

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 703**

51 Int. Cl.:

A61K 8/64 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00976694 .0**

96 Fecha de presentación: **30.10.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1139974**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.10.2001**

54 Título: **COMPOSICIONES DESPIGMENTANTES A BASE DE SOJA PARA EL CUIDADO DE LA PIEL.**

30 Prioridad:
05.11.1999 US 163906 P
03.05.2000 US 201494 P
27.10.2000 US 698454

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.03.2012

73 Titular/es:
**JOHNSON & JOHNSON CONSUMER
COMPANIES, INC.
199 GRANDVIEW ROAD
SKILLMAN, NEW JERSEY 08558, US**

72 Inventor/es:
**SEIBERG, Miri;
LIU, Jue-Chen;
SHAPIRO, Stanley;
KUNG, John;
GROSSMAN, Rachel y
MILLER, Jonathan, D.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 375 703 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones despigmentantes a base de soja para el cuidado de la piel

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones desnaturalizadas que contienen productos de soja que pueden usarse para la despigmentación, para equilibrar el tono y textura de la piel, para dar firmeza a la piel y para el cuidado de la piel. Más particularmente, la presente invención se refiere al uso de composiciones que contienen soja para la despigmentación, produciendo una piel con un tono y color uniformes, aumentando la elasticidad de la piel y reduciendo el envejecimiento de la piel, aumentando la firmeza de la piel y promoviendo un aspecto de la piel más joven, para la prevención y el tratamiento de daños inducidos por el sol, para controlar el brillo, para el tratamiento y prevención del acné, para tratamiento de la celulitis y para inducir una sensación en la piel estéticamente agradable.

Antecedentes de la invención

15 El entendimiento de la base química y enzimática de la melanogénesis está muy documentado. Los melanocitos migran desde la cresta neural embrionaria al interior de la piel para producir gránulos secretores, melanosomas, que producen melanina. La melanogénesis se produce dentro del melanosoma y la melanina se distribuye posteriormente a los queratinocitos mediante las dendritas melanocíticas. La enzima clave en la melanogénesis es la tirosinasa, que inicia una cascada de reacciones que convierten la tirosina al biopolímero melanina. Se conocen dos proteínas relacionadas con la tirosinasa (PRT), PRT-1 y PRT-2. Estas proteínas comparten con la tirosinasa una homología de aproximadamente un 40 % y poseen actividades catalíticas así como funciones reguladoras en la melanogénesis. La PRT-1 es la glucoproteína más abundante en los melanocitos.

20 Durante muchos años, la coloración de la piel ha sido motivo de preocupación para los seres humanos. En particular, la posibilidad de eliminar la hiperpigmentación, tal como la encontrada en manchas asociadas con la edad, pecas o envejecimiento de la piel, es generalmente de interés para individuos que desean un cutis uniforme. En algunas partes del mundo, se desea el blanqueamiento general del cuerpo. Se han propuesto diversos procedimientos para lograr la despigmentación. Por ejemplo, para la despigmentación se han usado el ácido kójico, la hidroquinona, los retinoides y otros compuestos químicos. Muchas de estas soluciones previas no se han encontrado aceptables. A menudo existe una línea de demarcación diferenciada entre las zonas de la piel a las que se han aplicado dichas composiciones previas. Por lo tanto, para conseguir el resultado deseado se requiere una aplicación meticulosa de todos estos compuestos. También se ha encontrado que muchos de estos compuestos irritan bastante la piel y son por tanto indeseables para su uso.

30 La hiperpigmentación postinflamatoria es un problema frecuente, que representa diversos trastornos cutáneos así como intervenciones terapéuticas. Sin embargo, los mecanismos subyacentes y la variabilidad individual mostrada para el desarrollo de la hiperpigmentación postinflamatoria no se conocen bien. Los tratamientos impulsados por láser no son eficaces para intensificar la pigmentación intradérmica o postinflamatoria y no son siempre asequibles. La hidroquinona y los protectores solares de amplio espectro se usan rutinariamente después del tratamiento terapéutico, pero no previenen ni eliminan completamente las lesiones hiperpigmentarias. Se desea enormemente un tratamiento inocuo, eficaz y asequible, para la hiperpigmentación postinflamatoria. Es incluso más deseable la incorporación de dicho tratamiento en un producto diario para el cuidado de la piel, que dé lugar a una piel más sana y con mejor aspecto.

40 El envejecimiento de la piel es un fenómeno complejo resultante de la interacción de diversos factores intrínsecos y extrínsecos. Los cambios en la piel, asociados con envejecimiento, frecuentemente se manifiestan como discapacidades cosméticas. Debido a su impacto psicológico, el envejecimiento de la piel se ha convertido en un tema de gran trascendencia y preocupación social. Con el envejecimiento de los nacidos tras la Segunda Guerra Mundial, la era del cuidado cosmético, mantenimiento y rejuvenecimiento cosmético cobra una notable concienciación. Los procedimientos para prevenir y tratar el envejecimiento de la piel son muy deseados. El envejecimiento intrínseco es un proceso inevitable, genéticamente programado. Entre las influencias extrínsecas (viento, calor, humo del tabaco, productos químicos, etc.), la radiación ultravioleta parece ser el único factor más importante asociado con el envejecimiento de la piel. El fotoenvejecimiento está inducido por exposición acumulativa a radiación ultravioleta (RUV). El aumento de exposición solar recreativa, incluyendo excesivos baños solares, el empobrecimiento de ozono estratosférico y el uso de RUV en el tratamiento de diversas enfermedades cutáneas, ha conducido a aumentar la frecuencia del fotoenvejecimiento durante las últimas décadas. Los daños solares pueden impedirse evitando el sol y con una correcta protección solar y podrían invertirse mediante el uso de retinoides tópicos que serían irritantes y costosos.

La sobreexposición a radiación ultravioleta y visible también produce quemaduras solares. El uso de aspirina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, baños fríos y esteroides tópicos ofrecen solamente un alivio leve.

55 Se desea poseer un solo tratamiento tópico que previniese o invirtiese el envejecimiento de la piel y proporcionase protección o alivio de las quemaduras solares. Es más deseable poseer un tratamiento tópico sencillo y asequible para el cuidado diario de la piel, que proporcionase estos beneficios, sin irritación ni efectos secundarios negativos y que adicionalmente proporcionase el aspecto cutáneo homogéneo deseado, la textura y tono uniformes e indujese

firmeza en la piel y un aspecto más joven y sano.

5 El acné es un trastorno dermatológico inflamatorio que se produce frecuentemente en la adolescencia y con cierta regularidad en adultos de edad avanzada de la especie humana. Él acné puede incluir lesiones en la piel que varían desde el comedón en un folículo pilosebáceo, a síntomas co-inflamatorios más graves tales como pústulas, pápulas, quistes y nódulos. La afección no sólo es molesta para quien la padece, sino que también es embarazosa y puede dar como resultado la desfiguración y marcas cicatriciales.

En el pasado se han intentado muchas estrategias diversas para mejorar este trastorno, siendo algunos tratamientos más eficaces que otros. Los ataques varían desde un lavado y limpieza sencillo hasta el empleo de productos farmacéuticos.

10 Se desea poseer un tratamiento tópico sencillo que prevenga o invierta el acné, que no necesite ninguna prescripción farmacéutica. Se desea más poseer un tratamiento tópico sencillo y asequible para el cuidado diario de la piel, que proporcione estos beneficios, sin irritación ni efectos secundarios negativos y que adicionalmente proporcione el aspecto cutáneo homogéneo deseado, la textura y tono uniformes e induzca firmeza en la piel y un aspecto más sano.

15 La piel de naranja en la piel de los muslos y glúteos es un fenómeno denominado comúnmente celulitis, que afecta a las mujeres con mucha más frecuencia que a los hombres. La patofisiología básica de la celulitis no se ha identificado claramente. Teóricamente, la celulitis podría reflejar diferencias en la bioquímica del tejido adiposo o estructura del tejido conectivo de los individuos afectados frente a los no afectados o regiones dentro de un individuo. No existen pruebas de ninguna función principal de la fisiología del tejido adiposo, flujo sanguíneo o bioquímica en la etiología de la celulitis, aunque el tejido conectivo del muslo de las mujeres está estructurado para
20 acentuar diferencias en pequeños depósitos tisulares adiposos sub-dérmicos. Los productos destinados para remediar la celulitis (por ejemplo Cellasene) se han comercializado por todo el mundo, pero se duda de su eficacia. Los procedimientos para tratar la celulitis, como las técnicas lipoplásticas asistidas por sondas sólidas ultrasónicas o lipoescultura con jeringa, dan como resultado algún contorneado corporal pero son dolorosas y costosas y necesitan
25 tratamientos repetidos. Se desea poseer un tratamiento tópico asequible que prevenga o invierta la celulitis e induzca la reafirmación de la piel, dando como resultado un aspecto de la piel más sano, más joven y proporcione un cuidado diario de la piel sin irritación ni efectos secundarios negativos.

30 En la Solicitud de Patente PCT WO 99/04752 de los autores de la presente invención, presentada anteriormente, se describe el uso de extractos no pasteurizados derivados de soja con el fin de despigmentar la piel. Los autores de la presente invención han encontrado ahora nuevas composiciones establecidas y cosméticamente superiores que contienen dichos productos de soja que contienen menos del 0,1 % de tensioactivos, que poseen mayor actividad despigmentante de la piel y que son menos costosas de fabricar. Inesperadamente los autores de la presente invención han encontrado que las composiciones que contienen soja poseen actividad anti-envejecimiento, aumentan mejor la elasticidad y firmeza de la piel y son útiles en la prevención y en el tratamiento de daños
35 inducidos por el sol y acné.

Sumario de la invención

40 La presente invención presenta una composición para el cuidado de la piel para la administración tópica de un producto de soja (por ejemplo para un mamífero tal como un ser humano) que comprende un producto de soja (por ejemplo una leche o polvo de soja no desnaturalizada) y un sistema estabilizante, comprendiendo el sistema estabilizante uno o más miembros seleccionados del grupo que consiste en un antioxidante, un agente quelante, o un conservante. Preferentemente, las composiciones de la presente invención no contienen más de aproximadamente el 0,1 % de un tensioactivo. En un aspecto, la composición comprende adicionalmente uno o más de otros agentes activos relacionados con la piel tales como, pero sin limitación, agentes despigmentantes, agentes
45 espesantes, emolientes, antioxidantes o protectores solares.

