

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810210591.X

[51] Int. Cl.

A61K 8/99 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 3 月 11 日

[11] 公开号 CN 101380289A

[22] 申请日 2008.9.4

[21] 申请号 200810210591.X

[30] 优先权

[32] 2007. 9. 4 [33] FR [31] 0757348

[71] 申请人 欧莱雅

地址 法国巴黎

[72] 发明人 伊萨贝尔·卡斯蒂尔

莱奥纳尔·布莱顿 奥德雷·古尼什

[74] 专利代理机构 中国商标专利事务所有限公司

代理人 桑丽茹

权利要求书 3 页 说明书 22 页

[54] 发明名称

双歧杆菌属 (Bifidobacterium) 种裂解物用于干燥处理的美容用途

[57] 摘要

本发明涉及保护有效量的双歧杆菌属 (Bifidobacterium) 种的至少一种微生物的裂解物，和/或其部分之一用于处理和/或预防角质物质的干燥和/或相关障碍的美容用途。

1. 有效量的双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 种的至少一种微生物的裂解物, 和/或其部分之一用于处理和/或预防角质物质的干燥和/或相关障碍的美容用途。
2. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述微生物用于预防或处理干性皮肤。
3. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述微生物用于预防和/或减少与皮肤干燥相关的皱纹。
4. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述微生物用于改善干性皮肤和干性头皮的舒适性。
5. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述微生物用于斗争由于皮肤变干而出现的皮肤暗淡和/或无生气的皮肤外观。
6. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述微生物用于预防和/或处理由于化学产品的应用和/或进行去皮或剃刮操作而出现的皮肤干燥。
7. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述微生物用于预防或处理角质纤维脆弱症状的表现。
8. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 种的微生物选自长双岐杆菌 (*Bifidobacterium longum*)、双岐双岐杆菌 (*Bifidobacterium bifidum*)、短双岐杆菌 (*Bifidobacterium breve*)、动物双岐杆菌 (*Bifidobacterium animalis*)、乳双岐杆菌 (*Bifidobacterium lactis*)、婴儿双岐杆菌 (*Bifidobacterium infantis*)、青春双岐杆菌 (*Bifidobacterium adolescentis*) 或假小链双岐杆菌 (*Bifidobacterium pseudocatenulatum*) 和它们的混合物。
9. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 种的微生物是长双岐杆菌 (*Bifidobacterium longum*)。
10. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述裂解物包含 0.1 到 50% 重量的有效物质。
11. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中通过局部途径施用所述裂解物。
12. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中通过口服途径施用所述裂解物。
13. 有效量的双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 种的至少一种微生物的裂解物, 和/或其部分之一用于处理和/或预防头皮的干燥头皮屑状态的美容用途。
14. 有效量的双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 种的至少一种微生物的裂解物, 和/或其部分之一在制备用于处理和/或预防角质物质的干燥或相关障碍的组合物中的用途。
15. 有效量的双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 种的至少一种微生物的裂解物, 和/或其

