[0034]** Otro tipo de producto que puede formularse a partir de una solución es una crema. Una crema contiene típicamente de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% (por ejemplo, de aproximadamente 10% a aproximadamente 20%) de un emoliente y de aproximadamente 45% a aproximadamente 85% (por ejemplo, de aproximadamente 50% a aproximadamente 75%) de agua.

10 **[0035]** Sin embargo, otro tipo de producto que puede formularse a partir de una solución es un ungüento. Un ungüento puede contener una base simple de aceites animales, vegetales o sintéticos o hidrocarburos semisólidos. Un ungüento puede contener de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% de un emoliente más de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2% de un agente espesante.

15 **[0036]** Las composiciones útiles en la presente invención también se pueden formular como emulsiones. Si el vehículo es una emulsión, de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% (por ejemplo, de aproximadamente 2% a aproximadamente 5%) del vehículo contiene un emulsionante. Los emulsionantes pueden ser no iónicos, aniónicos o catiónicos.

20 **[0037]** Las lociones y cremas pueden formularse como emulsiones. Típicamente, tales lociones contienen de 0,5% a 5% de un emulsionante, mientras que tales cremas contendrían típicamente de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% (por ejemplo, de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%) de un emoliente; de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% (por ejemplo, de 30% a aproximadamente 70%) de agua; y de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% (por ejemplo, de aproximadamente 2% a aproximadamente 5%) de un emulsionante.

25 **[0038]** Preparaciones para el cuidado de la piel de emulsión individuales, tales como lociones y cremas, del tipo aceite-en-agua y tipo agua-en-aceite son bien conocidos en la técnica y son útiles en la presente invención. Las composiciones en emulsión multifásicas, tales como el tipo agua-en-aceite-en-agua o el tipo aceite-en-agua-en-aceite, son también útiles en la presente invención. En general, tales emulsiones monofásicas o multifásicas contienen agua, emolientes y emulsionantes como ingredientes esenciales.

30 **[0039]** Las composiciones de esta invención también pueden formularse como un gel (por ejemplo, una solución acuosa, alcohol, alcohol/agua, o gel de aceite con un agente gelificante adecuado). Agentes gelificantes adecuados para geles acuosos y/o alcohólicos incluyen, pero no se limitan a, gomas naturales, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y acrilato y derivados de celulosa (por ejemplo, hidroximetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa). Agentes gelificantes adecuados para aceites (tales como aceite mineral) incluyen, pero no se limitan a, copolímero de butileno/etileno/estireno hidrogenado y copolímero de etileno/propileno/estireno hidrogenado. Tales geles contienen típicamente entre aproximadamente 0,1% y 5%, en peso, de tales agentes gelificantes.

35 **[0040]** Las composiciones de la presente invención también se pueden formular en una formulación sólida (por ejemplo, una barra basada en cera, composición de jabón en barra, polvo o bayeta). La composición de la presente invención también se puede combinar con un sustrato sólido, semisólido o disoluble (por ejemplo, un paño, máscara, almohadilla, guante o tira).

40 **[0041]** Las composiciones de la presente invención también se pueden formular en formulación utilizada para la cavidad oral, tales como pasta de dientes, gel, enjuague, solución, parches y similares. Las composiciones pueden formularse también para su uso en el ojo, tal como en soluciones, emulsiones, suspensiones usadas como gotas o lavados y similares, o formuladas para su uso en la mucosa vaginal tales como a través de geles, lociones, lubricantes y similares.

45 **[0042]** Las composiciones de la presente invención pueden comprender además cualquiera de una variedad de agentes cosméticamente activos adicionales. Ejemplos de agentes activos adicionales adecuados incluyen: agentes de aclaramiento adicionales de la piel, agentes oscurecedores, agentes de antienvjecimiento adicionales, promotores de tropoelastina, promotores de colágeno, agentes antiacné, agentes de control de brillo, agentes antimicrobianos tales como agentes anti-levaduras, fúngicos y antibacterianos, agentes antiinflamatorios, agentes antiparasitarios, analgésicos externos, filtros solares, fotoprotectores, antioxidantes, agentes queratolíticos, detergentes/tensioactivos, humectantes, nutrientes, vitaminas, potenciadores de energía, agentes anti-transpiración, astringentes, desodorantes, depiladores, agentes para aumentar el crecimiento del cabello, retardadores del crecimiento del cabello, agentes reafirmantes, estimuladores de la hidratación, estimuladores de la eficacia, agentes anti-callos, agentes para el acondicionamiento de la piel, agentes anticelulíticos, fluoruros, blanqueadores de dientes, agentes y agentes disolventes de la placa, agentes de control del olor tales como enmascaramiento del olor o agentes que cambian el pH, y similares. Ejemplos de diversos principios activos cosméticamente aceptables adecuados incluyen hidroxiácidos, peróxido de benzoilo, D-pantenol, filtros UV tales como, pero sin limitarse a, avobenzona (Parsol 1789), bisdisulizol disódico (Neo Heliopan AP), benzoato de hidroxibenzoilhexilo de dietilamino (Uvinul A Plus), ecamsule (Mexoryl SX), metilo de antranilato, 4-ácido aminobenzoico (PABA), cinoxato, triazona de etilhexilo (Uvinul T 150), homosalato, 4-alcanfor de metilbencilideno (Parsol 5000), octilmetoxicinamato (octinoxato),

salicilato de octilo (Octisalato), padimato O (Escalol 507), fenilbencimidazol sulfónico (Ensulizol), polisilicona-15 (Parsol SLX), salicilato de trolamina, bemotrizinol (Tinosorb S), benzofenonas 1-12, dioxibenzona, drometrizol trisiloxano (Mexoryl XL), iscotrizinol (Uvasorb HEB), octocrileno, oxibenzona (Eusolex 4360), sulisobenzona, bisoctriazol (Tinosorb M), dióxido de titanio, óxido de zinc, carotenoides, restos de radicales libres, trampas de espín, retinoides y precursores de retinoides tales como retinol, ácido retinoico y palmitato de retinilo, ceramidas, ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos esenciales, enzimas, inhibidores enzimáticos, minerales, hormonas tales como estrógenos, esteroides tales como hidrocortisona, dimetilaminoetanol, sales de cobre tales como cloruro de cobre, péptidos que contienen cobre tales como Cu: Gly-His-Lys, coenzima Q10, aminoácidos tales como prolina, vitaminas, ácido lactobiónico, acetilcoenzima A, niacina, riboflavina, tiamina, ribosa, electrones transportadores tales como NADH y FADH₂, proteínas de arroz y otros extractos botánicos tales como avena, aloe vera, santamaría, soja, extractos de hongos Shiitake, y derivados y mezclas de los mismos.

[0043] En ciertas realizaciones preferidas, las composiciones de la presente invención son composiciones para el cuidado de la piel que comprenden un extracto de madera *Paulownia* y al menos un agente activo de aclaramiento de la piel adicional. Ejemplos de agentes activos de aclaramiento de la piel adicionales adecuados incluyen, pero no se limitan a inhibidores de la tirosinasa, agentes de degradación de melanina, agentes inhibidores de transferencia de melanosoma, incluyendo antagonistas PAR-2, exfoliantes, protectores solares, retinoides, antioxidantes, ácido tranexámico, clorhidrato de éster cetílico de ácido tranexámico, agentes blanqueadores de la piel, ácido linoleico, ácido linoléico, ácido oleico, sal disódica de monofosfato de adenosina, extracto de Chamomilla, alantoína, opacificantes, talcos y sílices, sales de zinc, y similares, y otros agentes como se describe en Solano et al. *Pigment Cell Res.* 19 (550-571) y Ando et al. *Int J Mol Sci* 11 (2566-2575).

[0044] Los ejemplos de inhibidores de la tirosinasa adecuados incluyen, pero no se limitan a, la vitamina C y sus derivados, la vitamina E y sus derivados, ácido kójico, arbutina, resorcinoles, hidroquinona, flavonas por ejemplo, flavonoides de regaliz, extracto de raíz de regaliz, extracto de raíz de morera, extracto de raíz de dioscorea coposita, extracto de saxifraga y similares, ácido elágico, salicilatos y derivados, glucosamina y derivados, fullereno, hinokitiol, ácido dioico, glucosamina de acetilo, 5,5-dipropilo-bifenilo-2,2'-diol (Magnolignan), 4-(4-hidroxifenilo)-2-butanol (4-HPB), combinaciones de dos o más de los mismos, y similares. Ejemplos de derivados de la vitamina C incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico y sales, ácido ascórbico-2-glucósido, fosfato de ascorbilo de sodio, fosfato de magnesio de ascorbilo, y extracto natural enriquecido en vitamina C. Los ejemplos de derivados de la vitamina E incluyen, pero no se limitan a, alfa-tocoferol, beta, tocoferol, gamma-tocoferol, delta-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 la vitamina E. Ejemplos de derivados de resorcinol incluyen, pero no están limitados a, resorcinol, 4-resorcinoles sustituidos como 4-alkilresorcinoles, tales como 4-butiresorcinol (rucinol), 4-hexilresorcinol (Synovea HR, Sytheon), resorcinol de feniletilo (Symwhite, Symrise), 1-(2,4-dihidroxifenilo)-3-(2,4-dimetoxi-3-metilfenilo)-propano (nivitol, Unigen) y similares y extractos naturales enriquecidos en resorcinoles. Los ejemplos de salicilatos incluyen, pero no se limitan a salicilato de 4-metoxi de potasio, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, 4-ácido metoxisalicílico y sus sales. En ciertas realizaciones preferidas, los inhibidores de la tirosinasa incluyen un 4-resorcinol sustituido, un derivado de la vitamina C o un derivado de la vitamina E. En realizaciones más preferidas, el inhibidor de la tirosinasa comprende resorcinol de feniletilo, 4-resorcinol de hexilo, o ascorbilo-2-glucósido.

[0045] Ejemplos de agentes de degradación de melanina adecuados incluyen, pero no se limitan a, peróxidos y enzimas tales como peroxidasas y ligninasas. En ciertas realizaciones preferidas, los agentes de inhibición de melanina incluyen un peróxido o una ligninasa.

[0046] Ejemplos de agentes de inhibición de transferencia de melanosomas adecuados que incluyen antagonistas de PAR-2, tales como inhibidor de tripsina de soja o inhibidor de Bowman-Birk, vitamina B3 y derivados tales como niacinamida, la soja esencial, soja entera, extracto de soja. En ciertas realizaciones preferidas, los agentes inhibidores de transferencia de melanosoma incluye un extracto de soja o niacinamida.

[0047] Ejemplos de exfoliantes incluyen, pero no se limitan a, ácidos alfa-hidroxi, tal como ácido láctico, ácido glicólico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, o cualquier combinación de cualquiera de los anteriores, los ácidos beta-hidroxi tales como ácido salicílico, ácidos polihidroxi tales como el ácido lactobiónico y ácido glucónico, y exfoliación mecánica tal como la microdermoabrasión. En ciertas realizaciones preferidas, el exfoliante incluyen ácido glicólico o ácido salicílico.

[0048] Ejemplos de protectores solares incluyen, pero no se limitan a, avobenzona (Parsol 1789), bisdisulizol disódico (Neo Heliopan AP), benzoato de hexilo de hidroxibenzoil de dietilamino (Uvinul A Plus), ecamsule (Mexoryl SX), antranilato de metilo, 4-ácido aminobenzoico (PABA), cinoxato, triazona de etilhexilo (Uvinul T 150), homosalato, 4-alcanfor de metilbencilideno (Parsol 5000), metoxicinamato de octilo (Octinoxato), salicilato de octilo (Octisalato), padimato O (Escalol 507), ácido sulfónico de fenilbencimidazol (Ensulizole), polisilicona-15 (Parsol SLX), salicilato de trolamina, bemotrizinol (Tinosorb S), benzofenonas 1-12, dioxibenzona, trisiloxano de drometrizol (Mexoryl XL), iscotrizinol (UVASORB HEB), octocrileno, oxibenzona (Eusolex 4360), sulisobenzona, bisoctriazol (Tinosorb M), dióxido de titanio, óxido de zinc, y similares.

[0049] Los ejemplos de retinoides incluyen, pero no se limitan a, retinol (alcohol de Vitamina A), retinal (aldehído de vitamina A), acetato de retinilo, propionato de retinilo, linoleato de retinilo, ácido retinoico, palmitato de retinilo, la isotretinoína, el tazaroteno, el bexaroteno, adapaleno, combinaciones de dos o más de los mismos y similares. En ciertas realizaciones preferidas, el retinoide se selecciona del grupo que consiste en retinol, retinal, acetato de retinilo, propionato de retinilo, linoleato de retinilo, y combinaciones de dos o más de los mismos. En ciertas realizaciones más preferidas, el retinoide es retinol.

[0050] Los ejemplos de antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes solubles en agua tales como compuestos de sulfhidrilo y sus derivados (por ejemplo, metabisulfito de sodio y N-acetilo-cisteína, glutatión), ácido lipoico y ácido dihidrolipoico, estilbenoides como el resveratrol y derivados, lactoferrina, quelantes de hierro y cobre y ácido ascórbico y derivados del ácido ascórbico (por ejemplo, ascobilo-2-glucósido, palmitato de ascobilo y polipéptido de ascobilo). Antioxidantes solubles en aceite adecuados para uso en las composiciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a, hidroxitolueno butilado, retinoides (por ejemplo, retinol y palmitato de retinilo), tocoferoles (por ejemplo, acetato de tocoferol), tocotrienoles, y ubiquinona. Los extractos naturales que contienen antioxidantes adecuados para uso en las composiciones de esta invención, incluyen, pero no se limitan a, extractos que contienen flavonoides e isoflavonoides y sus derivados (por ejemplo, genisteína y diadzeína), extractos que contienen resveratrol y similares. Los ejemplos de dichos extractos naturales incluyen semilla de uva, té verde, té negro, té blanco, corteza de pino, matricaria, matricaria libre de partenolida, extractos de avena, extracto de mora, extracto de cotinus, extracto de soja, extracto de pomelo, extracto de germen de trigo, hesperedina, extracto de uva, extracto de portulaca, licocalcón, chalcona, 2,2'-dihidroxicalcona, 2'-hidroxi-2,3,5'-trimetoxicalcona, extracto de primula, propóleo, y similares.