La presente invención también presenta un procedimiento de despigmentación de la piel de un mamífero, comprendiendo dicho método la etapa de aplicar a la piel las composiciones anteriores.

50 La presente invención también describe un procedimiento para mejorar el cuidado de la piel. Inesperadamente los autores de la presente invención han encontrado que la aplicación de composiciones de leche de soja o derivadas de soja aumenta la firmeza y elasticidad de la piel, el tono y textura homogéneos, reducen el envejecimiento de la piel y son útiles en la prevención y en el tratamiento de daños inducidos por el sol y acné. La presente invención proporciona ejemplos de composiciones derivadas de soja útiles para el cuidado de la piel.

Otras características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la descripción detallada de la invención y a partir de las reivindicaciones.

Breve descripción de las figuras

55 La Figura 1 muestra tres gráficos, que demuestran que la leche de soja puede inhibir la tripsina, inhibir la escisión de PAR-2 e inhibir la fagocitosis de queratinocitos.

La Figura 2 muestra cortes histológicos de piel de cerdo tratada con formulaciones de soja y teñidas para demostrar la deposición pigmentaria.

La Figura 3 muestra una fotografía de un costado de un cerdo de piel oscura, tratado con formulaciones de leche de soja y HDLA.

5 La Figura 4 muestra cortes histológicos de pieles de ratones tratadas con leche de soja y teñidas para ilustrar fibras de elastina.

La Figura 5 muestra fotografías de un individuo expuesto excesivamente al sol, después del tratamiento de una mitad de su rostro con leche de soja.

10 La Figura 6 muestra un aumento de la piel de un individuo expuesto excesivamente al sol, después del tratamiento de una mitad de su rostro con leche de soja.

La Figura 7 muestra los resultados de un estudio acnegenético y de irritación en forma gráfica.

La Figura 8 muestra una transferencia de Western de formulaciones de soja analizadas para ITS (Inhibidor de Tripsina de Soja).

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

15 Basándose en la descripción del presente documento, se cree que un experto en la materia puede usar la presente invención a su mayor extensión. Las siguientes realizaciones específicas deben considerarse meramente ilustrativas y no limitativas del resto de la descripción en modo alguno. A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento poseen el mismo significado al comúnmente entendido por un experto habitual en la materia a la cual pertenece la presente invención. Además, todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes, y otras referencias mencionadas en su interior se incorporan por referencia en el presente documento.

20 Las nuevas composiciones de la presente invención contienen productos leguminosos y preferentemente productos de soja que pueden estar en forma de un líquido (por ejemplo leche de soja) o un sólido (por ejemplo un polvo de soja o un polvo de leche de soja). Por "producto de soja" se entiende una sustancia derivada de la semilla de soja, que contiene los principios encontrados de manera natural en las semillas de soja a las concentraciones relativas como se encuentran en las semillas. En una realización, el producto de soja es un producto de soja no desnaturalizado. La "desnaturalización" se define, en el Diccionario Médico Bantam (edición de 1990), como "el cambio en las propiedades físicas y fisiológicas de una proteína, provocado por calor, rayos X o productos químicos. Estos cambios incluyen la pérdida de actividad (en el caso de enzimas) y la pérdida (o modificación) de antigenicidad (en el caso de antígenos)". Por "producto de soja no desnaturalizado" se entiende un producto de soja en el que el procesamiento para la derivación de dicho producto de soja (por ejemplo, la temperatura, medios de extracción) no elimina su actividad inhibidora proteasa. En una realización, el estado no desnaturalizado del producto de soja de la presente invención se mide por la presencia de una proteína inhibidora de la tripsina de soja (ITS).

35 En otra realización, el producto de soja es leche de soja. Una forma de preparar leche de soja es sumergir las semillas de soja en agua desionizada o purificada durante varias horas y molerlas después de su completa hidratación, añadiendo pequeñas cantidades de agua. (El proceso de molienda permite extraer la leche de la semilla de soja). Después de recoger la leche de la semilla de soja puede filtrarse para eliminar cualquiera de las partes residuales de la cáscara de la semilla. La leche de soja usada en la presente invención puede ser leche de soja fresca, como se ha descrito anteriormente, o puede prepararse a partir de polvo de semilla de soja y agua. El polvo de semilla de soja se tritura a partir de semillas de hojas y también puede liofilizarse, secarse por pulverización o secarse por congelación y la leche de soja resultante puede o no filtrarse. Dicha leche de soja preparada puede tener de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 90 % en peso de polvo de semilla de soja seco. Otro ejemplo es el uso de polvo de leche de soja, preparado a partir de leche de soja liofilizada, secada por pulverización o secada por congelación, con la adición de agua y acabado con o sin filtración u homogeneización.

Para crear los principios activos usados en la presente invención, también pueden usarse otros procedimientos de extracción de la semilla de soja. Por ejemplo, pero sin limitación, los principios activos podrían extraerse de semillas de soja molidas usando mezclas de etanol/agua, seguido por la extracción del etanol del extracto, de tal manera que la actividad inhibidora proteasa de la semilla de soja se conserve.

50 Las composiciones de la presente invención pueden contener de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 90 % en peso, del producto de soja. Por ejemplo, cuando se usa un producto de soja líquido (por ejemplo, leche de soja), la composición puede contener de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 99 % en peso (por ejemplo, de aproximadamente el 70 % a aproximadamente 99 %) del producto de soja líquido. Por ejemplo, cuando se usa un producto de soja sólido (por ejemplo, polvo de semilla de soja o polvo de leche de soja), la composición puede contener de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 50 % en peso (por ejemplo, de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 30 %, en peso) del producto de soja sólido. La composición que

comprende productos de soja sólidos también puede comprender agua (por ejemplo, agua destilada o agua que contenga leche de soja) para formar una base líquida para la composición (por ejemplo, para formar una crema, loción, solución inyectable o gel). Dicha composición puede comprender de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 98 % en peso (por ejemplo, de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 98 % en peso) de agua. Aunque sin limitarse a estos procedimientos de administración, las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía tópica, por vía oral o por vía parenteral.

Los productos de soja útiles en la presente invención pueden producirse a partir de todas las especies de semilla de soja, independientemente de su origen geográfico, exposición solar, tiempo de cosecha y similar. Sin embargo, podrían preferirse cepas, orígenes geográficos o condiciones de crecimiento específicos. Por ejemplo, podrían preferirse, pero sin limitación, cepas de semilla de soja u otras cepas de leguminosas particularmente ricas en su contenido inhibidor de tripsina (por ejemplo ITS, ITL, IBB) o condiciones de cultivo que diesen como resultado un enriquecimiento de inhibidor de tripsina en la semilla. Debe observarse que los productos leguminosos útiles en las composiciones de la presente invención poseen un olor peculiar, que puede ser tolerable en algunas culturas, pero indeseable en otras. Si fuera necesario, el olor de las composiciones de la presente invención puede reducirse usando productos de semilla de soja derivados de cepas específicas de semillas de soja que se sabe que producen un olor reducido, incluyendo, pero sin limitación, semillas carentes de lipoxigenasa-2 y las que tienen un perfil de azúcar modificado y similares. También puede reducir el olor un proceso que reduzca los niveles de oxígeno en la formulación. Para ocultar el olor, también pueden usarse diversos agentes o fragancias enmascarantes.

En una realización, las composiciones de la presente invención contienen uno o más conservantes. Debido al hecho de que las composiciones de la presente invención son no desnaturalizantes (por ejemplo, composiciones en las que se conserva la actividad inhibidora proteasa) estas pueden ser más favorables como un medio para el crecimiento microbiano. Los conservantes son útiles para prevenir sustancialmente la descomposición microbiana. Los ejemplos de conservantes incluyen fenoxietanol y parabenos tales como metilparabeno, etilparabeno y propilparabeno. Otros ejemplos de conservantes aparecen en la lista de las páginas 1654-55 del Diccionario y Manual Internacional de Principios Cosméticos, eds. Wenninger y McEwen (CTFA, 7ª edición, 1997), en lo sucesivo en el presente documento, denominado "Manual de Cosmética". La composición puede comprender de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 20 % en peso (más preferentemente de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 5 % en peso) de conservante. La contaminación microbiana también puede eliminarse por radiación gamma o por microfiltración, o por breves tratamientos térmicos que no producen la eliminación de la actividad inhibidora proteasa.

Para aumentar la vida útil y la estabilidad de las composiciones también pueden usarse antioxidantes y/o agentes quelantes. Pueden añadirse antioxidantes tanto para la estabilización de la formulación como para la eficacia biológica. Los compuestos antioxidantes y sus derivados incluyen, pero limitación, antioxidantes hidrosolubles tales como compuestos sulfhidrilo y sus derivados (por ejemplo, metabisulfito sódico y N-acetil-cisteína) ácido lipóico y ácido dihidrolipóico, resveratrol, acetil-cisteína (Iniferine®) o lactoferrina y ácido ascórbico o derivados del ácido ascórbico (por ejemplo ascorbil palmitato y ascorbil polipeptido). Antioxidantes liposolubles adecuados para su uso en las composiciones de la presente invención incluyen, pero sin limitación, hidroxitolueno butilado, retinoides (por ejemplo retinol y retinil palmitato), tocoferoles (por ejemplo acetato de tocoferol), tocotrienoles y ubiquinona. Los extractos naturales que contienen antioxidantes adecuados para su uso en las composiciones de la presente invención incluyen, pero sin limitación, extractos que contienen flavonoides e isoflavonoides y sus derivados (por ejemplo, genisteína y diadceína), extractos que contienen resveratrol y similares. Ejemplos de dichos extractos naturales incluyen semilla de uva, té verde, corteza de pino, própolis y extractos leguminosos. Otros ejemplos de antioxidantes pueden encontrarse en las páginas 1612-13 del Manual de Cosmética. Las composiciones de la presente invención pueden comprender el antioxidante en una cantidad de desde aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 20 % en peso (por ejemplo, desde aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 10 % en peso) de la composición.