[0051] El agente cosméticamente activo adicional puede estar presente en una composición en cualquier cantidad adecuada, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 20% en peso de la composición, por ejemplo, aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10%, tal como aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5%. En ciertas realizaciones preferidas, en una cantidad de 0,1% a 5% y en otras realizaciones preferidas de 1% a 2%.

[0052] En ciertas realizaciones preferidas, las composiciones de la presente invención son composiciones para el cuidado de la piel que comprenden un extracto de *Paulownia* madera y al menos un agente anti-inflamatorio adicional. Agentes antiinflamatorios adicionales adecuados activos incluyen, pero no se limitan a, compuestos que tienen una CI50 (concentración a la que un compuesto logra una inhibición del 50% de la inflamación) de menos de o igual a 100 µg/ml para la interleucina-2 en el ensayo antiinflamatorio se establece a continuación. En una realización preferida, la CI50 para los segundos compuestos anti-inflamatorios es menor que aproximadamente 70 µg/ml, más preferiblemente menos de aproximadamente 50 µg/ml, más preferiblemente menos de aproximadamente 40 µg/ml, más preferiblemente menos de aproximadamente 30 µg/ml.

[0053] El ENSAYO ANTI-INFLAMATORIO evalúa la capacidad de un agente para reducir la producción de citoquinas por los linfocitos humanos estimulados con el agente activador de fitohemaglutinina (PHA) de receptor de células T (TCR), y se realiza de la siguiente manera. Leucocitos humanos se recogen de un varón adulto sano a través de leucóféresis, y se ajustaron a una densidad de 1×10^6 células/mL en medio de crecimiento de linfocitos libre de suero (ExVivo-15, Biowhittaker, Walkersville, Md.). PBLs se estimularon con 10 µg/ml PHA en presencia o ausencia de muestras de ensayo siguiendo métodos publicados (Hamamoto Y., et al Exp Dermatol. 2: 231-235, 1993). Tras una incubación de 48 horas a 37°C con 5% de CO₂, el sobrenadante se retira y se evalúa el contenido de citoquinas utilizando el kit de detección de citoquinas multiplex disponibles comercialmente.

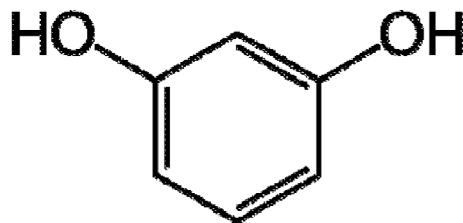
[0054] Ejemplos de agentes anti-inflamatorios adecuados incluyen resorcinoles sustituidos, (E)-3-(4-metilfenilsulfonilo)-2-propenonitrilo (tal como "Bay 11-7082," disponible comercialmente de Sigma-Aldrich de St. Louis, Missouri), tetrahidrocurcuminoides (tal como tetrahidrocurcuminóide CG, disponible de Sabinsa Corporation de Piscataway, NJ), extractos y materiales derivados de los siguientes:

- Extracto de corteza de felodendron amurense (PCE)
- Soja no desnaturalizada (glicina max)
- Matricaria (Tanacetum parthenium)
- Jengibre (Zingiber officinale)
- Ginko (ginko biloba)
- Madecassoside (ingrediente de extracto de centella asiatica)
- Cotinus (cotinus coggygria)
- Extracto de petasita (Petasites hybridus)
- Baya de Goji (Lycium barbarum)
- Extracto de cardo lechoso (Silybum marianum))
- Madreselva (Lonicera japonica)
- Basalm del Perú (Myroxylon pereirae)
- Salvia (Salvia officinalis)
- Extracto de arándano (Vaccinium oxycoccos)
- Aceite de amaranto (Amaranthus cruentus)

Granada (*Punica granatum*)
 Yerbe mate (Extracto de hoja de *Ilex paraguariensis*)
 Extracto de flor de lirio blanco (*Lilium candidum*)
 Extracto del bulbo de lirio blanco (*Lilium candidum*)
 5 Extracto de hoja de olivo (*Olea europaea*)
 Floretina (extracto de manzana)
 Harina de avena (*Avena Sativa*)
 Lifenol (Lúpulo: *Humulus lupulus*) Extracto
 10 Bugrane P (*Ononis spinosa*)
 Licocalcón (regaliz: extracto de ingrediente de glicirrhiza inflada)
 Symrelief (Bisabolol y el extracto de jengibre)
 Extracto de arroz

combinaciones de dos o más de los mismos, y similares.

15 **[0055]** El resorcinol es un compuesto de fenol dihidroxi (es decir, 1,3 dihidroxibenceno) que tiene por la siguiente estructura:



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

35 **[0056]** En realizaciones en las que el resorcinol sustituido se utiliza para anti-inflamación, es muy preferible que todos los sustituyentes del resorcinol sustituido sean libres de restos de fenilo ($-C_6H_5$ aromáticos). En ciertas realizaciones, todos los sustituyentes están libres de restos aromáticos (con o sin heteroátomos). En ciertas de dichas realizaciones, se prefiere que todos los sustituyentes del resorcinol sustituido son libres de funcionalidades de cetonas (carbonilos enlazados a otros dos átomos de carbono). En ciertas otras de tales realizaciones, todos los sustituyentes del resorcinol sustituido son libres de ambas funcionalidades de fenilo y funcionalidades de cetona. En 40 ciertas otras de tales realizaciones, el resorcinol sustituido comprende al menos un sustituyente que comprende 5 a 11 átomos de carbono, preferiblemente de 5 a 10 átomos de carbono, más preferiblemente de 5 a 9 átomos de carbono, lo más preferiblemente 5 a 8 átomos de carbono. En ciertas otras de tales realizaciones, al menos un sustituyente comprende un grupo de alquilo, tal como uno que tiene el número de átomos de carbono descritos anteriormente. El grupo de alquilo es preferiblemente insaturado.

45 **[0057]** En ciertas realizaciones, la posición 4 del resorcinol está sustituido, y, en ciertas realizaciones, está sustituido sólo la posición 4. En otra realización, la posición 4 está sustituida con un grupo de alquilo. En ciertas realizaciones preferidas, el resorcinol sustituido comprende un único sustituyente en la posición 4 que comprende un grupo de alquilo. En ciertas otras realizaciones preferidas, el resorcinol sustituido comprende un único sustituyente en la 50 posición 4 que consiste en un grupo de alquilo unido directamente al anillo de benceno.

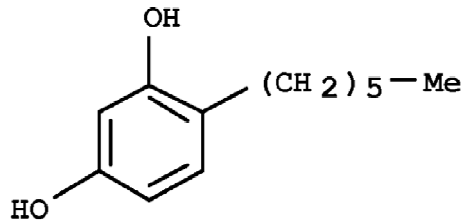
[0058] Resorcinolos sustituidos particularmente adecuados para los agentes anti-inflamatorios incluyen 4-resorcinol de hexilo y 4-octilresorcinol, particularmente 4-resorcinol de hexilo. Las estructuras de 4-hexilresorcinol y 4- 55 octilresorcinol se muestran a continuación:

55

60

65

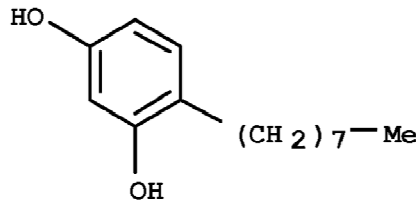
5



10

4-resorcinol de hecilo

15



20

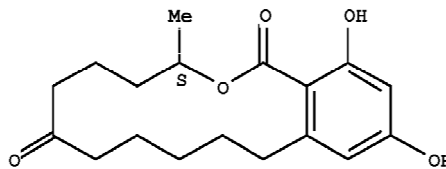
4-octilresorcinol

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

25

[0059] En ciertas realizaciones, el resorcinol sustituido comprende al menos dos sustituyentes en las 2, 4, 5, o 6 posiciones. Tales sustituyentes pueden estar opcionalmente unidos para formar un anillo, tal como un hidrocarburo alifático cíclico que comprende opcionalmente heteroátomos tales como azufre u oxígeno. Dicho sustituyente ligado puede comprender 5 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 8 a 10 átomos de carbono, y opcionalmente incluir 1 a 3 heteroátomos. Ejemplos de resorcinoles sustituidos adecuados que comprenden sustituyentes alifáticos cíclicos que unen las posiciones 2 y 3 incluyen zearalanona y β -Zearalanol:

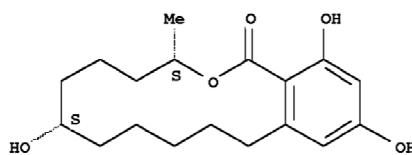
30



35

Zearalanona

40



45

β -Zearalanol

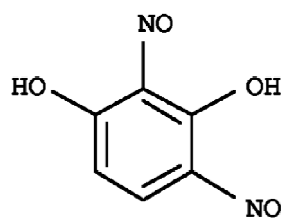
50

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

55

[0060] En ciertas otras realizaciones, el resorcinol sustituido comprende sustituyentes que contienen haluros y/o que contienen nitroso. Ejemplos adecuados que contienen -Cl o -N = O unido directamente al anillo de benceno. Estos sustituyentes pueden existir por ejemplo en posiciones 2 y 4, 2 y 6, o 4 y 6. Un ejemplo de un dihaluro de resorcinol-sustituido es 2,6 diclororesorcinol. Un ejemplo de un resorcinol sustituido por dinitroso es 2,4-dinitrososorcinol:

60



65

2,4-Dinitrososorcinol

2,6-Diclororesorcinol y 2,4-dinitro-resorcinol están disponibles a partir de la City Chemical LLC de West Haven, Connecticut.

[0061] Resorcinoles sustituidos se preparan por medios conocidos en la técnica, por ejemplo, utilizando las técnicas descritas en la Patente de Estados Unidos N° 4.337.370.

[0062] Los resorcinoles sustituidos pueden tener cualquier peso molecular adecuado. En ciertas realizaciones, el peso molecular del resorcinol sustituido oscila entre aproximadamente 175 y aproximadamente 300.

[0063] Por "extractos de matricaria," se entiende extractos de la planta "*Tanacetum parthenium*," tal como puede producirse de acuerdo con los datos indicados para la publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos N° 2007/0196523, titulado "PARTHENOLIDE FREE BIOACTIVE INGREDIENTS FROM FEVERFEW (TANACETUM PARTHENIUM) AND PROCESSES FOR THEIR PRODUCTION". Un extracto de matricaria particularmente adecuado está disponible comercialmente como aproximadamente el 20% de matricaria activa, de Integrated Botanical Technologies de Ossining, NY.

[0064] Las composiciones de la presente invención pueden incluir una cantidad cosméticamente eficaz de uno o más compuestos adicionales anti-inflamatorios. Las composiciones incluyen preferiblemente, sobre una base activa, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, más preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5%, del compuesto anti-inflamatorio adicional.

[0065] En las presentes composiciones, la relación de las concentraciones del extracto de madera de *Paulownia* para el compuesto antiinflamatorio adicional se puede variar. Por ejemplo, el extracto y el compuesto anti-inflamatorio pueden estar presentes en una concentración de relación en peso (que se determina dividiendo la concentración en peso de extracto seco por la concentración en peso del compuesto anti-inflamatorio adicional) de alrededor de 0,001 a aproximadamente 100, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10, más preferiblemente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2.

[0066] En ciertas realizaciones preferidas, las composiciones 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 mejorando los signos de envejecimiento. Los ejemplos de agentes adicionales adecuados que mejoran los signos del envejecimiento incluyen, pero no se limitan a, los promotores de la tropoelastina, promotores de colágeno, retinoides, ácido hialurónico, dimetilaminoetanol, N,N,N',N'-tetraquis (2-hidroxipropilo) etilendiamina, ácidos hydroxi alfa, polihidroxiácidos, y combinaciones de dos o más de los mismos.

[0067] "Promotor de tropoelastina", como se usa aquí, se refiere a una clase de compuestos que poseen la actividad biológica de la mejora de la producción de tropoelastina. Promotores de tropoelastina, de acuerdo con la presente invención, incluyen todos los compuestos naturales o sintéticos que son capaces de aumentar la producción de tropoelastina en el cuerpo humano.

[0068] Promotores de tropoelastina adecuados pueden ser determinados, por ejemplo, usando el ENSAYO DE PROMOTOR DE TROPOELASTINA. El ENSAYO DE PROMOTOR DE TROPOELASTINA se realiza de la siguiente manera. Se utilizan mioblastos cardiacos de rata H9c2 (que pueden ser adquiridos, por ejemplo, de ATCC de Manassas, VA). Los cultivos se mantuvieron en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, Calif.) suplementado con 10% de suero fetal bovino, glutamina de 2 mM, 100 unidades/ml de penicilina, y 50 µg/ml de estreptomycin (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA). Los cultivos de células se transfectaron transitoriamente con la construcción informadora de elastina promotor-luciferasa (Elp2.2, un fragmento promotor de elastina de 2,2 kb desde el nt -2267 a nt +2, que dirige el gen de luciferasa de luciérnaga, que puede obtenerse de Promega, Madison Wis.). El ADN se prepara por columnas Qiagen Maxi (Qiagen Valencia, CA). En todas las transfecciones, una construcción con el promotor de la quinasa de timidina y el gen indicador de luciferasa de Renilla (PRL-TK, Promega, Madison Wis.) Está incluido como un control interno. Típicamente, las células cultivadas en placas de 48 pocillos se transfectaron con 0,45 µg 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 de lisarse para ensayos de luciferasa, utilizando sistema reportero de luciferasa dual 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), seguido de la luciferasa de Renilla (control interno), utilizando luminómetro LMAX, de Molecular Devices (Sunnyvale, CA). La relación de estas dos actividades de luciferasa (RLU) se utiliza para evaluar la actividad del promotor de la tropoelastina. El promotor de tropoelastina tiene preferiblemente una actividad del promotor de la tropoelastina de al menos 1,1, preferiblemente al menos 1,25, más preferiblemente al menos 1,3, y más preferiblemente al menos 1,5, al menos una concentración en el intervalo de 0,5 microgramos/mililitro a 2,5 miligramos por mililitro (a los ingredientes activos), y preferiblemente al menos una concentración en el intervalo de 1,0 microgramos/mililitro a 2,5 miligramos por mililitro (a los ingredientes activos).