Los agentes quelantes también son útiles ayudando a la estabilización de las composiciones de la presente invención. Los ejemplos de agentes quelantes incluyen EDTA y sus derivados (por ejemplo, EDTA disódico y EDTA dipotásico), Iniferine®, lactoferrina y ácido cítrico. Otros ejemplos de agentes quelantes aparecen en la lista de la página 1626 del Manual de Cosmética. Las composiciones de la presente invención pueden comprender el agente quelante en una cantidad de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 20 % en peso (por ejemplo, de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 10 % en peso) de la composición.

En las composiciones de la presente invención pueden usarse agentes espesantes (por ejemplo, agentes espesantes o potenciadores de viscosidad) para modificar su viscosidad. La viscosidad deseada de la composición dependerá del uso al cual está destinado (por ejemplo como un producto para baño, crema loción o gel). Por ejemplo, en aplicaciones tales como productos para baño o lavado, la viscosidad de la composición debe ser relativamente baja, similar a una solución acuosa. Aplicaciones como una crema, loción o gel tendrán una viscosidad ligeramente mayor (por ejemplo entre aproximadamente 100 cps y 100.000 cps).

A las composiciones de la presente invención pueden añadirse agentes espesantes para modificar la viscosidad, incluyendo polímeros, tales como poliacrilatos (por ejemplo, poliacrilamida). Otros ejemplos de agentes modificadores de viscosidad aparecen en la lista de las páginas 1692-97 del Manual de Cosmética. Para conseguir la

viscosidad apropiada, las composiciones de la presente invención pueden comprender de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 20 % en peso (por ejemplo, de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % en peso) de un agente espesante.

5 Además del producto de soja, las composiciones de la presente invención también pueden contener otros agentes despigmentantes. Ejemplos de dichos agentes despigmentantes incluyen, pero sin limitación, ácido lipóico, ácido hidrolipóico, resveratrol, ácido ascórbico, ácido kójico, hidroquinona, isoflavonas, retinóides (por ejemplo, retinol, ácido retinoico, y retinil palmitato), inhibidores de tirosinasa, inhibidores de la transferencia de melanosomas y agentes citotóxicos selectivo para melanocitos, o extractos naturales que contengan estas actividades. La cantidad del agente despigmentante usado dependerá de la actividad del compuesto y normalmente variará de 10 aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 20 % en peso (por ejemplo, de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 10 % en peso) de la composición.

15 La composición de la presente invención también puede contener compuestos que mejoren el tacto de la composición sobre la piel del usuario. Ejemplos de dichos compuestos incluyen, pero sin limitación, aceites, siliconas (por ejemplo polímeros de siloxano tales como dimeticona) y agentes acondicionadores de la piel tales como emolientes y humectantes. Pueden encontrarse ejemplos de dichos agentes acondicionadores de la piel en las páginas 1656-1670 del Manual de Cosmética.

20 Las composiciones de la presente invención también pueden contener ventajosamente otros agentes anti-celulíticos incluyendo, pero sin limitación, cafeína, retinol y otros retinoides y similares. Por su puesto, en las composiciones de la presente invención pueden combinarse otros agentes tópicos que pueden tener actividad sobre la piel, incluyendo agentes antiinflamatorios tales como corticoesteroides, agentes anti-prurícticos, analgésicos tópicos, agentes anti-acné, tales como peróxido de benzoilo y beta-hidroxi ácidos tales como ácido salicílico, productos anti-envejecimiento incluyendo retinoides, retinol, alfa-hidroxi ácidos, coenzima Q y otros, antibióticos y antimicóticos y productos de controlan el brillo incluyendo miconazol, quetoconazol, elubiol, itraconazol y similares y otros conocidos por los expertos habituales en la materia y usarse en los procedimientos de la presente invención.

25 Las composiciones de la presente invención pueden prepararse mezclando los principios deseados. Por ejemplo, la leche de soja se mezcla con el agente quelante, conservante y/o antioxidante. Después se añade un espesante al sistema y la mezcla se mezcla posteriormente hasta conseguir la homogeneidad a la viscosidad deseada. Las composiciones de la presente invención pueden prepararse bajo una capa de argón o nitrógeno (u otro gas inerte) para potenciar la estabilidad de la formulación y/o para reducir el olor de la semilla de soja. Las composiciones de la 30 presente invención pueden envasarse en un tubo, un envase sellado, un tarro, una bomba, un frasco, una botella, una lata, un vendaje, un paño, una toallita húmeda o similares. También puede usarse un envase hermético tal como un tubo de aluminio, una bolsita de aluminio, una bomba, un tubo laminado para potenciar adicionalmente la estabilidad del producto.

35 Las composiciones de la presente invención pueden usarse para despigmentar la piel de un mamífero (por ejemplo, un ser humano). Por despigmentación se entiende el aclaramiento del color de una zona de la piel, incluyendo pero sin limitación, el aclaramiento global del tono/color de la piel del usuario (por ejemplo, el rostro, las manos o todo el cuerpo, que es no homogéneo como resultado del envejecimiento de la piel u oscurecimiento con respecto a lo deseado debido al origen étnico o a una patología, y similares), la uniformidad del tono del color de la piel o el aclaramiento específico de manchas por envejecimiento, lunares o zonas más oscuras pigmentadas, tales como, 40 pero sin limitación, lesiones hiperpigmentarias postinflamatorias.

45 De manera inesperada los autores de la presente invención encontraron que las composiciones de la misma pueden usarse para tratar la piel humana dando como resultado la reducción del aspecto grasiento y brillante de la piel. Las composiciones de la presente invención, incluyen, pero sin limitación composiciones que contienen soja, que, cuando se aplican por vía tópica en la piel, contienen actividad inhibidora proteasa, incluyendo su uso como un aditivo en el baño o en una toallita húmeda, reduciendo el aspecto grasiento y brillante de la piel facial. En una realización preferida, la composición puede administrarse al menos una vez al día durante el tiempo que el usuario requiera el efecto deseado.

50 Las composiciones de la presente invención también pueden usarse para prevenir o tratar el acné. Las composiciones de la presente invención pueden aplicarse, preferentemente, dos veces al día durante un periodo de tiempo preferentemente al menos de aproximadamente 45 días para demostrar una mejora en el aspecto de la piel y una mejora de la afección. Sin embargo, dependiendo de la actividad de las glándulas sebáceas del individuo, se piensa que la aplicación de las composiciones durante al menos aproximadamente de dos a cuatro semanas debe proporcionar una mejora o una prevención de la afección.

55 En otra realización, los autores de la presente invención han encontrado que los productos de soja, tales como, pero sin limitación, las composiciones de la presente invención, que, cuando se aplican por vía tópica en la piel, contienen actividad inhibidora proteasa, incluyendo su uso como un aditivo para el baño o en un parche, ayudan a crear un efecto balsámico, refrescante y/o relajante para el usuario y una sensación estéticamente agradable en la piel. La cantidad de la composición administrada y la frecuencia de administración dependerán de la concentración del agente de soja en la composición (por ejemplo, la leche de soja), de la afección de la zona de la piel a tratar y del

efecto deseado y por tanto finalmente la determinará el usuario de la composición. En una realización, la composición se administra al menos una vez al día durante el tiempo que el usuario requiera el efecto deseado.

Además, los autores de la presente invención han encontrado, de manera inesperada, que el tratamiento de la piel humana con leche de soja después de una exposición solar excesiva, alivia el dolor y la sensación de calor y reduce la descamación de la piel asociada con quemaduras solares. La presente invención proporciona un procedimiento para crear un efecto balsámico, refrescante y reductor del dolor después de quemaduras solares o de una exposición solar excesiva. El procedimiento consiste en el tratamiento diario tópico, al menos una vez al día durante el tiempo que el usuario requiera el efecto deseado, de las composiciones que contienen leche de soja que contienen actividad inhibidora proteasa.

En otra realización los autores de la presente invención encontraron de manera inesperada que el tratamiento previo de la piel humana con leche de soja (por ejemplo, tratamiento tópico, uso como aditivo en el baño) protegería de los daños inducidos por el sol. Después del tratamiento con la leche de soja, la piel sobreexpuesta al sol no estaba tan roja, escamosa, seca y dolorida, como la piel no tratada del mismo individuo. La presente invención proporciona un procedimiento para prevenir la descamación de la piel, el enrojecimiento y dolor después de exposición solar en exceso. El procedimiento consiste en el tratamiento diario tópico, al menos una vez al día durante el tiempo que el usuario requiera el efecto deseado, de las composiciones que contienen leche de soja que contienen actividad inhibidora proteasa.

Por tanto, la leche de soja y sus derivados pueden proporcionar propiedades para el cuidado de la piel, que incluyen elasticidad, prevención de descamación/enrojecimiento/dolor por sobreexposición al sol, después de tomar el sol/quemadura solar, sensación refrescante, baño, despigmentación, tono y textura uniformes de la piel, hiperpigmentación postinflamatoria, acné y celulitis.

Como se demuestra por los ejemplos del presente documento, los autores de la presente invención han encontrado de manera inesperada que el uso tópico de la leche de soja da como resultado un aumento en las propiedades elásticas de la piel tratada. Por lo tanto, el uso tópico adecuado de extractos de leguminosas que contienen actividad inhibidora proteasa, y en particular de leche de soja y formulaciones de soja, es para aumentar la elasticidad y la firmeza de la piel, influyendo en las fibras de elastina y colágeno y en las propiedades elásticas de la piel. Los autores de la presente invención han encontrado de manera inesperada que la aplicación tópica de productos de soja, incluyendo pero sin limitación las composiciones de la presente invención y las de la invención previa (Solicitud de Patente PCT WO 99/04752) de los mismos, que contiene actividad inhibidora proteasa, da como resultado firmeza de la piel, aumento de elasticidad de la piel y efectos anti-envejecimiento e inducen una sensación estéticamente agradable en la piel. La presente invención proporciona un procedimiento para aumentar la firmeza y elasticidad de la piel y reducir los signos de envejecimiento de la piel, que es útil en todas las partes del cuerpo y preferentemente en el rostro, parte superior del cuerpo y en la piel de muslos y glúteos. El procedimiento consiste en el tratamiento diario tópico, al menos una vez al día, durante el tiempo que el usuario requiera el efecto deseado, de las composiciones que contienen leche de soja que contienen actividad inhibidora proteasa.

Los siguientes ejemplos ilustran diversas realizaciones de las composiciones de la presente invención. Estos no deben usarse para limitar o estrechar de ninguna manera el ámbito de la presente invención.

Ejemplo 1: Preparación de leche de soja a partir de polvo de semilla de soja

160 g de polvo de soja (Sunlight Foods, Taipei, Taiwan) se añadieron a aproximadamente 1440 g de agua desionizada. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. Después la mezcla se filtró a través de un tamiz que poseía orificios de un diámetro de 75 μm . El filtrado produjo aproximadamente 1,1 kg de leche de soja.

Ejemplo 2: Preparación de gel de leche de soja a partir de leche de soja

Las siguientes composiciones de la presente invención se prepararon de la siguiente manera. Los porcentajes en peso de cada principio en las composiciones se indican a continuación en las Tablas 1 y 2. En primer lugar, la leche de soja, preparada como en el ejemplo 1, se colocó en un primer vaso de precipitado. A la leche de soja se añadió el conservante Phenonip® (una mezcla de los conservantes metilparabeno, propilparabeno, etilparabeno y fenoxietanol comercializados por NIPA, Wilmington, Delaware) o el conservante fenoxietanol. A continuación, al primer vaso de precipitado, se añadió el agente quelante EDTA disódico y, en algunos ejemplos, la glicerina como humectante y se mezcló con la leche de soja. En esta etapa, también es posible añadir adicionalmente a la mezcla de leche de soja, ciclometicona o dimeticona (marca registrada Dow Corning 200 Fluid®) o Polisorbato 20 u octil succinato de aluminio y almidón o cocoato de sacarosa o los triglicéridos PEG-6 cáprico/caprílico, como se requiere en algunos ejemplos en la Tabla 1 y en la Tabla 2. Se añadió una mezcla del espesante poliacrilamida, laureth-7 e isoparafinas C13-14 (comercializa por Seppic, París, Francia, con el nombre comercial Sepigel®) a un segundo vaso de precipitado junto con el antioxidante BHT. Después, los ingredientes del segundo vaso de precipitado se añadieron al primer vaso de precipitado y se mezcló hasta conseguir una mezcla homogénea. Después, los antioxidantes ácido ascórbico, ascorbil fosfato sódico, lactoferrina o tocoferol se añadieron al vaso de precipitado y se mezclaron homogéneamente para formar el gel resultante.

Ejemplo 3: Preparación de gel de leche de soja a partir de polvo de semilla de soja, polvo de leche de soja o extracto de semilla de soja

5 Las siguientes composiciones de la presente invención se prepararon de la siguiente manera. El porcentaje en peso de cada ingrediente en cada una de las operaciones se indica a continuación en la Tabla 2. En primer lugar, el polvo de leche de soja (Devansoy Farms, Carroll, IA) o el polvo de semilla soja (Sunlight Foods, Taipei, Taiwán) o el extracto de semilla de soja y el agua desionizada se colocan en un primer vaso de precipitado y se mezcla para reconstituir el polvo de soja. Después se añade el conservante Phenonip® y el agente quelante EDTA disódico al primer vaso de precipitado y se mezcla con la leche de soja. Se añade una mezcla de poliacrilamida, laureth- 7 e isoparafinas C13-14 a un segundo vaso de precipitado junto con el antioxidante BHT. Después, los ingredientes del 10 segundo vaso de precipitado se añadieron a los ingredientes de primer vaso de precipitado y se mezclaron hasta conseguir una mezcla homogénea.

Tabla 1

Esencias de semilla soja					
	1	6	8	21	23
Leche de soja	87,42 %	89,04 %	96,09 %	96,05 %	95,70 %
Fenoxietanol	0,73 %				
Fenoxietanol y parabenos		1,00 %	1,00 %	1,00 %	1,00 %
Glicerina	2,50 %	2,50 %			
Ciclometicona de aluminio	2,00 %				
Octil succinato de almidón	0,75 %				
Cocoato de sacarosa	1,00 %	1,00 %			
Triglicéridos PEG-6 cáprico/caprílico	3,00 %	3,00 %			
EDTA disódico	0,10 %	0,10 %			0,05 %
Poliacrilamida/laureth-7/Isoparafina C ₁₃₋₁₄	2,50 %	2,75 %	2,90 %	2,90 %	3,20 %
Ácido ascórbico		0,01 %			
Hidroxitolueno butilado		0,10 %	0,01 %	0,05 %	0,05 %
Polisorbato 20		0,50 %			
TOTAL	100 %				

Tabla 2

	24	26	27	28	33	34	35
Leche de soja	94,40 %	92,40 %	90,70 %	94,70 %			
Fenoxietanol y parabenos	1,00 %	1,00 %	1,00 %	1,00 %	1,00 %	1,00 %	1,00 %
Glicerina			5,00 %				
EDTA Disódico	0,05 %	0,05 %	0,05 %	0,05 %	0,05 %	0,05 %	0,05 %
Poliacrilamida/laureth-7/Isoparafina C ₁₃₋₁₄	3,50 %	3,50 %	3,20 %	3,20 %	3,20 %	3,20 %	3,20 %
Ácido ascórbico		1,00 %					
Hidroxitolueno Butilado	0,05 %	0,05 %	0,05 %	0,05 %	0,05 %	0,05 %	0,05 %
Agua desionizada					90,70 %	90,70 %	85,70 %
Lactoferrina	1,00 %	1,00 %					

15

(continuación)

	24	26	27	28	33	34	35
Tocoferol		1,00 %					
Líquido Dow Corning 200				1,00 %			
Polvo de leche de soja					5,00 %		
Extracto de soja usando una mezcla de etanol/agua						5 %	10 %
TOTAL	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

Ejemplo 4: La leche de soja inhibe la ruta PAR-2

5 La solicitud de Patente WO 99/04752 de los autores de la presente invención describe la importancia de la ruta PAR-2 en la pigmentación y muestra que el inhibidor ITS de proteasa derivado de la soja inhibe esta ruta e induce la despigmentación. La solicitud de Patente WO 99/30729 de los autores de la presente invención también describe la función de PAR-2 induciendo la fagocitosis de queratinocitos y su efecto sobre la transferencia y pigmentación de melanosomas. Para ensayar la posibilidad de que la leche de soja induzca la despigmentación inhibiendo la fagocitosis inducida por PAR-2 se realizaron los siguientes experimentos. En primer lugar, se demostró que el ITS y la leche de soja actuaban como inhibidores de serina proteasa, inhibiendo la escisión, inducida por tripsina, de un péptido de caseína fluorescente de una manera dependiente de la dosis (Figura 1a). La actividad proteasa total se midió usando el kit de ensayo proteasa EnzChek™, siguiendo las instrucciones del fabricante (Molecular Probes). El ITS y la leche de soja se diluyeron en PBS (Life Technologies) y se incubó a 1:1 (v/v) con 1000 unidades de tripsina, preparada en PBS. Después de la incubación con sustrato de caseína fluorescente BODIPY a temperatura ambiente durante una hora, se midió la fluorescencia (excitación 505/emisión 515) sobre un lector de placa de microtitulación Gemini SpectraMax® (Molecular Devices Corporation) usando el programa informático Softmax® Pro 3.0 (Molecular Devices Corporation). Cada experimento se realizó en seis copias y después se repitió tres veces. El porcentaje de inhibición de la escisión de tripsina del sustrato por el ITS y la leche de soja se calculó usando Microsoft Excel y se representó gráficamente en Sigma Plot. Como se muestra en la Figura 1a, la leche de soja puede inhibir la escisión inducida por tripsina de una manera dependiente de la dosis.

En un segundo experimento, se diseñó un ensayo similar para ensayar la posible inhibición específica de la leche de soja sobre la escisión de PAR-2. En este ensayo, como sustrato para la tripsina, un péptido fluorescente sintético que comprendía el sitio de escisión de PAR-2 humano, SKGRSLIGK (un ensayo similar se describe en: Lourbakos A, Chinni C, Thompson P, Potempa J, Travis J, Mackie EJ, Pike RN, Cleavage and activation of proteinase-activated receptor-2 on human neutrophils by gingipain-R from Porphyromonas gingivalis., FEBS Lett 435: 1, 45-8, 11 sep, 1998), se sustituyó por el péptido caseína. El péptido se marcó con el par de fluoróforos Edans/Dabsyl (Advanced Bioconcept, Montreal, Canadá) y se usó como sustrato para los activadores PAR-2 de serina proteasa. La escisión de este péptido con activadores PAR-2 tales como tripsina podría determinarse de manera fluorescente (excitación 335/emisión 515). La inhibición de la escisión del péptido PAR-2, inducida por tripsina, por el ITS o la leche de soja se midió incubando un péptido 100 micromolar con 10 unidades de tripsina (en tampón TRIS [hidroximetil] aminometano, 100 mM, pH 8,0, Digene, Beltsville, MD) con o sin el material de ensayo, durante una hora a temperatura ambiente, protegido de la luz. La fluorescencia se midió sobre un lector de placa de microtitulación Gemini SpectraMax® (Molecular Devices Corporation) usando el programa informático Softmax® Pro 3.0 (Molecular Devices Corporation). Cada experimento se realizó en seis copias y se repitió tres veces. El porcentaje de inhibición de la escisión de tripsina se calculó usando Microsoft Excel y se representó gráficamente en Sigma Plot. Como se muestra en la Figura 1b, la escisión de este péptido PAR-2 por tripsina se inhibió completamente en presencia del ITS. La leche de soja conservó la capacidad de inhibir esta escisión PAR-2 inducida por tripsina (Figura 2b), lo que sugiere que de manera similar al ITS, los extractos de soja podrían inhibirían la activación de PAR-2.