[0069] Ejemplos de Promotores de tropoelastina adecuados incluyen, pero no se limitan a, extractos de zarzamora, extractos de cotinus, extractos de matricaria, extractos de *Phyllanthus niruri* y complejos bimetálicos que tienen constituyentes de cobre y/o zinc. El complejo bimetálico que tiene constituyentes de cobre y/o zinc pueden ser, por ejemplo, citrato de cobre y zinc, oxalato de cobre y zinc, tartrato de cobre-zinc, malato de cobre y zinc, succinato de cobre y zinc, malonato de cobre y zinc, maleato de cobre-zinc, cobre aspartato de zinc, glutamato de cobre y zinc, glutarato de cobre y zinc, fumarato de cobre-zinc, glucarato de cobre-zinc, ácido poliacrílico cobre-zinc, adipato de cobre-zinc, pimelato de cobre y 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 la tropoelastina se selecciona a partir de extractos de mora, extractos de cotinus, extractos de matricaria, y combinaciones de los mismos. En una realización particularmente preferida, el promotor de tropoelastina se selecciona a partir de extractos de mora, extractos de matricaria, y combinaciones de los mismos.

[0070] Por "extracto de cotinus," se entiende un extracto de las hojas de "*cotinus coggygria*", tal como un extracto en agua del mismo, disponible en Bilkokoop de Sofía, Bulgaria.

[0071] Por "extracto de mora," se quiere decir una mezcla de compuestos aislados de la planta del género *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 a partir de una o más partes de la planta (por ejemplo, la totalidad de la planta, flor, semilla, raíz, rizoma, frutas y/o la hoja de la planta). En una realización preferida, el extracto de mora es un extracto de hojas de mora.

[0072] El proceso de extracción puede incluir por eliminación física de un trozo de dicha planta, y, por ejemplo, molerlo. Extracción adicional de compuestos adecuados también puede aislarse de la planta mediante el uso de procedimientos de extracción bien conocidos en la técnica (por ejemplo, el uso de disolventes orgánicos tales como alcoholes inferiores C1-C8, polioles de alquilo C1-C8, cetonas de alquilo C1-C8, éteres de alquilo C1-C8, ácido acético C1-C8, ésteres alquílicos y cloroformo, y/o disolventes inorgánicos tales como agua, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, y bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio).

[0073] Por ejemplo, un extracto de hojas de mora se puede preparar mediante una extracción con agua, alcoholes tales como etanol o combinación de los mismos como disolvente. Sin embargo, se prefiere un extracto producido con un solvente que incluye etanol y agua. Las hojas de mora se secan preferentemente antes de la extracción. También es preferible usar sólo las hojas de la planta de mora para la extracción y no también a otras partes de la planta tales como las de frutas (bayas) de la mora o de sus ramas y raíces. En una realización, el proceso de extracción para la producción de un extracto de hojas de mora comprende las siguientes etapas: a) adición de hojas de mora a un disolvente que contiene un alcohol seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, b) Extracción de las hojas de mora con el disolvente hasta 72 horas.

[0074] Los procedimientos detallados para la preparación de un extracto de hojas de mora adecuado se describen en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2008/0095719.

[0075] Un extracto de mora particularmente adecuado se produce mediante la extracción de las hojas de *Rubus fruticosus* con una mezcla de agua y etanol compuesto a una actividad de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, con una matriz de maltodextrina, disponible comercialmente de Symrise Inc. de Teterboro, NJ, y se vende bajo el nombre de "SymMatrix."

[0076] Los extractos de "*Phyllanthus niruri*" pueden cosecharse y se utiliza como la planta entera, o opcionalmente uno o más partes de la planta (por ejemplo, flor, semilla, raíz, rizoma, frutas y/o de la hoja de la planta) puede usarse. La planta *Phyllanthus niruri* o partes de la misma pueden finamente dividirse, por ejemplo por trituración o molienda, a un polvo. Una forma molida adecuada de *Phyllanthus niruri* está disponible comercialmente en Raintree Nutrition, Inc., de Carson City, Nevada. Preferiblemente, una fracción de bajo peso molecular de *Phyllanthus niruri* se utiliza, por ejemplo una fracción de *Phyllanthus niruri* sustancialmente libre de especies moleculares que tienen un peso molecular de más de aproximadamente 100.000 daltons. Preferiblemente, dicha fracción de bajo peso molecular es agua extraíble de la planta *Phyllanthus niruri*.

[0077] Las composiciones de la presente invención pueden incluir una cantidad cosméticamente eficaz de uno o más promotores de tropoelastina tales como los descritos anteriormente. Las composiciones incluyen preferiblemente, sobre una base activa, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% de los Promotores de tropoelastina, más preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% de los Promotores de tropoelastina, y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2% de los Promotores de tropoelastina.

[0078] "Promotor de colágeno", como se usa aquí, se refiere a compuestos que poseen la actividad biológica de la mejora de la producción de colágeno. "Promotores de colágeno no retinoides", de acuerdo con la presente invención, incluyen todos los compuestos naturales o sintéticos que no son los retinoides, o derivados de los retinoides, y son capaces de aumentar la producción de colágeno en el cuerpo humano.

[0079] Los promotores de colágeno adecuados pueden ser determinados, por ejemplo, usando el ENSAYO DE PROMOTOR COLÁGENO. El ENSAYO DE PROMOTOR COLÁGENO se realiza de la siguiente manera. Mioblastos cardiacos de rata H9c2, que puede adquirirse a partir de ATCC (Manassas, VA), se utilizan. Los cultivos se mantuvieron en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA) suplementado con 10% de suero fetal bovino, glutamina 2 mM, 100 unidades/ml de penicilina, y 50 µg/ml de estreptomocina (Invitrogen Life tecnologías, Carlsbad, CA). Los cultivos de células se transfectaron de forma transitoria con constructo indicador de promotor-luciferasa de colágeno 1A, impulsando el gen de luciferasa de luciérnaga, que puede obtenerse por ejemplo de PREMAS Biotech Pvt. Ltd (Haryana, India). En todas las transfecciones, una construcción con el promotor de la quinasa de timidina y el gen indicador de luciferasa de Renilla (PRL-TK, Promega, Madison, Wisconsin) se incluyó como un control interno. Las células cultivadas en placas de 48 pocillos se transfectaron con 0,45 µg 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 de lisarse para ensayos de luciferasa, utilizando sistema reportero Luciferasa dual de Promega (Madison, WI), siguiendo el protocolo del fabricante. La actividad de luciferasa de luciérnaga se mide primero (que representa la actividad del promotor de colágeno), seguido de la luciferasa de Renilla (control interno), utilizando luminómetro LMAX, de Molecular Devices (Sunnyvale, CA). La relación de estas dos actividades de luciferasa (RLU) se utiliza para evaluar la actividad de cada promotor.

[0080] El promotor de colágeno adecuado tiene preferiblemente una actividad de promotor colágeno de al menos 1,2, preferiblemente al menos 1,25, más preferiblemente al menos 1,3; en al menos una concentración en el intervalo de 0,5 microgramos/mililitro a 2,5 miligramos por mililitro (a los ingredientes activos), preferiblemente en al menos una concentración en el intervalo de 1,0 microgramos/mililitro a 2,5 miligramos por mililitro (a los ingredientes activos).

[0081] Ejemplos de promotores de colágeno no retinoides adecuados incluyen, pero no se limitan a los siguientes: extractos de matricaria (*Tanacetum parthenium*), los extractos de *Centella asiatica*, los extractos de *Siegesbeckia orientalis*; extractos de soja; péptidos que promueven colágeno; ácido ursólico; y asiaticoside.

[0082] *Centella asiática*, también conocida como *Violette marronne* en la Isla de Reunión, o centella asiática en la India, *Centella repanda* en América del Norte, y Talapetraka en Madagascar, es una hierba polimorfa y pertenece a la familia de las *umbelíferas* (*Apiaceae*), en particular a la subfamilia *Hydrocotyle*. Crece de modo silvestre en las regiones tropicales y prefiere regiones húmedas y sombreadas a una altitud de alrededor de 600 a 1200 metros sobre el nivel del mar. *Centella asiatica* tiene tres variedades: *Typica*, *Abysinica*, y *Floridana*. La hierba es conocida y utilizada por sus propiedades curativas, sedantes, 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 Basilea, Suiza.

[0083] Por "extractos de *Siegesbeckia orientalis*," se entiende cualquiera de los diversos extractos de la planta *Siegesbeckia orientalis*, incluyendo Darutoside disponible de Croda (Croda International Group of Edison, Nueva Jersey).

[0084] Los péptidos promotores de colágeno adecuados incluyen los siguientes:

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

R1-A1-A2-A3-A4-A5-A6-A7-A8-A9-R3 (I)

/
R2

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

- A1 es Val, Ala, Leu, Met o ausente;
- A2 es Arg, Lys o ausente;
- A3 es Phe, Tyr o ausente;
- A4 es Thr, Ser, Ala, o Lys;
- A5 es Arg o Lys;
- A6 es Asn, Asp, Gly o Gln;

A7 es Asp, Asn, Glu, o ausente;

A8 es Lys, Arg o ausente; y

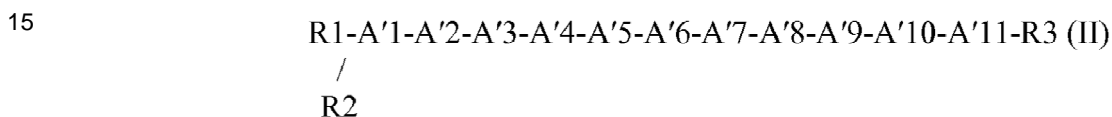
A9 es Leu, Met, Val, Ile, Phe o ausente;

5 a condición de que A3 solamente pueda estar ausente si A2 está ausente, A2 solamente puede estar ausente si A1 está ausente, A7 puede estar ausente solamente si A8 está ausente, y A8 solamente puede estar ausente si A9 está ausente;

cada R1 y R2, independientemente, es H, alquilo C1-12, C7-10 fenilalquilo, o C (= O) E1, donde E 1 es alquilo C1-12, alquenilo C3-14, alquinilo C3-14, fenilo, 3, 4-dihidroxifenilalquilo, naftilo, o C 7-10 fenilalquilo; a

10 condición de que cuando uno de R1 o R2 es C (= O) E1, el otro debe ser H; y R3 es OH, NH2, C1-12 alcoxi, fenilalcoxi C7-10, C11-14 naftilalcoxi, C1-12 alquilamino, C7-10 fenilalquilamino, o C11-14 naftilalquilamino;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



20 en el que la fórmula II contiene al menos seis restos de aminoácidos; y:

A'1 es Val, Ala, Leu o Met;

A'2 es Arg o Lys;

25 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;

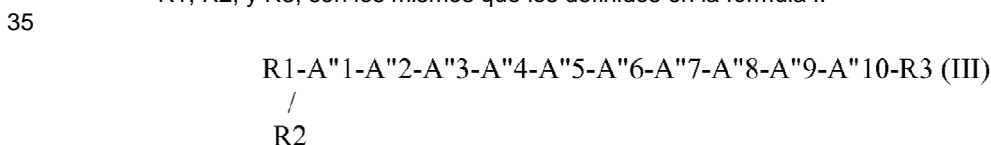
30 A'8 es Asp, Asn o Glu;

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.



40 en el que la fórmula III contiene al menos seis restos de aminoácidos; y:

A''1 es Cys o Ser;

45 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, él o Phe;

50 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.

55 (5) tetrapéptidos biomiméticos, tales como los disponibles como Tri-péptido de Cronolina de Unipex de Quebec, Canadá; y (6) Tri-péptido de palmitoil, disponible como Syn-Coll de DSM de Basilea, Suiza. El ácido ursólico también se conoce como ácido de triterpeno pentacíclico, Prunol, Malol, Urson, ácido ursólico y 3-beta-hidroxi-Urs-12-En-28-ácido oico, está disponible comercialmente, por ejemplo, de Sigma-Aldrich de St. Louis, MO.

60 **[0085]** Asiaticósido, también conocido químicamente como: [6-[[[3,4-dihidroxi-6-(hidroximetilo)-5-(3,4,5-trihidroxi-6-metiloxano-2-il)oxioxano-2-il]oximetilo]-3,4,5-trihydroxioxano-2-il] 10,11-dihidroxi-9-(hidroximetilo)-1,2,6a, 6b, 9,12a-hexametilo-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.

65

[0086] Las composiciones de la presente invención pueden incluir una cantidad cosméticamente eficaz de uno o más promotores de colágeno. Las composiciones preferiblemente incluyen, sobre una base activa, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% de los promotores de colágeno, más preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% de los promotores de colágeno, y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2% de los promotores de colágeno.

[0087] Una variedad de otros materiales también puede estar presente en las composiciones de la presente invención. En ciertas realizaciones preferidas, la composición es una composición para el cuidado de la piel que comprende uno o más materiales seleccionados del grupo que consiste en: tensioactivos, agentes quelantes, emolientes, humectantes, acondicionadores, conservantes, opacificantes, fragancias y similares.

[0088] Lo que se entiende por un emoliente es un compuesto que ayuda a mantener el aspecto suave, liso y flexible de la piel (por ejemplo, que queda en la superficie de la piel o en el estrato córneo para actuar como un lubricante). Ejemplos de emolientes adecuados incluyen los que se encuentran en el Capítulo 35, páginas 399-415 (Skin Feel Agents, por G Zocchi) en Handbook of Cosmetic Science and Technology (editado por A. Barel, M. y H. Maibach Paye, publicado en 2001 por Marcel Dekker, Inc New York, NY), e incluyen, pero no se limitan a, vaselina, estearato de hexildecilo y plantas, nueces y aceites vegetales tales como aceite de nuez de macadamia, aceite de salvado de arroz, aceite de semilla de uva, aceite de palma, el aceite de onagra, hidrogenados aceite de cacahuete, y aceite de aguacate.

[0089] Lo que se entiende por un humectante es un compuesto destinado a incrementar el contenido de agua de las capas superiores de la piel (por ejemplo, compuestos higroscópicos). Ejemplos de humectantes adecuados incluyen los que se encuentran en el Capítulo 35, páginas 399-415 (Skin Feel Agents, por G Zocchi) en Handbook of Cosmetic Science and Technology (editado por A. Barel, M. y H. Maibach Paye, publicado en 2001 por Marcel Dekker, Inc New York, NY) e incluyen, pero no se limitan a, glicerina, sorbitol o trehalosa (por ejemplo, α,α -trehalosa, β,β -trehalosa, α,β -trehalosa) o una sal o éster del mismo (por ejemplo, trehalosa-6-fosfato).

[0090] Lo que se entiende por un agente tensioactivo es un agente tensioactivo destinado para limpiar o emulsionar. Ejemplos de tensioactivos adecuados incluyen los que se encuentran en el capítulo 37, páginas 431-450 (Classification of surfactants, por L. Oldenhove de Guertechin) en Handbook of Cosmetic Science and Technology (editado por A. Barel, M. y H. Maibach Paye, Publicado en 2001 por Marcel Dekker, Inc New York, NY) e incluyen, pero no se limitan a los tensioactivos aniónicos tales como sulfatos, tensioactivos catiónicos tales como betaínas, tensioactivos anfóteros tales como glicinato de coco sódico, tensioactivos no iónicos tales como poligucósidos de alquilo.

[0091] Los ejemplos de agentes quelantes adecuados incluyen aquellos que son capaces de proteger y preservar las composiciones de esta invención. Preferiblemente, el agente quelante es ácido tetraacético de etilendiamina ("EDTA"), y más preferiblemente es tetrasodio EDTA, disponible comercialmente de Dow Chemical Company de Midland, Michigan bajo el nombre comercial "Versene 100XL".

[0092] 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, basada en el peso total de la composición, de aproximadamente 0 a aproximadamente 1 por ciento o de aproximadamente 0,05 por ciento a aproximadamente 0,5 por ciento.

[0093] Cualquiera de una variedad de acondicionadores que imparten atributos adicionales, tales como brillo al cabello son adecuados para uso en esta invención. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan al agente acondicionador de silicona volátil que tiene un punto de ebullición a presión atmosférica inferior a aproximadamente 220°C. Los ejemplos de siliconas volátiles adecuadas incluyen de manera no exclusiva polidimetilsiloxano, polidimetilciclosiloxano, hexametildisiloxano, fluidos de ciclometicona tales como polidimetilciclosiloxano disponible comercialmente de Dow Corning Corporation de Midland, Michigan bajo el nombre comercial "DC-345" y sus mezclas, y preferiblemente incluyen fluidos de ciclometicona. Otros acondicionadores adecuados incluyen polímeros catiónicos, incluyendo polyquarternium, guar catiónico, y similares.

[0094] Cualquiera de una variedad de brillo perlino o agentes opacificantes disponibles comercialmente son adecuados para uso en esta invención. Ejemplos de nacarado adecuado o agentes opacificantes incluyen, pero no se limitan a, mono o diésteres de (a) ácidos grasos que tienen de aproximadamente 16 a aproximadamente 22 átomos de carbono y (b) o bien etileno o propilenglicol; mono o diésteres de (a) ácidos grasos que tienen de aproximadamente 16 a aproximadamente 22 átomos de carbono (b) un polialquilenglicol de la fórmula: HO-(JO)_a-H, en el que J es un grupo de alquileo que tiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 átomos de carbono; y a es 2 o 3; alcoholes grasos que contienen de aproximadamente 16 a aproximadamente 22 átomos de carbono; ésteres grasos de la fórmula: KCOOCH₂L, en el que K y L contienen independientemente entre aproximadamente 15 a aproximadamente 21 átomos de carbono; sólidos inorgánicos insolubles en la composición de champú, y sus mezclas.

[0095] Cualesquiera composiciones de fragancia adecuados para su uso en la piel y deseables para una

composición de cuidado de la piel se puede utilizar de acuerdo con la presente invención.

[0096] En ciertas realizaciones preferidas, la presente invención es en forma de un sustrato que comprende una composición de la presente invención. Cualquier sustrato adecuado puede ser usado en la presente invención. Ejemplos de sustratos y materiales de sustrato adecuados se describen, por ejemplo, en la solicitud publicada de Estados Unidos N^{os} 2005/0226834 y 2009/0241242.

[0097] En ciertas realizaciones preferidas, el sustrato es una bayeta, guante, o una máscara facial. Preferiblemente, dichas formas de realización comprenden un sustrato insoluble en agua tal como se define en las referencias citadas anteriormente. Para ciertas realizaciones, el sustrato insoluble en agua puede tener un tamaño y forma tal que cubre la cara de un usuario humano para facilitar la colocación del sustrato insoluble en agua sobre la cara del usuario como un sustrato de máscara. Por ejemplo, el sustrato de máscara insoluble en agua puede tener aberturas para la boca, la nariz, y/o los ojos del usuario. Alternativamente, el sustrato insoluble en agua puede no tener tales aberturas. Tal configuración sin aberturas puede ser útil para formas de realización de la invención en la que está destinada el sustrato insoluble en agua para cubrirse sobre una extensión no facial de la piel o si el sustrato insoluble en agua está destinado a ser utilizado como toallita. El sustrato insoluble en agua puede tener varias formas, tales como una forma angular (por ejemplo, rectangular) o una forma arqueada como la circular u ovalada. Para ciertas realizaciones, el sustrato es un guante tal como se describe en la Publicación Solicitud de de EE.UU n^o 2006/0141014.

[0098] 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 primero sustrato insoluble en agua tiene la forma para su aplicación sobre la frente y el segundo sustrato insoluble en agua tiene la forma de aplicación en la proximidad de la boca, tales como las áreas por encima y/o debajo de los labios, de la barbilla, y/o las mejillas. En una realización de la invención, el primer sustrato insoluble en agua también se aplica a la región de la nariz de la cara. El primero sustrato insoluble en agua puede tener un área de superficie de aproximadamente 100 cm² a aproximadamente 200 cm², tal como de aproximadamente 120 cm² a aproximadamente 160 cm² y el segundo sustrato insoluble en agua tiene un área de superficie de aproximadamente 100 cm² a aproximadamente 300 cm², tal como de aproximadamente 150 cm² a aproximadamente 250 cm². En una realización de la invención, el sustrato insoluble en agua tiene una rigidez baja de tal manera que puede, por ejemplo, fácilmente colgarse o ajustarse a la cara u otras partes del cuerpo del usuario.

[0099] Se dan a conocer métodos de aclarar la piel aplicando a la piel en necesidad de tratamiento de aclaramiento de piel un extracto de madera *Paulownia*, como tales extractos y realizaciones de la misma se han descrito anteriormente. Se describe un método que comprende la aplicación de una composición que comprende un extracto de madera *Paulownia*, por ejemplo, extracto de madera *Paulownia tomentosa*, o extracto de madera *Paulownia fortuna*, extracto de madera *Paulownia elongata*, extracto de madera *Paulownia kawakamii* o una combinación de dos o más de los mismos, a la piel en necesidad de tratamiento para aclarar la piel.

[0100] Se describe un método que comprende la aplicación de una cantidad eficaz de aclaramiento de la piel de extracto de madera *Paulownia* a la piel, preferiblemente una cantidad segura y eficaz. Los métodos pueden comprender la aplicación de mayor que cero a aproximadamente 20% de extracto de madera *Paulownia* a la piel en necesidad. Los procedimientos pueden comprender la aplicación de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 20%, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10%, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5%, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5%, o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2% de extracto de madera *Paulownia* a la de la piel en necesidad. Los métodos pueden comprender desde más de cero a aproximadamente 1%, de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 1%, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1%, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1% de extracto de madera *Paulownia* a la piel. Los métodos pueden comprender la aplicación de aproximadamente 1 a aproximadamente 5%, preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 5% de extracto de madera *Paulownia* a la piel.

[0101] Cualquier método adecuado de aplicar el extracto a la piel en necesidad puede ser utilizado de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, el extracto puede ser aplicado directamente a partir de un paquete a la piel en necesidad, a mano sobre la piel en necesidad, o puede ser transferido de un sustrato tal como una bayeta o máscara, o una combinación de dos o más de los mismos. En otras formas de realización, el extracto se puede aplicar a través de un cuentagotas, tubo, rodillo, rociado, parche o añadir a un baño o de otro modo a agua que se aplica a la piel, y similares.

[0102] En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención comprenden además la etapa de dejar el extracto de madera *Paulownia* en contacto con la piel durante un periodo de tiempo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones preferidas después de la aplicación, el extracto se deja en contacto con la piel durante un período de aproximadamente 15 minutos o más. En ciertas realizaciones más preferidas, el extracto se deja en contacto con la piel durante aproximadamente 20 minutos o más, más preferiblemente de aproximadamente 1 hora o más.

[0103] En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención comprenden un régimen que comprende

la aplicación de un extracto de madera de *Paulownia* a la piel varias veces durante un período de tiempo seleccionado. Por ejemplo, la presente descripción proporciona un método para aclarar la piel que comprende aplicar la piel en la necesidad de aclaramiento de piel de una composición que comprende un extracto de madera *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.

[0104] En ciertas realizaciones preferidas, al menos dos composiciones o productos diferentes que comprenden extracto de madera de *Paulownia* se puede aplicar a la piel. Por ejemplo, se describen métodos que comprenden la aplicación de una primera composición que comprende el extracto de madera de *Paulownia* a la piel en necesidad de aclarar la piel, seguido de la aplicación de una segunda composición que comprende el extracto de madera de *Paulownia*, pero que es de otra manera diferente de la primera composición, a la piel en necesidad de aclarar la piel. En ciertas realizaciones preferidas, la primera y la segunda composición puede seleccionarse independientemente entre el grupo que consiste en lociones, productos de limpieza, máscaras, toallitas, cremas, sueros, geles, y similares. En ciertas realizaciones preferidas, al menos una de las primeras y de las segunda composiciones es un producto de limpieza, loción, crema, esencia, o suero, y la otra es una máscara facial o toallita. En ciertas otras realizaciones preferidas, al menos una de las primeras y y de las segundas composiciones es un producto de limpieza y la otra es una loción o crema.

[0105] Se describe un método que comprende la aplicación de al menos tres productos que comprenden el extracto de madera de *Paulownia* a la piel en necesidad de aclarar la piel. Preferiblemente, tales tres productos se seleccionan del grupo que consiste en productos de limpieza, lociones, cremas, esencias, y máscaras faciales.

[0106] La presente descripción comprende, además, métodos para mejorar un signo de envejecimiento en la piel que comprende la etapa de aplicar a la piel en necesidad de mejorar los signos de envejecimiento de un extracto de madera *Paulownia* como tales extractos y composiciones de los mismos se describen anteriormente. La presente invención proporciona composiciones descritas anteriormente para uso en métodos para reducir la inflamación de la piel.

[0107] La presente invención puede comprender aplicación a cualquier piel en necesidad de tratamiento en el cuerpo. Por ejemplo, la aplicación puede hacerse con una cualquiera o más de la piel de la cara, labios, cuello, pecho, espalda, brazos, axilas, manos, pies y/o piernas.

[0108] Preferiblemente, las composiciones de la presente invención se utilizan en métodos que comprenden la aplicación de una cantidad segura y eficaz de *Paulownia* extracto de madera a la piel. En ciertas realizaciones preferidas, los métodos comprenden la aplicación de mayor que cero a aproximadamente 20% de extracto de madera *Paulownia* a la piel en necesidad. En ciertas otras realizaciones preferidas, los métodos comprenden la aplicación de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 20%, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10%, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5%, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5%, o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2% de extracto de madera *Paulownia* a la piel en necesidad. En ciertas otras realizaciones preferidas, los métodos comprenden desde mayor que cero a aproximadamente 1%, de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 1%, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1%, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1% de extracto de madera de *Paulownia* a la piel. En ciertas otras realizaciones preferidas, los métodos comprenden la aplicación de aproximadamente 1 a aproximadamente 5%, preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 5% de extracto de madera de *Paulownia* a la piel.

[0109] Cualquier método adecuado de aplicar el extracto a la piel en necesidad puede ser utilizado de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, el extracto puede ser aplicado directamente a partir de un paquete a la piel en necesidad, a mano sobre la piel en necesidad, o puede ser transferido de un sustrato tal como una bayeta o máscara, o una combinación de dos o más de los mismos. En otras formas de realización, el extracto se puede aplicar a través de un cuentagotas, tubo, rodillo, rociado, parche o añadir a un baño o de otro modo a agua que se aplica a la piel, y similares.

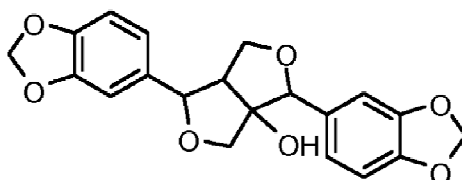
[0110] En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención se utilizan en métodos que comprenden además la etapa de dejar el extracto de madera de *Paulownia* en contacto con la piel durante un periodo de tiempo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones preferidas después de la aplicación, el extracto se deja en contacto con la piel durante un período de aproximadamente 15 minutos o más. En ciertas realizaciones más preferidas, el extracto se deja en contacto con la piel durante aproximadamente 20 minutos o más, más preferiblemente de aproximadamente 1 hora o más.

[0111] En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención se utilizan en un método que comprende un régimen que comprende la aplicación de extracto de madera de *Paulownia* a la piel varias veces durante un período de tiempo seleccionado. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención se usan en un método que comprende la aplicación a la piel en necesidad de 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 para al menos 2 semanas.

[0112] En ciertas realizaciones preferidas, las composiciones de la presente invención se utilizan en métodos que comprenden la aplicación de al menos dos composiciones o productos diferentes que comprenden un extracto de madera de *Paulownia* a la piel. Por ejemplo, los procedimientos pueden comprender la aplicación de una primera composición que comprende un extracto de madera de *Paulownia* a la piel en necesidad seguido por la aplicación a dicha piel de una segunda composición que comprende un extracto de madera de *Paulownia*, pero que es de otra manera diferente de la primera composición, a la piel en necesidad.