Para examinar la posibilidad de que la leche de soja pudiese inhibir la fagocitosis de queratinocitos inducida por PAR-2, se usó el ensayo de fagocitosis Vybrant™ (Molecular Probes). Se trataron queratinocitos HaCaT con SLIGRL, el péptido activador de PAR-2, y concentraciones en aumento del ITS o leche de soja durante 24 horas, seguido de incubación con 100 microlitros de biopartículas K-12 de *E. coli* marcadas con fluoresceína. La fluorescencia intracelular, indicativa de partículas de *E. coli* ingeridas, se midió después de inactivar con azul de tripano la fluorescencia no internalizada. La fluorescencia se midió (485 nm excitación/538 nm de emisión) usando un lector de placa de microtitulación Gemini SpectraMax® (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA). Los datos se recogieron usando el programa informático Softmax® Pro 3.0 (Molecular Devices Corporation) y se analizaron usando los programas informáticos SigmaPlot® 5.0 (SPSS Science, Chicago, IL) y SigmaStat® 2.0 (SPSS Science). Cada experimento se realizó en seis copias y se repitió al menos tres veces. Como se muestra en la Figura 1c, SLIGRL disminuyó la fagocitosis de queratinocitos y el ITS evitó este aumento de una manera dependiente de la dosis. De un modo interesante, la leche de soja recién preparada pudo inhibir la fagocitosis inducida por SLIGRL en queratinocitos a un grado similar. Estos tres experimentos indican que la leche de soja

contiene una actividad inhibidora proteasa que inhibe la activación de PAR-2, lo que conduce a la fagocitosis de queratinocitos reducida. Estos datos sugieren que la actividad despigmentante de los productos de soja se debe, en parte, a su actividad inhibidora de PAR-2.

Ejemplo 5: La actividad despigmentante de las nuevas formulaciones de leche de soja es superior

5 La solicitud de Patente WO 99/04752 de los autores de la presente invención documenta la actividad despigmentante de la leche de soja y presenta formulaciones que contienen leche de soja para el uso de la despigmentación. Un ejemplo de dicha formulación es la esencia de soja 1, como se describe en la Tabla 1 anterior. La presente invención describe composiciones despigmentantes que comprenden un producto de soja y un sistema estabilizante pero con no más del 0,1 % de tensoactivo. Un ejemplo de dicha formulación es la esencia de soja 23, como se describe en la Tabla 1 anterior. Para demostrar que la esencia de soja 23 es superior a la esencia 1 su actividad despigmentante, se realizó el siguiente experimento.

15 En jaulas de tamaño apropiado se instalaron cerdos de Yucatán de piel oscura (Charles River, Maine) en una sala con ambiente controlado con un fotoperíodo de 12 horas de luz - 12 horas de oscuridad y con alimento y agua a voluntad. El cuidado de los animales se basó en la "Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio", publicación NIH Nº 85-23. Por vía tópica se aplicaron, en el dorso del cerdo, veinte microlitros de compuestos de ensayo, dos veces al día, cinco días a la semana, durante ocho o nueve semanas. Los tratamientos de los cerdos individuales siempre se disponían en un orden de cabeza a cola sobre un lado, y en un orden de cola a cabeza e el sobre el otro lado del animal. Las biopsias se extrajeron usando técnicas convencionales. Todos los estudios en cerdos mostraron que no había irritación visual y los análisis histológicos revelaron que no había marcas de irritación u otros síntomas patológicos.

20 Los cortes de las biopsias se tiñeron con Fontana-Mason (F&M), usando procedimientos convencionales (Sheenan y Hrapckak, 1980). La tinción con F&M identifica las moléculas reductoras de nitrato de plata. En la piel, esta tinción no específica identifica principalmente melanina. Se procesaron al menos tres cortes por biopsia. Cada experimento se repitió al menos tres veces.

25 La Figura 2 muestra cortes histológicos de dos de estos experimentos. Los cortes se tiñeron con F&M, para marcar la deposición de melanina en los sitios tratados. El panel superior muestra los sitios de un cerdo tratado con control (a) y con la esencia de soja 23 (b). Los paneles inferiores muestran los sitios de otro cerdo tratado con control (c) y con la esencia de soja 1 (d). Es obvio, a partir de esta figura, que la reducción relativa y absoluta en la deposición pigmentaria inducida por la esencia de soja 23 es superior a la del nivel inducido por la esencia de soja 1.

30 **Ejemplo 6: La actividad despigmentante de la leche de soja se potencia cuando se combina con antioxidantes**

La solicitud de Patente WO 99/04752 de los autores de la presente invención documenta la actividad despigmentante de la leche de soja. Como se demuestra en el presente documento, esta actividad despigmentante se debe, en parte, a la inhibición de la fagocitosis de queratinocitos inducida por PAR-2. Para ensayar la hipótesis de que puede conseguirse una despigmentación mejorada combinando más de un mecanismo que conduce a la despigmentación, se ensayó el efecto despigmentante de combinaciones de leche de soja y antioxidante.

35 Se trataron cerdos con leche de soja o formulaciones de esencia de leche de soja, ácido dihidrolipoico (DHHLA) al 1 % y Resveratrol (Res) al 1 %, dos veces al día o con tratamientos de combinación de leche de soja una vez al día y DHHLA o Res una vez al día. Después de siete u ocho semanas de tratamiento, se observó un aclaramiento visual de la piel. En la Figura 3 se demuestra un ejemplo de dicho experimento, que demuestra un costado de un cerdo de piel oscura después de ocho semanas de tratamiento con una combinación de esencia de leche de soja y DHHLA. La parte izquierda (1) se trató con esencia de leche de soja 23, una formulación de leche de soja descrita anteriormente. La parte derecha (3) se trató con DHHLA y la parte central (2) se trató tanto con esencia de leche de soja 23 como con DHHLA. Esta figura demuestra claramente la despigmentación aumentada después del tratamiento de combinación de la esencia de leche de soja 23 y DHHLA, respecto a los tratamientos con solo un ingrediente. Se obtuvieron resultados similares usando leche de soja o esencia de leche de soja, combinadas con DHHLA o Res. Este ejemplo demuestra claramente que los aditivos de diferentes mecanismos pueden mejorar el efecto despigmentante de la leche de soja.

Ejemplo 7: La leche de soja influye en la elasticidad de la piel.

50 Al mismo tiempo que se realizaban los estudios con leche de soja descritos en las solicitudes JBP-430, JBP-464 y JBP-467 de los autores de la presente invención, de manera inesperada se observó que, después de la palpación, la piel de ratones tratados con leche de soja se advertía más elástica. Para ensayar la posibilidad de que la leche de soja tuviese un efecto positivo sobre la elasticidad de la piel, se realizaron dos grupos de experimentos: mediciones de elasticidad no invasivas (mediciones con cutómetro) y tinción de cortes de piel para fibras de elastina. Estos estudios indican que el tratamiento con leche de soja aumenta las fibras de elastina en la piel y que la piel tratada tiene propiedades elásticas aumentadas.

Ratones C3H y C57B1/6 se indujeron para un nuevo ciclo de crecimiento de pelo como se describe en las solicitudes JBP-430, JBP-464 y JBP-467 de los autores de la presente invención o se rasuraron. Los ratones se trataron con leche de soja diariamente como se describe en las solicitudes anteriores. Al inicio del experimento (día 1, antes del primer tratamiento) y el día 21, se realizó una medición con cutómetro para medir la elasticidad de la piel. Se usó un cutómetro disponible de Acaderm (Menlo Park, California) y se emplearon los procedimientos descritos en Couturaud y col., "Skin Biomechanical Properties: In Vivo Evaluation of Influence of Age and Body Site by a Non-Invasive Method," 1 Skin Res. and Technol. 68-73 (1995) y Elsner y col., "Mechanical Properties of Human Forearm and Vulvar Skin," 122 Br. J. Dermatol. 607-614 (1990) ambos incorporados en el presente documento por referencia en su totalidad. Se aplicó succión a través de una abertura de 2 mm y se midió el desplazamiento de piel correspondiente y la recuperación después de liberar presión negativa. En estudios realizados en seres humanos, una mejora en las proporciones de los parámetros de deformación Ua/Uf (fatiga de la piel o recuperación total de la carga), Ur/Uf (elasticidad biológica o recuperación elástica después de la carga) y Ur/Ue (firmeza o mejora de la resistencia a la deformación de la piel) indica una mejor tonicidad y elasticidad de la piel. Los parámetros de deformación Ue, Uf, Ua y Ur son dependientes, en parte, del grosor de la piel. Por consiguiente, para la evaluación se usaron las proporciones como se describe en Barel y col., "Suction Method for Measurement of Skin Mechanical Properties: The Cutometer," Handbook of Non-Invasive Methods and the Skin 335-340 (1995) que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Un ejemplo de un experimento de este tipo se muestra en la Tabla 3 que demuestra que el tratamiento con leche de soja aumenta estos parámetros, lo que refleja una elasticidad de la piel mejorada. Aunque las variaciones entre los animales fueron significativas, el aumento en las propiedades cutométricas fue coherente, lo que refleja el efecto beneficioso de la leche de soja con respecto a la elasticidad de la piel.

Tabla 3: Propiedades mecánicas de la piel rasurada de ratones C3H tratados con leche de soja

Parámetros biofísicos	Día 1		Día 21	
	Control no tratado	Tratado con leche de soja	Control no tratado	Tratado con leche de soja
Ua/Uf	0,860 +/- 0,066	0,815 +/- 0,154	0,839 +/- 0,068	0,904 +/-0,043
Ur/Ue	0,943 +/- 0,172	0,964 +/- 0,103	0,617 +/- 0,151	1,402 +/-0,846
Ur/Uf	0,720 +/- 0,115	0,677 +/- 0,168	0,506 +/- 0,136	0,787 +/-0,067

Para estudiar adicionalmente este efecto de elasticidad, se extrajeron biopsias de piel a lo largo de este experimento, y se tiñeron cortes para detectar la elastina de acuerdo con los procedimientos expuestos en Kligman, L.H., "Luna's Technique, A. Beautiful Satin for Elastin," 3(2) The Amer. J. of Dermatopathol. 199-200 (1981) que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Como se muestra en la Figura 4, las fibras de elastina (teñidas con púrpura-azul oscuro) aumentaron en grosor y densidad alrededor de los apéndices de la piel y dermis superior de los ratones C3H tratados con leche de soja (panel derecho) cuando se comparó con los controles no tratados (panel izquierdo). Este aumento fue detectable tan pronto como al cuarto día de tratamiento y fue coherente a lo largo del estudio. También se obtuvieron los mismos resultados usando los ratones C57B1/6. Este ejemplo demuestra que el uso de la leche de soja y formulaciones de leche de soja para el cuidado de la piel aumentarían la elasticidad de la piel y reduciría el envejecimiento de la piel.