[0113] Las composiciones de la presente invención pueden ser adecuadas para una variedad de otros usos. Por ejemplo, las composiciones de la presente invención pueden ser útiles para la limpieza y/o la hidratación de la piel seca, el tratamiento de los signos del envejecimiento y/o para tratar la inflamación, incluyendo hiperpigmentación post-inflamatoria, para la reducción de tamaño de poro, el tratamiento del acné, para la reducción de la producción de sebo, para la mitigación de la cicatriz y la reducción de la apariencia de las estrías, para reducir la apariencia de la celulitis o la apariencia de piel de naranja. En ciertas otras realizaciones, las composiciones de la presente invención se pueden aplicar simultáneamente con o dentro de varias horas de un exfoliante mecánico o físico tal como un tratamiento de abrasión microderm, o con un exfoliante químico o agente queratolítico tales como el ácido salicílico. En ciertas otras realizaciones, las composiciones de la presente invención se aplican a la mucosa u otro tejido tal como el tejido vaginal, oral, o ocular. En ciertas otras realizaciones, las composiciones de la presente invención se aplican a las heridas leves o de los sitios de post quirúrgico para facilitar la curación, a las picaduras de insectos, hiedra venenosa o condiciones similares de la piel, o en general para mitigar el picor. En ciertas otras formas de realización, se aplican las composiciones de la presente invención para mitigar irritaciones de la piel. La irritación puede ser de orígenes externos causados por los ingredientes de cuidado de la piel y productos cosméticos, tales como la vitamina A y sus derivados, peróxido de benzoilo, ácidos alfa hidroxi y derivados del mismo, ácido salicílico, agentes tensioactivos, extractos de plantas naturales, activos protectores solares, urea y conservantes, etc. La irritación puede ser de otros orígenes externos como el sol, el viento o el afeitado. La irritación también puede ser causada por condiciones de enfermedad inherentes, tales como el acné, la rosácea, la dermatitis atópica y otros estados de enfermedad. En otras realizaciones, las composiciones de la presente invención pueden ser útiles para reducir el enrojecimiento de las encías. Los extractos pueden ser más adecuados para su uso en la reducción de la aparición de telangiectasia o venas de araña, la reducción de la aparición de la rosácea, manchas de la piel, y manchas de la piel. En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención se aplican al cabello, el cuero cabelludo o ambos para mejorar la salud del cabello, la calidad y la fuerza, para promover el crecimiento del cabello o retardar la pérdida de cabello, para prevenir o tratar la caspa, para prevenir o tratar la seborrea, capitis seborreica y para mejorar la salud del cuero cabelludo y la humedad. En otras realizaciones, las composiciones de la presente invención se aplican a la goma de mascar, en la boca, para prevenir o tratar el enrojecimiento de las encías o la irritación, para reducir la periodontitis, para tratar o prevenir la gingivitis, para reducir los síntomas o sensación de boca seca. En aún otras realizaciones, las composiciones de la presente invención se aplican a los ojos para tratar, prevenir o reducir la aparición de ojos rojos o irritados, para prevenir o tratar la conjuntivitis, para mejorar la humedad del ojo, para reducir la sensación de ojo seco. En otras formas de realización, las composiciones de la presente invención se aplican a la mucosa vaginal para prevenir o tratar los signos de irritación o sequedad, pérdida de firmeza.

[0114] La presente invención proporciona además composiciones que comprenden paulownina para su uso en el tratamiento de la inflamación en la piel que presenta la inflamación debido a la exposición a los rayos solares, enrojecimiento, rosácea o acné, donde la composición se aplica a dicha piel. Paulownina es un compuesto de la fórmula:



paulownina

[0115] Paulownina para uso en esta invención puede derivarse a través de cualquiera de una variedad de fuentes naturales, tales como la extracción de productos botánicos, o se pueden sintetizar utilizando métodos de síntesis conocidos (véase, por ejemplo, Síntesis Estereoselectiva de 3-alkilo-2-ariltetrahidrofurano-4-oles: Síntesis total de (±)-Paulownina. Angle, Steven R.; Choi, Inchang; Tham, Fook S. Departamento de Química de la Universidad Estatal de Wright, Dayton, OH, EE.UU. Journal of Organic Chemistry (2008), 73 (16), 6268-6278; y la Síntesis total de (+)-paulownina. Okazaki, Momotoshi; Ishibashi, Fumito; Shuto, Yoshihiro; Taniguchi, Eiji Facultad Agric, Ehime Univ, Matsuyama, Japón. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry (1997), 61(4), 743-745). En ciertas realizaciones preferidas, la paulownina se extrae de ingredientes botánicos. Ejemplos de ingredientes botánicos adecuados incluyen plantas del género *Paulownia*, como *Paulownia tomentosa*, *Paulownia fortunei*, *Paulownia*

5 *elongata*, *Paulownia kawakamii*, así como otras plantas, como *Amanoa oblongifolia*, *Amanoa oblongifolia*, *Dolichandrone crispera*, *Firmiana platanifolia*, *Gmelina arborea*, *Gmelina asiatica*, *Gmelina vitiensis*, *Isodon parvifolius*, *Kigelia pinnata*, *Markhamia platycalyx*, *Markhamia stipulate*, *Millingtonia hortensis*, productos botánicos de la especie *Olea*, *Phyllarthron comorense*, *Tabebuia incana*, *Vitex trifolia*, *Prasium majus*, combinaciones de dos o más de los mismos, y similares. En ciertas realizaciones preferidas, la paulownina se extrae de la madera de *Paulownia tomentosa*, *Paulownia fortunei*, *Paulownia elongata*, y/o *Paulownia kawakamii*.

10 **[0116]** En ciertas realizaciones, paulownina se puede obtener a través de la extracción de los cultivos celulares de diversas plantas, incluyendo cultivos de células de plantas del género *Paulownia*, tales como *Paulownia tomentosa*, *Paulownia fortunei*, *Paulownia elongata*, y/o *Paulownia kawakamii*. Los cultivos de células que se extraen para obtener extractos/paulownina para uso en la presente invención pueden ser de cualquier forma, incluyendo cultivos de células de suspensión y similares.

15 **[0117]** Las composiciones de la presente invención pueden comprender cualquiera de los ingredientes cosméticos opcionales adecuados como se describió anteriormente y puede estar en cualquier forma cosmética adecuada como se describió anteriormente (por ejemplo, solución, suspensión, barras, productos de limpieza, lociones, cremas, esencias, máscaras faciales, etc.) Además, las composiciones de la presente invención pueden comprender uno o más agentes adicionales para aclarar la piel, agentes anti-inflamatorios, promotores de colágeno, y/o promotores de la tropoelastina como se ha descrito anteriormente. En ciertas realizaciones preferidas, las composiciones comprenden uno o más agentes adicionales para aclarar la piel. En ciertas realizaciones preferidas, las composiciones comprenden uno o más agentes anti-inflamatorios. En ciertas realizaciones preferidas, las composiciones comprenden uno o más promotores de colágeno. En ciertas realizaciones preferidas, las composiciones comprenden uno o más promotores de la tropoelastina.

25 **[0118]** En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona una composición que se utiliza en un método que comprende la aplicación a la piel en necesidad de tratamiento de una composición que comprende un extracto botánico, en el que el extracto comprende al menos aproximadamente 20% en peso de paulownina. En ciertas realizaciones más preferidas, la composición de la presente invención se utiliza en un método que comprende la aplicación de una composición que comprende un extracto botánico que comprende al menos aproximadamente 40% en peso de paulownina, por ejemplo al menos aproximadamente 50% en peso, al menos aproximadamente 60% en peso, al menos 70% en peso, o al menos 80% en peso de paulownina.

35 **[0119]** Los extractos que comprenden la paulownina pueden ser, o pueden estar hecho de, una o más fracciones de materiales derivados de madera *Paulownia* mediante cualquiera de los métodos de extracción como se describe aquí. En ciertas realizaciones, los extractos comprenden una fracción, o una combinación de dos o más fracciones, derivados de madera *Paulownia*.

40 **[0120]** En ciertas realizaciones, la composición de la presente invención se utiliza en un método que comprende la aplicación de la piel en necesidad de tratamiento de una composición que comprende paulownina que es aislada y/o purificada a al menos 90%. En ciertas realizaciones preferidas, la composición ha incorporado o añadido al mismo un material de paulownina que es mayor que 90% de paulownina pura.

45 **[0121]** En ciertas realizaciones, la paulownina aislada y/o la composición que comprende la paulownina puede estar preparada para estar esencialmente libre de ciertos materiales. En una realización, el material de paulownina, la composición que comprende el material de paulownina, o ambos están esencialmente libres de ácido ursólico, beta-sitosterol, o ambos.

50 **[0122]** Preferiblemente, las composiciones de la presente invención se utilizan en métodos que comprenden la aplicación de una cantidad eficaz de paulownina a la piel, preferiblemente una cantidad segura y eficaz. En ciertas realizaciones preferidas, los métodos comprenden la aplicación de mayor que cero a aproximadamente 20% de paulownina a la piel en necesidad. En ciertas otras formas de realización preferidas, los métodos comprenden la aplicación de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 20%, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10%, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5%, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5%, o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2% de paulownina a la piel en necesidad. En ciertas otras realizaciones preferidas, los métodos comprenden desde mayor que cero a aproximadamente 1%, de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 1%, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1%, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1% de paulownina a la piel. En ciertas otras realizaciones preferidas, los métodos comprenden la aplicación de aproximadamente 1 a aproximadamente 5%, preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 5% de paulownina a la piel.

60 **[0123]** Cualquier método adecuado de aplicación de la composición que comprende la paulownina a la piel en necesidad puede utilizarse de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, el extracto puede ser aplicado directamente a partir de un paquete a la piel en necesidad, a mano sobre la piel en necesidad, o puede ser transferido de un sustrato tal como una bayeta o máscara, o una combinación de dos o más de los mismos. En otras formas de realización, el extracto se puede aplicar a través de una cuentagotas, tubo, rodillo, rociado, parche o añadido a un baño de agua o de otro modo a que se aplica a la piel, y similares.

[0124] En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención se utilizan en métodos que comprenden además la etapa de dejar la paulownina en contacto con la piel durante un periodo de tiempo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones preferidas después de la aplicación, el extracto se deja en contacto con la piel durante un período de aproximadamente 15 minutos o más. En ciertas realizaciones más preferidas, el extracto se deja en contacto con la piel durante aproximadamente 20 minutos o más, más preferiblemente de aproximadamente 1 hora o más.

[0125] En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención se utilizan en un método que comprende un régimen que comprende aplicar la paulownina a la piel varias veces durante un período de tiempo seleccionado. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para aclarar la piel, u otro tratamiento, que comprende aplicar a la piel en necesidad de una composición que comprende paulownina una vez o dos veces al día durante al menos 12 semanas, preferiblemente al menos 8 semanas y más preferiblemente para al menos 2 semanas.

[0126] En ciertas realizaciones preferidas, las composiciones de la presente invención se utilizan en métodos que comprenden la aplicación de al menos dos composiciones o productos que comprenden paulownina a la piel diferentes. Por ejemplo, dichos procedimientos pueden comprender la aplicación de una primera composición que comprende paulownina a la piel en necesidad de aclarar la piel, u otro tratamiento, seguido por la aplicación de una segunda composición que comprende paulownina, pero que es de otra manera diferente de la primera composición, a la piel en necesidad para aclarar la piel, u otro tratamiento. En ciertas realizaciones preferidas, la primera y la segunda composición puede seleccionarse independientemente entre el grupo que consiste en lociones, productos de limpieza, máscaras, toallitas, cremas, sueros, geles, y similares. En ciertas realizaciones preferidas, al menos una de las primeras y las segundas composiciones es un producto de limpieza, loción, crema, esencia, o suero, y la otra es una máscara facial o toallita. En ciertas otras realizaciones preferidas, al menos una de las primera y segunda composiciones es un producto de limpieza y la otra es una loción o crema.

[0127] En ciertas otras realizaciones preferidas, las composiciones de la presente invención se utilizan en un método que comprende aplicar al menos tres productos que comprenden paulownina a la piel en necesidad de tratamiento. Preferiblemente, tales tres productos se seleccionan del grupo que consiste en productos de limpieza, lociones, cremas, esencias, y máscaras faciales.

EJEMPLOS

[0128] Los siguientes métodos de ensayo se usaron en los Ejemplos:

Ensayo de inhibición de síntesis de melanina

[0129] Las muestras de control de células de melanoma murino B16 (F10) se prepararon y se recogieron tal como se indica a continuación, pero sin la adición de cualquier muestra de ensayo y sin la exposición a UVB (control no tratado). Otras muestras de control se prepararon y se recogieron tal como se indica a continuación, sin adición de muestra de prueba y se expusieron a UVB como se describe a continuación (control tratado). Una o más muestras de células B16 (F10) se prepararon y se pre-trataron con una muestra de ensayo (por ejemplo, E1), seguido por la exposición UVB como se describe a continuación. Tras el tratamiento, UVB estimula la melanogénesis en las células y se evaluaron los compuestos de ensayo sobre la base de su capacidad para inhibir o ralentizar la velocidad de la melanogénesis. Se lisaron las células para la medición de proteína con un contenido de 595 nm y 470 nm en melanina. La potencia de los compuestos de ensayo se determina comparando el % de inhibición conseguido por los compuestos de ensayo contra el control tratado.

Procedimiento de prueba:

[0130] En un primer día, las células de melanoma murino B16 (F10) se sembraron 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 de 90 a 100% se trataron con compuesto de ensayo a una concentración predeterminada (por ejemplo, 25 µg/ml) durante dos horas (para las muestras de compuesto de prueba solamente) seguido por la exposición a UVB 200 mJ/cm² (para muestras de ensayo y de control tratado). Las células se recogieron en el día 3 (24 h de irradiación de post UVB para las muestras de prueba y de control tratado) y se lisaron en tampón de lisis de proteína (50 mM de Tris, pH 8, EDTA 2 mM, NaCl 150 mM, y 1% de Triton X 100 - un tensioactivo no iónico comprado de BioRad Cat n°: 161-0407), y centrifugado. El sobrenadante resultante se mezcló bien con un ensayo de tinte de proteína (reactivo de ensayo de proteínas Bio-Rad) y un espectrofotómetro (Molecular Devices VERSAmax) se utilizó para determinar la densidad óptica (proteína de ensayo OD) de la muestra a 595 nm. El sedimento de células que queda después de la eliminación del sobrenadante se disolvió en tampón de DMSO alcalina, y la solución resultante utilizada para el ensayo de la melanina de la absorbancia a 470 nm para determinar el ensayo de melanina OD.

[0131] Tres muestras de cada uno de los controles no tratados, tratados de control, y cada muestra de ensayo se

hicieron y la melanina y Proteína OD se midieron para cada uno. La melanina normalizada para cada control sin tratar (3 muestras), control tratado (3 muestras) y de la muestra de prueba (3 muestras para cada compuesto de ensayo) se calculó mediante la siguiente ecuación:

5
$$\text{Melanina normalizada} = \text{ensayo de melanina OD} / \text{ensayo de proteína OD.}$$

[0132] La melanina normalizada media de los controles no tratados se calculó (suma de los tres valores calculados/3), y la melanina normalizada media de los controles tratados calculados de manera similar.

10 [0133] El valor de la inducción de control se calculó mediante la ecuación:

$$\text{Valor de inducción de control} = \text{Melanina normalizada media de control tratado} - \text{Melanina normalizada media de control sin tratar.}$$

15 [0134] El valor de inducción con cada muestra de ensayo se calcula a continuación, a través de la ecuación:

$$\text{Valor de inducción con muestra de ensayo} = \text{Melanina normalizada de la muestra de ensayo} - \text{Melanina normalizada media de control sin tratar}$$

20 [0135] El % de inhibición para cada muestra de ensayo se calcula a continuación, a través de la ecuación:

$$100 \times [(\text{Valor de inducción de Control} - \text{Valor de inducción con muestra de ensayo}) / \text{Valor de inducción de Control}].$$
 El % de Inhibición media se calcula como la suma de los tres resultantes valores de % de Inhibición para cada muestra de ensayo dividida por tres.

25 [0136] La secuencia de cálculo de % de inhibición se explica mediante un ejemplo teórico, véase la siguiente tabla.

Melanina normalizada media Control sin tratar	0,98
Melanina normalizada media Control tratado UVB	2,56
Valor de inducción de control	$2,56 - 0,98 = 1,58$
Melanina normalizada media Muestra de ensayo	1,04
Valor de inducción con Muestra de prueba	$1,04 - 0,98 = 0,06$
% de inhibición para Muestra de prueba	$[(1,58 - 0,06) / 1,58] \times 100 = 96,20\%$

Modelo de Equivalentes Epidérmicos de la Piel como una prueba de aclaramiento de la piel (ΔL)

40 [0137] Tejidos equivalentes epidérmicos de la piel están disponibles comercialmente de Sistema MelanoDerm™ de MatTek y se utilizaron para las siguientes pruebas. Sistema MelanoDerm™ de MatTek consiste en queratinocitos normales, obtenidos de humanos epidérmicos (NHEK) y melanocitos (NHM) que se han cultivado para formar un modelo de múltiples capas, altamente diferenciadas de la epidermis humana. Específicamente, tejidos MEL-300-B, cada uno de 9 mm de diámetro se utilizaron en los siguientes ensayos.

45 [0138] Los materiales de ensayo preparados en un vehículo apropiado y concentraciones ensayadas se aplicaron tópicamente en el modelo de la piel a diario y el experimento se prolongó durante 8 días. La medición se realizó en el día 9.

50 [0139] Los puntos finales de oscurecimiento del tejido visual macroscópicos y microscópicos se midieron mediante la toma de fotografías con una cámara digital. El grado de luminosidad para cada tejido (Valor L) se midió utilizando un espectrofotómetro (Konica Minolta CM-2600d). El ΔL (grado de luminosidad en comparación con el control) para cada muestra de ensayo se calcula de acuerdo con la siguiente fórmula:

55
$$\Delta L = \text{Valor L de muestra tratada} - \text{Valor L de muestra de control.}$$

Prueba de viabilidad celular

60 [0140] La viabilidad de la célula del tejido durante el experimento se evaluó usando el ensayo de MTT descrito de la siguiente manera. El ensayo de viabilidad de tejido MTT es un sistema de ensayo colorimétrico que mide la reducción de un bromuro de metiltiazolildifeniltetrazolio amarillo (MTT) en un producto púrpura insoluble por las mitocondrias de las células viables.

65 [0141] Los tejidos epidérmicos de la piel previamente utilizados para determinar el grado de ligereza para cada material de ensayo y de los tejidos no tratados se utilizaron para determinar las células de porcentaje viable restantes al final del experimento. Los tejidos epidérmicos de la piel después de la prueba de grado de ligereza se incubaron con el reactivo MTT durante 3 h. Después de incubación se añade el tampón de extracción para lisar las

células y se deja continuar durante la noche. Las muestras se leen utilizando un lector de placas a una longitud de onda de 570 nm y se comparan con el control sin tratar y se expresan en % de viabilidad celular como de control. Una reducción de viabilidad celular $\geq 30\%$ a partir del control se considera una indicación significativa de la citotoxicidad celular causada por los materiales de prueba. La cantidad de color púrpura producido es directamente proporcional al número de células viables.

[0142] Los siguientes ejemplos ilustran la preparación y la eficacia de extractos de madera de *Paulownia*.

Ejemplo 1

[0143] Cuatro extractos, al menos 20 mg cada uno, de *Paulownia tomentosa* se obtuvieron del Banco de Extracto de Plantas en el Instituto de Investigación Coreano de Ciencias Biológicas y Biotecnología que representa la combinación de partes de la planta o partes individuales de la planta. Se derivan de: combinación de tallo/corteza/ramas (E1), hojas (C1), corteza (C2) y tallo (E2). Todos los extractos se prepararon utilizando metanol bajo tratamiento con ultrasonidos a 50 grados C.

Ejemplo 2

[0144] El siguiente ejemplo ilustra la preparación de extracto de madera de *Paulownia tomentosa* (E3) de acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención.

[0145] El polvo de madera de *Paulownia tomentosa* se obtuvo de Kurosawa Kiri Wood Supply Shop, ciudad Kitakata, Japón. Diez gramos (10 g) de polvo de madera seca se suspendió en 250 ml de etanol de grado reactivo y se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La suspensión resultante se filtró y se secó el filtrado a baja presión usando el evaporador rotatorio a 30°C. El extracto crudo seco en rendimiento de 3,5% (350 mg). El extracto crudo se disolvió en metanol a una concentración de 1% y se trató con carbón activo (700 mg) durante 5 min a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de papel de filtro 0,45micras. El filtrado se secó para obtener un material de color visiblemente más ligero, E3, 210 mg (rendimiento del 60% a partir de extracto crudo).

Ejemplo 3

[0146] El siguiente ejemplo ilustra la preparación de extracto de madera de *Paulownia tomentosa* (E4) que está esencialmente libre de β -Sitosterol y ácido ursólico.

[0147] Se añadió agua de calidad desionizada (2,4 ml) al extracto de tallo/corteza/rama de *Paulownia tomentosa* (E1, 24 mg) del Ejemplo 1 anterior y se sometió a ultrasonidos durante 5 min 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 liofilización para obtener componentes solubles en agua (E4; 10,3mg) con un rendimiento del 43%. El análisis por HPLC muestra que la composición está esencialmente libre de β -Sitosterol y ácido ursólico. Ninguna cantidad detectable de cualquiera de los compuestos está presente en E4. El límite de detección (valor de lod) para β -Sitosterol era 9ppm (p/v) y para el ácido ursólico era 0,5 ppm (p/v).

Ejemplo 4

[0148] El siguiente ejemplo ilustra las propiedades para aclarar la piel de extractos de *Paulownia tomentosa* E1-E5 y los ejemplos comparativos C1-C2.

[0149] Los siete extractos se ensayaron a diferentes concentraciones de hasta 2% (como se indica en la Tabla 1) a través del modelo de equivalentes epidérmicos de la piel como una prueba de aclarar la piel (Δ L) como se describe anteriormente.

[0150] El potencial de citotoxicidad se determinó mediante el ensayo de MTT para todos los extractos y se calcula como % de reducción de la viabilidad celular en comparación con el control, en el que la reducción $>30\%$ de la viabilidad celular constituyen problemas significativos de citotoxicidad. Los resultados se muestran en la Tabla 1 a continuación.

[0151] Una simple extracción de un solo paso del polvo de madera con sólo agua como disolvente a temperatura ambiente también se llevó a cabo (E5) y no dio como resultado actividad en el aclaramiento de la piel de prueba. Se cree que una extracción más rigurosa (calor, agitación adicional etc.) puede resultar en actividad.

Tabla 1

5

10

15

20

25

Aclareamiento de la piel de extractos de partes de <i>Paulownia tomentosa</i> en Modelo de piel 3D			
Código de extracto	Conc. (%)	Grado de luminosidad (ΔL)	Dev. Est.
E1	1	2,86	0,44
	2	3,48	0,19
C1	1	ninguna	N/A
	2	ninguna	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	ninguna	N/A
	2	ninguna	N/A
	5	ninguna	N/A
* Representar problemas significativos de citotoxicidad			

Ejemplo 5

30

[0152] El siguiente ejemplo ilustra las propiedades de inhibición de síntesis de melanina asociadas con extractos de madera de *Paulownia tomentosa*.

35

[0153] Extracto de tallo/corteza/rama (E1) y extracto de madera de polvo (E3) en cuanto a la inhibición de la melanogénesis de acuerdo con la prueba de inhibición de síntesis de melanina se ha descrito anteriormente y también para la inhibición de tirosinasa. Las mediciones resultantes mostraron que el efecto de aclareamiento de piel E1 y E3 se asociaron, al menos en parte, a la inhibición de la melanogénesis y no a la inhibición de tirosinasa. Los valores de CI50 de los extractos de E1 y E3 son 30 y 40 $\mu\text{g/ml}$ para la inhibición de la melanogénesis sin inhibición de enzima de tirosinasa de cualquiera de los extractos.

40

Ejemplo 6

Ensayo de inhibición de NF- κ B

45

50

55

[0154] El ensayo de promotor NF- κ B se lleva a cabo de la siguiente manera: células H9c2 de mioblastos cardiacos de rata se adquirieron de ATCC (Manassas, VA). Los cultivos se mantuvieron en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA.) suplementado con 10% de suero fetal bovino, 100 unidades/ml de penicilina, y 50 $\mu\text{g/ml}$ de estreptomocina (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA.). Por lo general, células 1×10^4 cultivadas en placas de 96 pocillos se transfectaron transitoriamente con 0,45 μg de ADN total por pocillo usando Lipofectamine 2000 (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA.). En todas las transfecciones, una construcción con el promotor de la quinasa de timidina y el gen indicador de luciferasa de Renilla (pRL-TK, Promega, Madison, WI.) se incluyó como un control interno además del promotor de luciferasa. Un día después de la transfección, las células fueron tratadas con los extractos a las concentraciones indicadas y se estimularon con 100 ng/ml de Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α , Sigma-Aldrich, St Louis, MO) durante aproximadamente 24 horas antes de lisarse para ensayos de luciferasa, utilizando sistema reportero de luciferasa dual de Promega (Madison, WI), siguiendo el protocolo del fabricante. Brevemente, se midió primero la actividad de luciferasa de luciérnaga (en representación de actividad promotora de NF- κ B), seguido de luciferasa de renilla (control interno), utilizando luminómetro LMAX, de Molecular Devices (Sunnyvale, CA). Se utilizó la relación de estas dos actividades de luciferasa (RLU) para evaluar la actividad de cada promotor.

60

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

Cuando $\text{RLU}_{\text{muestra}}$ y $\text{RLU}_{\text{control}}$ son los coeficientes de actividad de la luciferasa normalizada de la muestra y control, respectivamente.

65

[0155] El ensayo de inhibición NF- κ B, descrito anteriormente, se llevó a cabo para los extractos de E3 y E5 en diversas cantidades. En las Tablas 2a y 2b, se informa de la actividad normalizada reportera de genes NF- κ B y la

inhibición de porcentaje NF-κB.

Tabla 2a

Tratamiento (dosis, como % p/v)	Actividad Normalizada de gen indicador NF-κB (Mean RLU)	Inhibición de porcentaje de NF-κB en el vehículo
No tratado	40,5	-
TNFα (100 ng/ml) (estimulado)	281,4	-
TNFα + vehículo (DMSO al 0,1%)	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)	Normalizado NF-κB gen indicador de Actividad (Mean RLU)	Porcentaje de NF-κ inhibición B a lo largo del vehículo
No tratado	46,9	-
TNFα (100 ng/ml) (estimulado)	202,4	-
TNFα + vehículo (0,004% de DMSO)	161,8	0%
TNFα + E5 (0,002%)	197,7	-15,9%
TNFα + E5 (0,004%)	201,3	-24,3%

Ejemplo 7

Efectos antiinflamatorios sobre la liberación de mediadores proinflamatorios inducidos por UV en la epidermis reconstituida

[0156] El efecto del extracto *Paulownia tomentosa* (E3) se evaluó para actividad anti-inflamatoria tópica en equivalentes epidérmicos humanos. Equivalentes epidérmicos (PAI 200 HCF), de múltiples capas y la epidermis diferenciada que consisten en queratinocitos epidérmicos humanos normales, se adquirieron de MatTek (Ashland, MA). Tras la recepción, equivalentes epidérmicos se incubaron durante 24 horas a 37°C en medio de mantenimiento sin hidrocortisona. Equivalentes fueron tratados tópicamente (2 mg/cm²) con extractos de *Paulownia tomentosa* en 70% etanol/30% propilenglicol 2 horas antes de la exposición a la luz ultravioleta solar (simulador solar 1000W-Oriel equipado con un filtro 1-mm Schott WG 320; dosis UV aplicada: 70 kJ/m², medido a 360 nm). Equivalentes se incubaron durante 24 horas a 37°C con medio de mantenimiento a continuación, se analizaron los sobrenadantes de liberación de citoquinas de IL-8 e IL-1α utilizando kits comercialmente disponibles (Millipore Corp., Billerica, MA).

Tabla 3

Tratamiento (dosis, como % p/v)	Media de liberación IL-8 (pg/ml)	Porcentaje de inhibición de la inflamación de la piel (en el vehículo)
No tratado, Sin 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> de 0,1%	135,1	46,8%
UV (60KJ) + <i>Paulownia tomentosa</i> 5%	125,9	50,3%

5

Tabla 4

Tratamiento (dosis, como % p/v)	Media de liberación IL-1 α (pg/ml)	Inhibición de porcentaje de inflamación de la piel (en el vehículo)
No tratado, Sin 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> de 0,1%	161,2	55,2%
UV (60KJ) + Extracto de <i>Paulownia tomentosa</i> de 5%	183,3	42,7%

[0157] Basándose en el ejemplo anterior, la aplicación tópica del extracto de *Paulownia tomentosa* era capaz de reducir significativamente la liberación estimulada por UV de mediadores inflamatorios. Por lo tanto, se espera que los extractos de *Paulownia tomentosa* proporcionen un beneficio antiinflamatorio eficaz cuando se aplica a la piel.