En un experimento distinto, se estudió *in vitro* el efecto del polvo de soja sobre la síntesis de colágeno. El efecto del polvo de soja para potenciar la tasa de síntesis de colágeno en fibroblastos dérmicos humanos normales se ensayó evaluando la incorporación de prolina radiactiva en colágeno extracelular después de tres días de tratamiento. Como se muestra en la Tabla 4, el polvo de soja potenció la tasa de síntesis de colágeno en fibroblastos dérmicos humanos normales a 1 µg/ml un 58 %. A concentraciones más bajas, no se observó estimulación significativa con el polvo de soja. Por tanto, la piel pareció más firme, nutrida y más juvenil.

Tabla 4: Efecto del polvo de soja sobre la síntesis de colágeno extracelular en fibroblastos dérmicos humanos normales.				
		Soja (µg/ml)		
	Control	0,01	0,1	1
Síntesis de colágeno (dpm/cel) * 1000	11,26 ±1,62	15,0 ±1,46	13,68 ±2,51	17,80 ± 2,01
		NS	NS	p < 0,05
Estimulación		+33 %	+21 %	+58 %

NS: no significativo.

Ejemplo 8: La leche de soja previene daños inducidos por el sol.

5 Se trató a un individuo humano con una composición, de acuerdo con la presente invención, que contenía leche de soja en la mitad izquierda de su rostro, una vez al día, inmediatamente después del afeitado. Después de ocho semanas de tratamiento con leche de soja, este individuo se expuso excesivamente al sol, durante actividades de ocio, sin usar protección solar. La piel del individuo mostró los síntomas de “quemaduras solares”: su rostro enrojeció y le dolía y se desarrollaron escamas al segundo y tercer día después de la exposición solar. De manera inesperada, el lado derecho de su rostro, que previamente se había tratado con una composición de leche de soja de acuerdo con la presente invención, no enrojeció, no le dolía y no se produjeron escamas. La Figura 5 muestra los dos lados del rostro del individuo. En esta figura son evidentes las diferencias en cuanto al enrojecimiento de la piel y en cuanto al grado de daño solar. La Figura 6 demuestra imágenes de alto ámbito de la piel del individuo, que muestran la descamación del lado no tratado y la tersura del lado tratado. Este ejemplo demuestra que el uso rutinario de las composiciones de leche de soja de acuerdo con la presente invención, podría proteger la piel de la fuerte exposición solar inesperada y podría reducir el enrojecimiento, la descamación y el dolor asociado con “quemaduras solares”.

Ejemplo 9: La leche de soja puede tratar daños inducidos por el sol.

20 El individuo descrito en el Ejemplo 7 también usó una composición de leche de soja sobre una parte de su lado no tratado, solamente 24 y 48 horas después de exposición solar. La aplicación de leche de soja después de exposición solar no solo sirvió para hidratar la piel dañada. Se descubrió que inducía una sensación de frescor y balsámica, para mitigar el dolor asociado con la exposición solar excesiva y para reducir el enrojecimiento y la descamación dejando al mismo tiempo una sensación de “frescor”. Este ejemplo demuestra que la aplicación tópica de la leche de soja o formulaciones de leche de soja pueden mitigar el dolor y reducir el enrojecimiento y descamación resultante de la exposición solar excesiva. El uso de leche de soja sobre la piel expuesta al sol conduce a una sensación de enfriamiento y frescor.

Ejemplo 10: Las composiciones que contienen soja pueden reducir lesiones por acné.

30 Se realizó un estudio clínico para estudiar el efecto de la aplicación de una composición que contenía soja, dos veces al día durante cuarenta y cinco días en sujetos con acné leve (es decir, que tenían más de 10 lesiones no inflamatorias e inflamatorias al inicio del estudio) y en sujetos que no tenían acné. Se realizó una evaluación de recuentos de lesiones por acné, una valoración de eritema y una valoración fotográfica. La esencia de soja 23, que contenía isoflavona al 0,005 %, se aplicó a los dos grupos de sujetos.

35 En los sujetos con acné leve, hubo una disminución muy significativa desde el punto de partida en la cantidad de pápulas inflamatorias (p = 0,001), una disminución del 41,9 %. También hubo una tendencia direccional hacia una disminución en eritema (p = 0,083) desde el punto de partida. En sujetos que no tenían acné, no hubo aumento significativo en comedones, pápulas o pústulas. Este número de pápulas disminuido se ilustra gráficamente en la Figura 7.

Ejemplo 11: Las composiciones de la presente invención que contienen leche de soja contienen ITS intacto

40 Las composiciones de la presente invención que contienen leche de soja son no desnaturalizadas y poseen actividad inhibidora proteasa. Estas composiciones son exclusivas porque contienen proteínas intactas y en particular ITS intacto, un inhibidor de serina proteasa. Para demostrar esta exclusividad, se compararon los mismos volúmenes de esencia 23, descrita anteriormente en el Ejemplo 3 y de un producto basado en soja disponible en el mercado (Future White Essence de Helena Rubinstein, que en sus ingredientes reivindica “proteínas de soja”) para detectar su contenido ITS usando transferencias de Western, de acuerdo con Bonifacino J. S. (ed) (1999).

5 Immunofluorescence Staining. En Current Protocols in Cell Biology CD -ROM. John Wiley & Sons, Inc. (Teton Data Systems, Jackson, WY). Las muestras se sometieron a lisis en tampón RIPA [nonidet-P40 al 1 %, desoxicolato de sodio al 0,5 %, docecil sulfato sódico al 0,1 % e inhibidores proteasa Complete™ (Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN)] en PBS. Los lisados en RIPA (10 µg por carril) se sometieron a electroforesis en geles de SDS-PAGE al 10 % y las proteínas se analizaron por transferencia de Western potenciada con quimioluminiscencia (ECL) (Amersham, Arlington Heights, IL). Los anticuerpos contra ITS procedían de Chemicon y se usaron a una dilución de 1:500.

10 Como se muestra en la Figura 8, la formulación esencia de soja 23, de los autores de la presente invención, contiene ITS intacto, que es igual en tamaño a un marcador ITS (que se procesa en un carril paralelo). Por otro lado, ni el placebo de esencia 23, ni el producto comercial basado en soja contiene ITS intacto.

Se entiende que aunque la invención se ha descrito junto con la descripción detallada de la misma, la anterior descripción pretende ilustrar y no limitar el ámbito de la invención, que se define por el ámbito de las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones se encuentran dentro de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento cosmético para aumentar la firmeza de la piel y la elasticidad de la piel y para reducir los síntomas de envejecimiento de la piel, que comprende la aplicación sobre la piel, por vía tópica, de una composición para la piel que comprende una leche de soja no desnaturalizada que tiene actividad inhibidora de proteasa y un sistema estabilizante, comprendiendo dicho sistema estabilizante un antioxidante, un agente quelante o un conservante.
- 10 2. El uso de un producto de soja que comprende una leche de soja no desnaturalizada que tiene actividad inhibidora de proteasa y un sistema estabilizante, comprendiendo dicho sistema estabilizante un antioxidante, un agente quelante o un conservante, en la fabricación de una composición para la prevención o el tratamiento de daños en la piel inducidos por el sol o del acné.
3. Un producto de soja que comprende una leche de soja no desnaturalizada que tiene actividad inhibidora de proteasa y un sistema estabilizante, que comprende un antioxidante, un agente quelante o un conservante, para su uso en la prevención o el tratamiento de daños en la piel inducidos por el sol o del acné.
- 15 4. El procedimiento de la reivindicación 1, el uso de la reivindicación 2 o el producto de la reivindicación 3, en el que la composición contiene un tensioactivo en una cantidad de no más de aproximadamente el 0,1 %.
5. El procedimiento de la reivindicación 1, el uso de la reivindicación 2 o el producto de la reivindicación 3, en el que la composición comprende un antioxidante.
6. El procedimiento, el uso o el producto de la reivindicación 5, en el que dicho antioxidante es BHT.
- 20 7. El procedimiento, el uso o el producto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha composición comprende un agente quelante.
8. El procedimiento, el uso o el producto de la reivindicación 7, en el que dicho agente quelante es EDTA o un derivado del mismo.
9. El procedimiento, el uso o el producto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha composición comprende un conservante.
- 25 10. El procedimiento, el uso o el producto de la reivindicación 9, en el que dicho conservante es un parabeno.
11. El procedimiento, el uso o el producto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho sistema estabilizante comprende BHT, EDTA o un derivado de los mismos y un parabeno.
12. El procedimiento, el uso o el producto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición comprende adicionalmente un agente espesante.
- 30 13. El procedimiento, el uso o el producto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la composición está constituida esencialmente por dicha leche de soja no desnaturalizada y dicho sistema estabilizante.