Ejemplo 8

25

[0158] **Inhibición de la formación de especies de oxígeno reactivo en epidermis reconstituida.** Formación de peróxido de hidrógeno inducido por UV se determinó utilizando una modificación del método de Martin et al., Arch Dermatol Res. (2008) 300: 69-80, en la epidermis reconstituida y la línea celular epitelial humana, KB. Equivalentes epidérmicos (EPI 200 HCF), de múltiples capas y la epidermis diferenciada que consisten en queratinocitos epidérmicos humanos normales, se adquirieron de MatTek (Ashland, MA). Tras la recepción, 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 de hidrógeno peróxido sensible 5-(y-6)-clorometilo-2',7'-diacetato de diclorodihidro-fluoresceína, éster de acetilo (CM-H2DCFDA) (Invitrogen Corp, Carlsbad, CA). Después de la incubación, la placa se lavó para eliminar el exceso de sonda y equivalentes se trataron tópicamente (2 mg/cm²) con extracto de *Paulownia tomentosa* (E3) en 70% etanol/30% vehículo de propilenglicol. La placa se leyó inmediatamente en un lector de placas fluorescente fijado en longitud de onda de excitación 485 nm/emisión 530 nm para detectar la formación de peróxido basal. La placa se expone a UV (simulador solar 1000W-Oriel equipado con un filtro de 1 mm Schott WG 320; dosis de UV aplicada 4,2 kJ/m², medido a 360 nm). La placa se leyó 60 minutos después de la exposición UV.

40

Tabla 5

Tratamiento (Dosis, como % p/v)	Media de unidades fluorescentes	Inhibición de porcentaje de la 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

50

[0159] En base al ejemplo, la aplicación tópica de extractos de *Paulownia tomentosa* era capaz de reducir significativamente la producción estimulada por UV de ROS en epidermis reconstituida. Por lo tanto cuando se aplica a la piel, se esperaría que los extractos *Paulownia tomentosa* proporcionara protección contra la inducción de ROS de la irradiación solar.

55

Ejemplo 9

60

Inhibición de la formación de especies de oxígeno reactivo en las células epiteliales humanas

60

[0160] Las células KB obtenidas a partir de ATCC (ATCC#CCL-17, Manassas, VA) se sembraron en placas tratadas de cultivo de tejidos de 96 pocillos a una densidad de 5000 células/pocillo en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) suplementado con 10% suero bovino fetal (Invitrogen Corp., San Diego, CA). Después de 48 horas, las células se incubaron durante 30 minutos con 5 μ M de la sonda fluorescente de hidrógeno peróxido sensible 5-(y-6)-clorometilo-2',7'-diclorodihidro-diacetato de fluoresceína, éster de acetilo (CM-H2DCFDA) (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA). Después de la incubación, la placa se lavó para eliminar el exceso de sonda y se añadió

65

extracto de *Paulownia tomentosa* (E3) a las concentraciones indicadas. La placa se leyó inmediatamente en un lector de placas fluorescente fijado en longitud de onda de excitación de 485 nm/emisión de 530 nm para detectar la formación de peróxido basal. La placa se expone a UV (simulador solar 1000W-Oriel equipado con un filtro de 1 mm Schott WG 320; dosis de UV aplicada 4,2 kJ/m², medido a 360 nm). La placa se leyó 60 minutos después de la exposición a UV.

Tabla 6

Tratamiento (dosis, como % p/v)	Media de unidades fluorescentes	Porcentaje de inhibición de la producción de ROS (en el vehículo)
No tratado	79,7	-
UV tratada	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%

[0161] En base a los ejemplos, el tratamiento con el extracto de *Paulownia tomentosa* era capaz de reducir significativamente la producción estimulada por UV de ROS en células epiteliales humanas. Por lo tanto cuando se aplica a la piel, se esperaría que extractos de *Paulownia tomentosa* proporcionaran protección contra la inducción de ROS de la irradiación solar.

Ejemplo 10

Protección contra la degradación de la elastasa

[0162] La elastasa de leucocitos humana (HLE) se adquirió de Sigma (St. Louis, Mo.), y se reconstituyó en 1 unidad/ml en solución salina tamponada con fosfato (PBS, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA). Ligamento de elastina de cuello bovino soluble marcado con tinte BODIPY FL se adquirió de Molecular Probes, Inc. (Eugene, OR), de tal manera que la fluorescencia se inactivó en el conjugado, y podría activarse tras la digestión de elastasa. Elastasa de leucocitos humanos (0,0625 U/ml), sustrato de elastina (25 µg/ml), y concentraciones crecientes de material de ensayo se incubaron durante dos horas a 37°C. Se midió la fluorescencia a excitación a 490 nm y emisión a 520 nm usando un lector de placas fluorescente Gemini de Molecular Devices (Sunnyvale, CA). La fluorescencia de fondo de sustrato solo se había restado de cada medición. El extracto de *Paulownia tomentosa* (E3) se preparó en DMSO a una concentración madre 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 de (%)
0	0,0
0,00001%	23,1%
0,001%	30,2%
0,005%	66,6%
0,01%	75,5%
0,02%	99,4%

[0163] Este ejemplo demuestra que extractos de *Paulownia tomentosa* pueden proteger las fibras de elastina de los daños y la degradación.

Ejemplo 11

Inhibición de la inducción de MMP inducida por UV

[0164] La capacidad de extracto de *Paulownia tomentosa* (E3) para inhibir metaloproteinasas de matriz-1 y -9 (MMP-1 y -9) inducida por UV se evaluó en equivalentes epidérmicos derivados de queratinocitos epidérmicos humanos normales. MMPs son una familia de enzimas que juegan un papel importante en el remodelado fisiológico y la 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 de fotoenvejecimiento y la pérdida de firmeza y elasticidad. Véase G.J. Fisher, et al., J Invest Dermatol. Symposium Proceedings. 14 (1): 20-24 (2009).

[0165] Con el fin de evaluar la capacidad de extractos de *Paulownia tomentosa* para inhibir las MMP inducidas por UV, equivalentes epidérmicos (EPI 200 HCF), multicapa y epidermis diferenciada que consisten en queratinocitos epidérmicos humanos normales, fueron adquiridos de MatTek (Ashland, MA). Tras la recepción, equivalentes epidérmicos se incubaron durante 24 horas a 37°C en medio de mantenimiento sin hidrocortisona. Equivalentes fueron tratados tópicamente (2 mg/cm²) con extracto de *Paulownia tomentosa* (E3) en 70% etanol/30% propilenglicol 2 horas antes de la exposición a la luz ultravioleta solar (simulador solar 1000W-Oriel equipado con un filtro de 1-mm Schott WG 320; dosis de UV aplicada: 70 kJ/m², medido a 360 nm). Los equivalentes se incubaron durante 48 horas a 37°C con medio de mantenimiento a continuación, se analizaron los sobrenadantes para la MMP-1 y -9 utilizando kits disponibles comercialmente (R&D Systems, Minneapolis, MN). Los datos en la Tabla 8 representan la media de 2 experimentos independientes, realizándose cada condición experimental utilizando tejidos duplicados.

Tabla 8

Tratamiento (dosis, como % p/v)	Media de liberación 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)	La media de liberación MMP-9 (ng/ml)	Porcentaje de inhibición de producción de MMP-9
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%

[0166] Sobre la base del ejemplo de aplicación tópica de extracto de *Paulownia tomentosa* era capaz de reducir significativamente la liberación estimulada de UV-MMP-1 y -9. Por lo tanto cuando se aplica a la piel, se esperaría que los extractos *Paulownia tomentosa* proporcionarían protección contra la inducción de MMP-1 y -9 después de la irradiación solar.

Ejemplo 12

Inhibición de TNF- α - inducción inducida por MMP

[0167] Con el fin de evaluar la capacidad de extracto de *Paulownia tomentosa* (E3) para inhibir MMPs inducidas por TNF- α , equivalentes epidérmicos (EPI 200 HCF), de múltiples capas y epidermis diferenciada que consisten en queratinocitos epidérmicos humanos normales, fueron adquiridos de MatTek (Ashland, MA). Tras la recepción, equivalentes epidérmicos se incubaron durante 24 horas a 37°C en medio de mantenimiento sin hidrocortisona. Equivalentes fueron tratados tópicamente (2 mg/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). Equivalentes se incubaron durante 48 horas a 37°C con medio de mantenimiento a continuación, se analizaron los sobrenadantes para la MMP-1 y -9 utilizando kits disponibles comercialmente (R&D Systems, Minneapolis, MN).

Tabla 10

Tratamiento (dosis, como % p/v)	La media de liberación de MMP-1 (ng/ml)	Inhibición de porcentaje de producción de MMP-1
No tratado	4848,4	-
TNF- α inducida	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%

5

Tabla 11

10

15

Tratamiento (dosis, como % p/v)	Media de liberación de MMP-9 (ng/ml)	Inhibición de porcentaje de producción MMP-9
No tratado	13217,6	-
TNF- α inducida	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%

20

[0168] Con base en la aplicación tópica de ejemplo de extracto de *Paulownia tomentosa* capaz de reducir significativamente la liberación estimulada por TNF- α de MMP-1 y -9. Por lo tanto cuando se aplican a la piel, se esperaba que extractos de *Paulownia tomentosa* proporcionaran protección contra la inducción de MMP-1 y -9.

Ejemplo 13

25

[0169] El ENSAYO DE PROMOTOR DE TROPOELASTINA se realizó a través de *Tanacetum parthenium* (extracto de matricaria libre de parthenolide Integrado de Botanical Technologies de Ossining, NY). *Tanacetum parthenium* se diluyó en medio de cultivo celular (DMEM Media of Invitrogen, San Diego CA) y *Paulownia tomentosa* se diluyó en DMSO a la concentración de "activo" indicado en la Tabla 12 a continuación. Los compuestos se añadieron a las células transfectadas H9c2 y se incubaron durante 24 horas. Las muestras de ensayo se compararon con los controles respectivos. Los resultados se muestran en la Tabla 12 a continuación.

30

Tabla 12

35

40

45

50

Compuesto/Extracto	Concentraciones respectivas de Activos (sobre base activa)	Actividad promotora de tropoelastina normalizada (RLU)	Variación porcentual con respecto a los controles respectivos	Ratio de inhibidor NF κ B-: Tropoelastina promotora
Control no tratado	-	2,69	-	
<i>Tanacetum parthenium</i>	0,002%	2,74	2%	
<i>Tanacetum parthenium</i>	0,005%	2,73	2%	
Control del vehículo (DMSO)	0,005%	2,25	-	
<i>Paulownia tomentosa</i>	0,005%	2,97	32%	
<i>Paulownia tomentosa</i> + <i>Tanacetum parthenium</i>	0,005% + 0,002%	3,48	55%	2,5:1
<i>Paulownia tomentosa</i> + <i>Tanacetum parthenium</i>	0,005% + 0,005%	3,64	62%	1:1

55

[0170] Como se puede observar de los resultados mostrados en la Tabla 12, *Paulownia tomentosa* y *Tanacetum parthenium* demostraron cambios porcentuales en la promoción de la tropoelastina en los controles respectivos de 32% y 2%, respectivamente. Por el contrario, la combinación de *Paulownia tomentosa* y *Tanacetum parthenium* demostró una mejoría del 55% en promoción de tropoelastina sobre el control del vehículo. Esto era mucho mayor que un mero efecto aditivo en el rendimiento.

60

[0171] Se observó un efecto sinérgico similar cuando la concentración de *Tanacetum parthenium* se elevó de 0,002% a 0,005%. *Tanacetum parthenium* a la concentración más alta también mostró un porcentaje de cambio en la promoción de la tropoelastina por el control de 2%, mientras que la combinación de *Paulownia tomentosa* y *Tanacetum parthenium* logró un porcentaje de cambio en la promoción de la tropoelastina sobre el control del vehículo de 62%.

[0172] Los datos demuestran que la combinación de *Paulownia tomentosa* y promotor de tropoelastina (*Tanacetum parthenium*) produce un aumento sorprendente y sinérgico en la actividad de promoción de la tropoelastina.

5 Ejemplo 14 (no reivindicado)

[0173] La siguiente composición para el cuidado de la piel se preparó utilizando los ingredientes mostrados en la Tabla 13 de acuerdo con la presente invención.

10

TABLA 13

Número de serie	Nombre comercial de ingrediente	Nombre CTFA/INCI	Porcentaje en Formulación (en peso)	
15	1	AGUA PURIFICADA	AGUA	59,69
	2	Ultrez 10	Carbómero	0,60
	3	VERSENE NA	EDTA disódico	0,20
	4	Brij 72	Steareth-2	0,50
20	5	Brij 721	Steareth-21	1,00
	6	Finsolv TN	Benzoato de alquilo C12-15	2,00
	7	Miglyol 812 aceite neutro	Triglicérido caprílico/cáprico	2,50
	8	Emery 917	Glicerina	3,00
25	9	PENRECO SNOW WHITE	Petrolato	0,50
	10	Dimeticona	Dow Corning Q7-9120 Silicona Fluide (20 cst)	2,00
	11	Phenonip XB	Metilparabeno, etiparabeno, propilparabeno, fenoxietanol	1,00
30	12	Transcutol CG	EtoxiDiclicol	5,00
	13	1,0% de ácido cítrico	Ácido cítrico	0,01
	14	Extracto del árbol de princesa	Extracto <i>Paulownia imperialis</i>	2,00
	15	Butilenglicol	Butilenglicol	20,00
35	16	GRANULADOS DE SODIO HIDRÓXIDO (7680-88) Granulados de NF FCC	Hidróxido de sodio	Según sea necesario
			Total	100,00

40

[0174] La composición anterior se preparó de la siguiente manera: Se añadió agua purificada a un tanque principal a una temperatura de 20-40°C con agitación suave. El Verseno NA (EDTA disódico) y después se añadió al tanque principal. La agitación en el tanque se detuvo y Ultrez 10 (Carbómero) se añadió por recubrimiento uniforme de la parte superior de la mezcla de agua. La mezcla se dejó en remojo y se inició la agitación y la calefacción. La mezcla se calentó y se mantuvo a 55-60°C, y se mezcló durante 15 minutos o hasta homogeneidad.

45

[0175] Una fase de aceite se preparó mediante la adición de Finsolv TN (benzoato de alquilo C12-15) a un recipiente de fase de limpieza, adecuado con agitación y calentamiento para conseguir 55-60°C. Después se alcanzó dicha temperatura Brij 72 y 721 (Steareth-2, -21 resp.), migliol (triglicérido caprílico/cáprico), Emery 917 (glicerina), y Penreco snow white (petrolato) se añadieron y se mezclaron a 55-60°C hasta la adición al tanque principal.

50

[0176] La fase de aceite se añadió al depósito principal con el aumento de la agitación y el calentamiento se detuvo. La mezcla resultante se mezcló a alta velocidad durante 10-20 minutos. A 50°C o menos, se añadió la dimeticona (Dow Corning Silicone Fluid). La mezcla de carga se enfrió a 40°C y se añadió Phenonip XB (mezcla conservante). La mezcla se mezcló adicionalmente durante 10 minutos o hasta que esté uniforme. El hidróxido de sodio se añadió rápidamente (pH objetivo = 5,4) con una nueva mezcla durante 10 minutos o hasta que se alcance un pH uniforme.

55

[0177] Una premezcla activa se hace mediante la adición de Transcutol CG, butileno glicol, ácido cítrico, y extracto de árbol de princesa a un recipiente separado y mezclar bien hasta uniformidad.

60

[0178] La formulación final se hizo mediante la adición de los ingredientes activos de premezcla a la fase principal del tanque principal, y mezclando durante un período adicional de 10- 20 minutos para disolver completamente o hasta que esté uniforme. Los volúmenes finales se hicieron con agua, la formulación se mezcló durante 10 minutos, y el pH se registró.

65

[0179] Las muestras de la composición se colocaron en un horno de 50°C durante 2 semanas y mostraron una

buena estabilidad primaria.

Ejemplo 15 (no reivindicado)

- 5 **[0180]** La siguiente composición para el cuidado de la piel se preparó utilizando los ingredientes mostrados en la Tabla 14 de acuerdo con la presente invención.

TABLA 14

10

Número de serie	Nombre CTFA/INCI	Porcentaje en la Formulación (en peso)
1	Agua purificada	75,55
15 2	EDTA disódico	0,15
3	Amonio de Acriloildimetiltaurato/ copolímero VP	0,30
4	Clorfenesina C	0,20
5	Butilenglicol	6,00
20 6	Olivato de cetearílico/Olivato de sorbitán	0,50
7	Ácido esteárico	0,50
8	Etilhexilglicerina	1,00
9	Ciclopentasiloxano y ciclohexasiloxano	5,00
25 10	Polímero cruzado de ciclopentasiloxano y dimeticona	3,00
11	Dimeticonol y dimeticona	2,00
12	Hidróxido de sodio	2,40
30 13	Poliacrilato y 13 Polisobuteno y Polisorbato 20	1,00
14	Metilisotiazolinona	0,15
15	Fragancia	0,01
16	FD&C Red	0,12
35 17	D&C amarillo	0,12
18	Extracto de <i>Paulownia imperialis</i> (Árbol de Princesa)	2,00
	Total	100,00

- 40 **[0181]** La composición anterior se preparó de la siguiente manera: Se añadió agua purificada a un tanque principal seguido por la adición de EDTA disódico y se mezcla hasta que el EDTA se disuelve. Acriloildimetiltaurato de amonio/copolímero VP se roció y la mezcla resultante se calienta a 70-75°C. Después se logra temperatura establecida, se añadieron olivato cetearílico/Olivato de sorbitán y ácido esteárico mientras se agita la mezcla durante 5 minutos a temperatura programada.

- 45 **[0182]** Una premezcla de activos se preparó disolviendo extracto de árbol de princesa en butilenglicol a 40-50°C en un recipiente separado. Poliacrilato 13 y poliisobuteno y polisorbato 20 se añadieron a la mezcla de árbol de princesa y después se mezcla hasta uniformidad. La temperatura se bajó a 35 a 40°C y se deja de lado hasta que esté listo para añadirse al tanque principal.

- 50 **[0183]** Una premezcla de clorofenesina se preparó añadiendo clorofehesina a glicol de butileno en un recipiente separado y calentando a 35°C, seguido de la adición de metilisotiazolinona. La mezcla resultante se calentó a 50-55°C y la temperatura se mantuvo hasta el momento de mezclarse en el tanque principal.

- 55 **[0184]** Una fase de aceite se preparó en un recipiente separado mediante la adición de ciclopentasiloxano y polímero cruzado de dimeticona de ciclopentasiloxano y ciclohexasiloxano mientras se mezcla y se calienta a 55-60°C hasta que esté uniforme. A continuación se añadió etilhexilglicerina y se mezcla hasta uniformidad, seguido de la adición de ácido esteárico con la temperatura mantenida entre 55 a 60°C.

- 60 **[0185]** Después se añadió la fase de aceite al tanque principal lentamente con agitación vigorosa a una temperatura de 70-75°C. Dimeticonol y dimeticona se añadieron al lote principal y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos o hasta que esté uniforme, después de lo cual se detuvo el calentamiento. El pH principal se ajustó a entre 5,0 a 5,5 con hidróxido de sodio. Se añadió lentamente la fase de clorofenesina a 50-55°C, mientras que se mantiene la agitación. La mezcla se enfrió a 35-40°C y la fragancia, FD&C rojo y D&C Yellow se añadieron y se mezclaron bien mientras que se mantenía la temperatura.

65

[0186] La formulación final se logró mediante la adición de la premezcla activa al tanque principal lentamente con mezclado suave. La mezcla se mezcló durante 10 a 20 minutos adicionales hasta que esté uniforme. Los volúmenes finales se hicieron con agua, la formulación se mezcló durante 10 minutos, y el pH se registró.

5 [0187] Las muestras de la composición se colocaron en un horno de 50°C durante 2 semanas y mostraron una buena estabilidad primaria.

Ejemplo 16

10 [0188] El siguiente método general ilustra la preparación de extractos de madera *Paulownia* de especies de *Paulownia* de acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención.

15 [0189] Madera de *Paulownia elongata* se obtuvo de The Paulownia Barn, LLC; Swansea, SC 29160 como virutas o 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 maderas recién cortadas. Diez gramos (10 g) de virutas de madera secas de cada madera se suspendieron por separado en recipientes de vidrio, cada uno con 250 ml de etanol de grado reactivo y se mantuvieron a temperatura ambiente durante 72 h con mezcla ocasional de los contenidos. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se secó a baja presión usando el evaporador rotatorio a 30°C. El extracto crudo seco se obtuvo en 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

30 Ejemplo 17

[0190] El siguiente ejemplo ilustra las propiedades para aclarar la piel de extractos *Paulownia spp.* E6-E9.

35 [0191] Los cuatro extractos se ensayaron a diferentes concentraciones de hasta 2% (datos mostrados en la Tabla 16) a través 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 mediante el ensayo de MTT para todos los extractos y se calcula como % de reducción de la viabilidad celular en comparación con el control, en el que la reducción $\geq 30\%$ de la viabilidad celular constituyen problemas significativos de citotoxicidad por materiales de ensayo. La cantidad de color púrpura producido es directamente proporcional al número de células viables. En este experimento, ninguno de los extractos a concentraciones ensayadas mostró las cuestiones significativas de viabilidad celular.

Tabla 16

Aclaramiento de piel de extractos de especies de <i>Paulownia</i> en Modelo de Piel 3D			
Código de extracto	Conc. (%)	Grado de luminosidad (ΔL)	Valor P
E6	1	0,76	0,159
	2	1,21	0,096
E7	1	0,43	0,415
	2	2,39	0,023
E8	1	0,44	0,414
	2	0,89	0,354
E9	1	1,12	0,075
	2	2,99	0,013

Ejemplo 18: Aislamiento e identificación de *Paulownina*

60 [0192] El aislamiento de componentes principales (*Paulownina*) de extracto de *Paulownia tomentosa* se logró con una combinación de fraccionamiento y etapas de HPLC prep. Se obtuvo una muestra de 170 mg con tiempos de retención idénticos y espectros UV como de la mayor señal del extracto a una pureza de >90%. Los estudios espectroscópicos confirmaron su identidad como de *Paulownina*.

Ejemplo 19

65

[0193] Paulownina se ensayó a diferentes concentraciones de hasta 2% (datos mostrados en la Tabla 17) a través del Modelo de Equivalentes Epidérmicos de la Piel como una prueba de aclaramiento de la piel (ΔL) como se describió anteriormente. El potencial de citotoxicidad se determinó mediante el ensayo MTT como se describió anteriormente. Paulownina no mostró ninguna citotoxicidad significativa a la concentración probada.

Tabla 17

Código de extracto	Conc. (%)	Grado de aclaramiento ($\otimes L$)	Valor p*
Componente principal (Paulownina)	0,5	0,69	0,099
	1	1,52	0,016
	2	2,79	0,009
* Valor p fue calculado por la prueba T referenciando datos de artículos de prueba con el control del vehículo			

Ejemplo 20:

[0194] El siguiente ejemplo ilustra las propiedades de inhibición de NF- κB de Paulownia spp. Extractos E6-E9.

[0195] El ensayo de inhibición de NF- κB , descrito anteriormente, se llevó a cabo para los extractos E6-E9 y también para una muestra de Paulownina de pureza >90%. Su inhibición NF- κB se indica como valores de CI50 en las Tablas 18 y 19, respectivamente.

Tabla 18: Especies de Paulownia inhiben la Inhibición de NF- κB .

Código de extractos	Inhibición de NF- κB , CI50 ($\mu g/ml$)
E6	38
E7	<30
E8	130
E9	47

Tabla 19: Paulownina inhibe la inhibición de NF- κB

Código de extractos	Inhibición de NF- κB , CI50 ($\mu g/ml$)
Paulownina	148

Ejemplo 21

Preparación y ensayo de una fracción enriquecida por paulownina

[0196] Fracción enriquecida por Paulownina de extracto de madera Kiri se preparó de la siguiente manera:

[0197] El polvo de madera Kiri (1 g) se disolvió en metanol suficiente y se cargó a gel de sílice de fase inversa (2 g). Una elución de secuencia 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 se secó para obtener una muestra de la fracción enriquecida con un componente principal (> 50%) de Paulownina.

[0198] La fracción enriquecida por paulownina se ensayó a diferentes concentraciones de hasta 0,5% (datos mostrados en la Tabla 20 a continuación) 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 mediante el ensayo de MTT como se describió anteriormente. La fracción enriquecida de Paulownina no mostró citotoxicidad significativa en las concentraciones ensayadas.

Tabla 20: Aclaramiento de la piel de fracción enriquecida por Paulownia

Código de extracto	Cónico. (%)	Grado de luminosidad (ΔL)	Desviación estándar
Fracción enriquecida por Paulownina	0,05	0,31	0,39
	0,25	2,01	0,13
	0,5	3,00	0,14

Reivindicaciones

1. Una composición que comprende
 - 5 (a) un extracto seleccionado de entre el grupo que consiste en extracto de madera *Paulownia tomentosa*, extracto de madera *Paulownia fortunei*, extracto de madera *Paulownia elongata*, extracto de madera *Paulownia kawakamii*, y combinaciones de dos o más de los mismos, en el que dicho extracto contiene Paulownina; o
 - 10 (b) Paulownina,

para su uso en un método para reducir la inflamación en la piel que presenta la inflamación debido a la exposición a rayos solares, enrojecimiento, rosácea o acné, en el que se aplica la composición a dicha piel.
- 15 2. La composición según la realización de la reivindicación 1 (a) en la que dicho extracto es un extracto polar.
3. La composición según la reivindicación 2 en la que dicho extracto polar se extrajo usando uno o más disolventes que comprenden alcoholes C₁-C₈, glicoles C₁-C₈ o una combinación de dos o más de los mismos, por ejemplo, usando uno o más disolventes que comprende etanol, metanol, o combinaciones de los mismos.
- 20 4. La composición según la reivindicación 2 en la que dicho extracto se extrajo utilizando un disolvente que tiene una constante dieléctrica de aproximadamente 4 a aproximadamente 60 a 20°C.
5. La composición según la reivindicación 1 de realización (a) en la que dicho extracto es un extracto no polar.
- 25 6. La composición según la reivindicación 1 de realización (a) en la que dicha composición comprende de mayor que cero a alrededor de 20% del extracto, por ejemplo de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5% del extracto.
- 30 7. La composición según la reivindicación 1 de realización (a) o la reivindicación 6 en la que dicho extracto es un extracto polar de madera *Paulownia tomentosa*.
8. La composición según la reivindicación 1 de realización (a) en la que dicha composición comprende un extracto seleccionado entre el grupo que consiste en extracto de madera *Paulownia tomentosa*, extracto de madera *Paulownia fortunei*, extracto de madera *Paulownia elongata*, y combinaciones de dos o más de ellos, y una portadora, estando dicha composición en forma de una solución, suspensión, loción, crema, suero, gel, barra, aerosol, pomada, gel líquido, pastilla de jabón, champú, acondicionador de cabello, pasta, espuma, polvo, mousse, espuma de afeitar, hidrogel, o producto formador de lámina.
- 35 9. La composición según la reivindicación 1 de realización (b) en la que dicha composición comprende de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10% de paulownina, y un vehículo, estando dicha composición en forma de una solución, suspensión, loción, crema, suero, gel, barra, aerosol, pomada, gel líquido, pastilla de jabón, champú, acondicionador para el cabello, pasta, espuma, polvo, espuma, espuma de afeitar, hidrogel, o producto formador de lámina.
- 40 10. La composición según la reivindicación 1 de realización (b) en la que dicha composición comprende de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% de paulownina.
- 50 11. La composición según la reivindicación 1 de realización (a) o la reivindicación 1 de realización (b) en la que dicha composición comprende además un agente anti-inflamatorio adicional.
12. La composición según la reivindicación 11 en la que dicho agente anti-inflamatorio adicional comprende un resorcinol sustituido o un extracto de *Tanacetum parthenium* (matricaria).
- 55 13. La composición según la reivindicación 1 de realización (a) o la reivindicación 1 de realización (b) en la que dicha piel está exhibiendo inflamación debido a la exposición a los rayos solares.
14. La composición según la reivindicación 1 de realización (a) o la reivindicación 1 de realización (b) en la que dicha piel exhibe rosácea.
- 60 15. La composición según la reivindicación 1 de realización (a) o la reivindicación 1 de realización (b) en la que dicha piel exhibe acné.