FIG. 1A

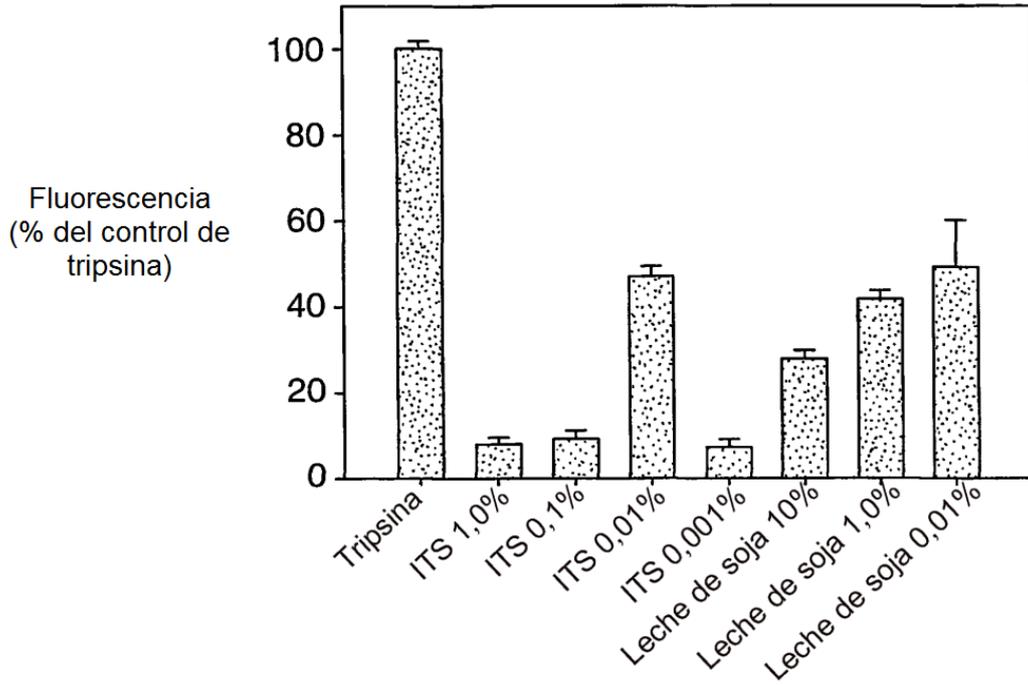


FIG. 1B

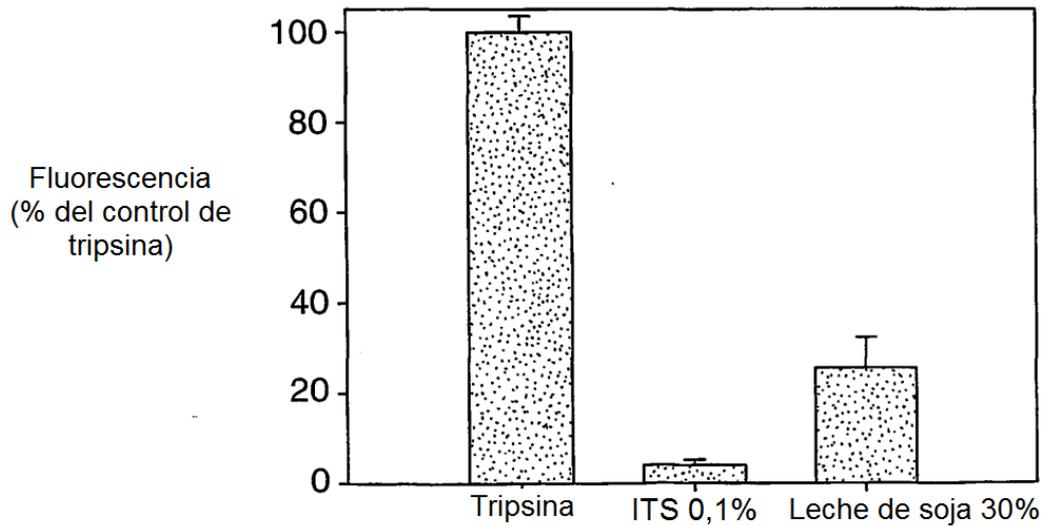


FIG. 1C

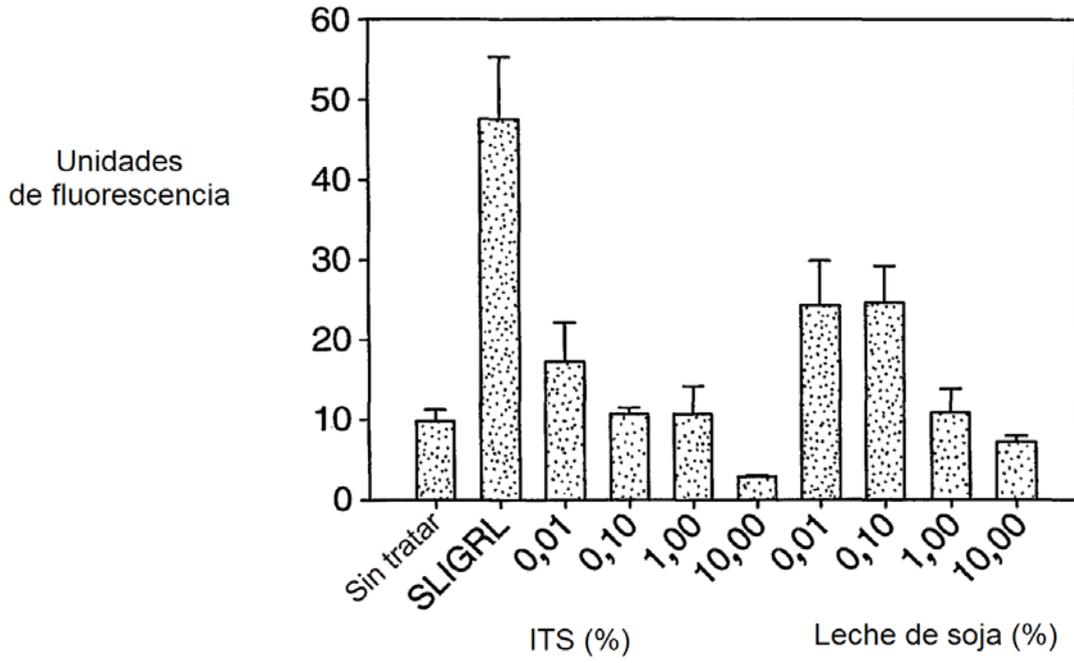


FIG. 2

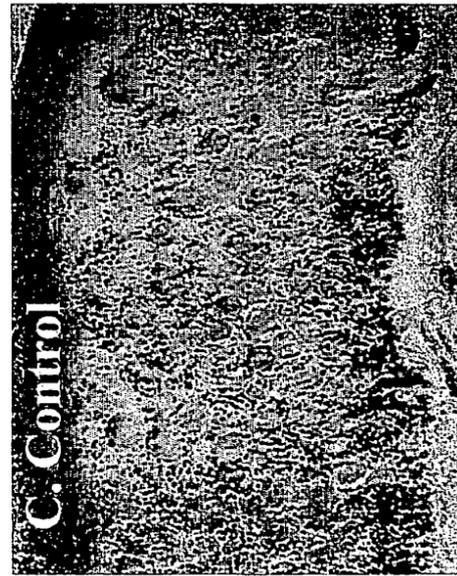
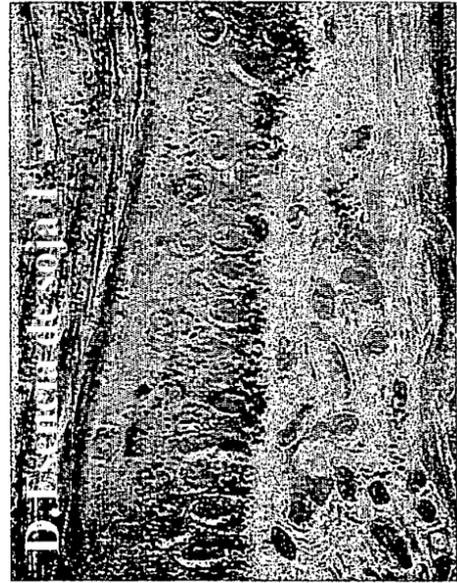


FIG. 3

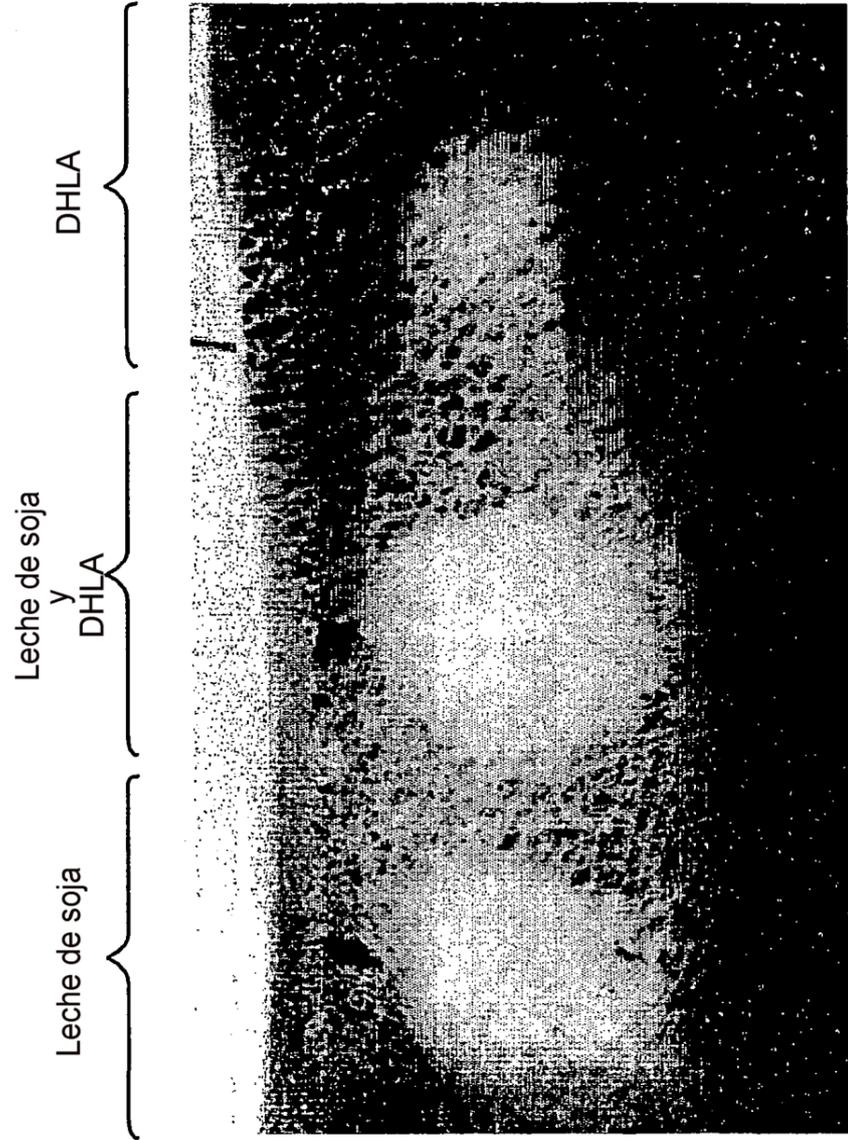


FIG. 4

Control

Leche de soja

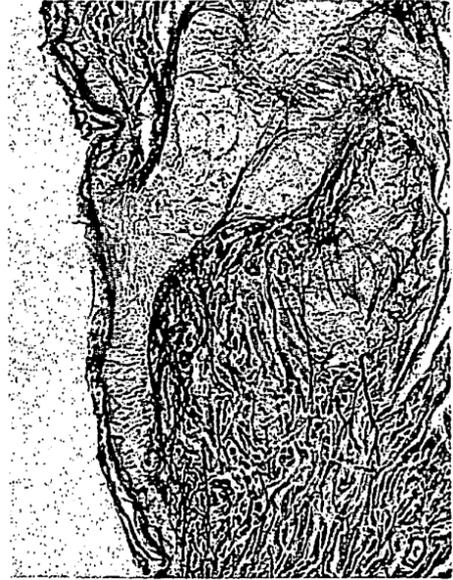
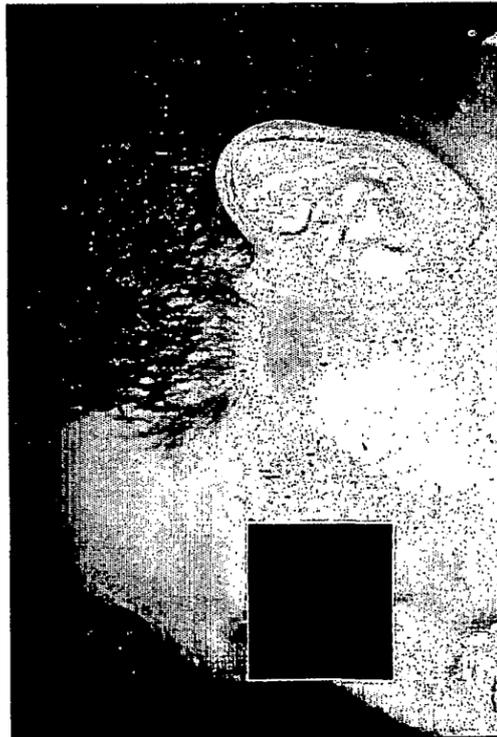


FIG. 5

Sin tratar



Tratado con leche de soja

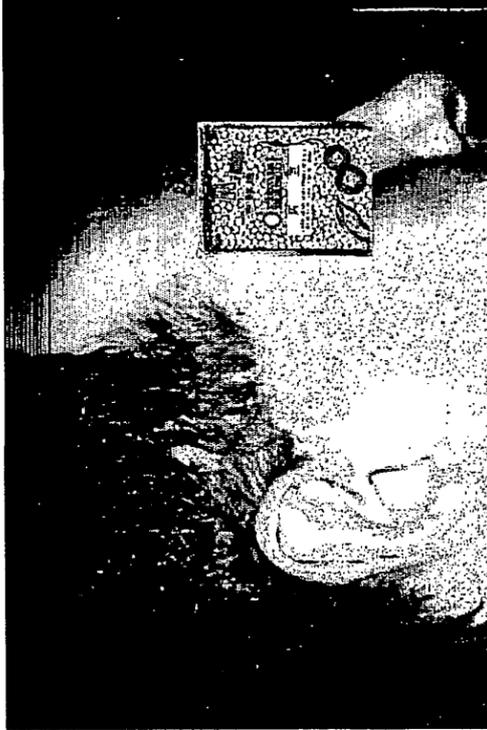
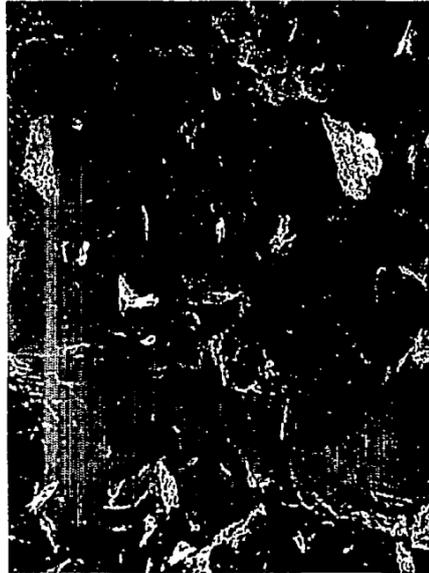


FIG. 6

Sin tratar



Tratado con leche de soja

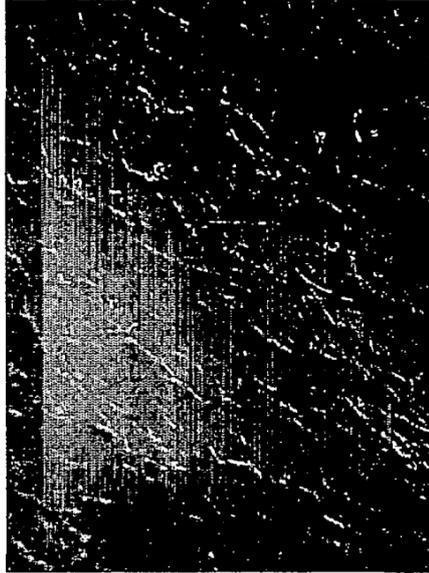


FIG. 7

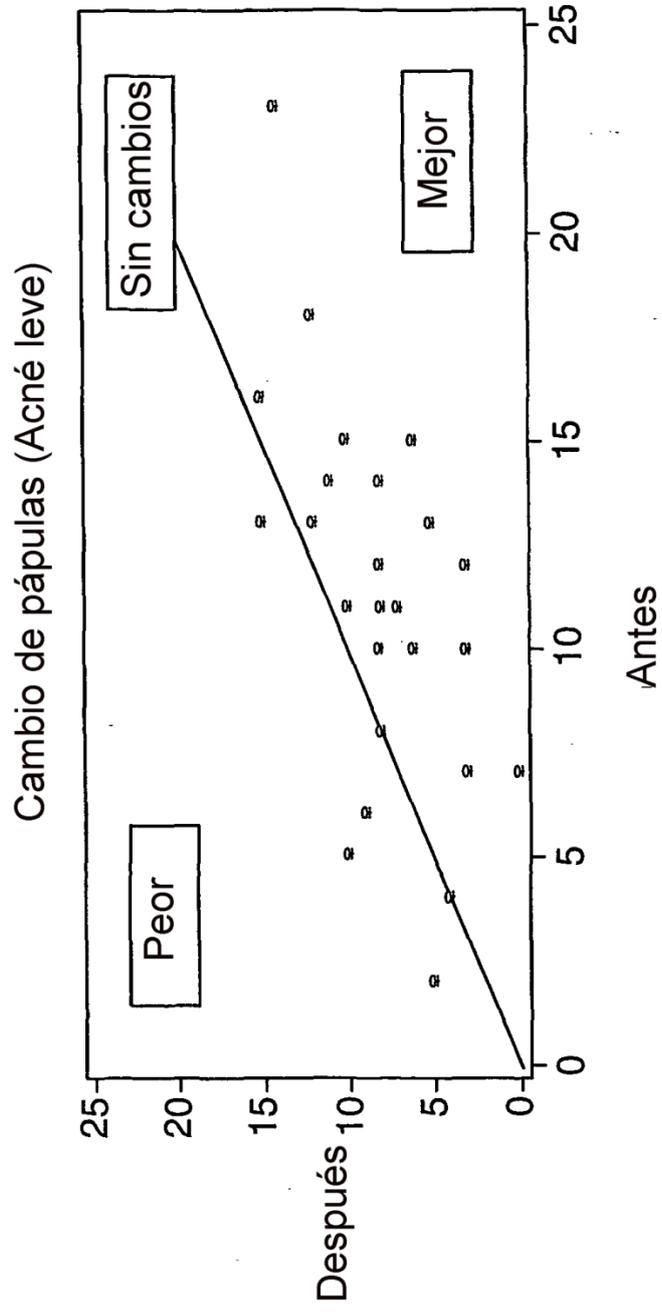
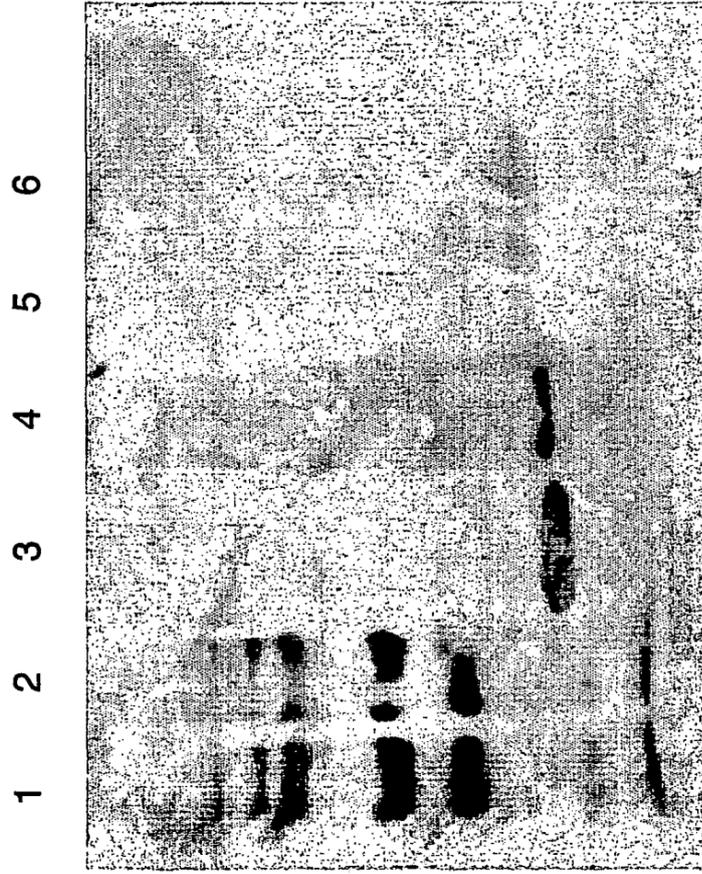


FIG. 8



- 1, 2 -marcadores de tamaño
- 3 - marcador de ITS
- 4 - Esencia - 23
- 5 - Esencia - 23 Placebo
- 6 - Future White Essence de HR