- 部分之一在制备用于处理和/或预防头皮的干燥头皮屑状态的组合物中的用途。
16. 一种用于预防和/或处理干燥角质物质的美容和/或皮肤组合物，包括：在生理学可接受的介质中双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 种的至少一种微生物的至少有效量裂解物联合不同于所述裂解物的至少有效量的至少一种另外的微生物，和/或其部分之一和/或其代谢物之一。
17. 根据权利要求 16 所述的组合物，其中所述裂解物是选自：长双岐杆菌 (*Bifidobacterium longum*)、双岐双岐杆菌 (*Bifidobacterium bifidum*)、短双岐杆菌 (*Bifidobacterium breve*)、动物双岐杆菌 (*Bifidobacterium animalis*)、乳双岐杆菌 (*Bifidobacterium lactis*)、婴儿双岐杆菌 (*Bifidobacterium infantis*)、青春双岐杆菌 (*Bifidobacterium adolescentis*) 或假小链双岐杆菌 (*Bifidobacterium pseudocatenulatum*) 和它们的混合物的微生物的裂解物。
18. 根据权利要求 16 所述的组合物，其中所述裂解物以占所述组合物总重的至少 0.0001% 干重重量的比例存在。
19. 根据权利要求 16 所述的组合物，其中所述益生微生物选自：子囊菌 (*Ascomycetes*) 如酵母 (*Saccharomyces*)、假丝酵母 (*Yarrowia*)、克鲁维酵母 (*Kluyveromyces*)、有孢圆酵母属 (*Torulaspora*)、粟酒裂殖酵母 (*Schizosaccharomyces pombe*)、德巴利酵母属 (*Debaromyces*)、念珠菌属 (*Candida*)、毕赤氏酵母属 (*Pichia*)、曲霉菌 (*Aspergillus*) 和青霉菌 (*Penicillium*)，双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*)、类杆菌属 (*Bacteroides*)、梭杆菌属 (*Fusobacterium*)、蜜蜂球菌属 (*Melissococcus*)、丙酸杆菌属 (*Propionibacterium*)、肠球菌属 (*Enterococcus*)、乳球菌属 (*Lactococcus*)、葡萄球菌属 (*Staphylococcus*)、消化链球菌属 (*Peptostreptococcus*)、芽孢杆菌属 (*Bacillus*)、片球菌属 (*Pediococcus*)、微球菌属 (*Micrococcus*)、明串珠菌属 (*Leuconostoc*)、魏斯氏菌属 (*Weissella*)、气球菌属 (*Aerococcus*)、酒球菌属 (*Oenococcus*) 和乳杆菌属 (*Lactobacillus*) 的细菌，以及它们的混合物。
20. 根据权利要求 16 所述的组合物，其中另外的微生物来源于乳酸菌。
21. 根据权利要求 16 所述的组合物，其中另外的微生物是约氏乳杆菌 (*Lactobacillus johnsonii*) (CNCM I-1225) 株系。
22. 根据权利要求 16 所述的组合物，其中益生微生物和/或其部分之一和/或其代谢物之一以占所述组合物重量的 0.1 到 10% 的比例存在。
23. 根据权利要求 16 所述的组合物，其中以下述形式提供它：含水/含醇或油溶液，溶液分散体类型或者洗液或浆液的分散体类型，通过脂肪相分散在含水相 (O/W)

或反之 (W/O) 获得的液体或半液体稠度的奶型乳剂，或柔软、半固体或固体稠度的乳霜的悬液或乳剂，无水或含水凝胶型，或微乳剂，微胶囊、微颗粒，或离子型和/或非离子型的泡状分散体。

24. 一种用于预防和/或处理干燥角质物质的美容和/或皮肤组合物，包括：在生理学可接受的介质中双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 种的至少一种微生物的至少有效量裂解物联合至少有效量的至少一种湿润有效成分。
25. 一种用于处理和/或预防个体中角质物质的干燥和/或相关障碍的美容方法，包括给所述个体施用至少有效量的裂解物形式的双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 种的至少一种微生物的至少一个步骤。
26. 根据权利要求 25 所述的方法，其中所述微生物选自长双岐杆菌 (*Bifidobacterium longum*)、双岐双岐杆菌 (*Bifidobacterium bifidum*)、短双岐杆菌 (*Bifidobacterium breve*)、动物双岐杆菌 (*Bifidobacterium animalis*)、乳双岐杆菌 (*Bifidobacterium lactis*)、婴儿双岐杆菌 (*Bifidobacterium infantis*)、青春双岐杆菌 (*Bifidobacterium adolescentis*) 或假小链双岐杆菌 (*Bifidobacterium pseudocatenulatum*) 和它们的混合物。

双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 种裂解物用于干燥处理的美容用途

技术领域

本发明主要涉及提供一种用于预防和/或处理角质物质干燥的新的有效成分，所述角质物质特别是描述为干性的皮肤。

背景技术

已知，随着年龄的增加，常常观察到皮肤干燥的增加；然而，这种皮肤干燥状态也可以出现在年轻的个体中。这是因为皮肤干燥状态是没有任何病理原因，至少没有明显病理原因的可以存在于年轻个体中的生理状态。这种干燥的来源可以是体质型的或后天型的。因此，许多外部因素可以引起皮肤干燥或者可以加重已经干燥的皮肤状态。这些因素中可以提到的因素包括不利的气候条件、太阳辐射或暴露于一些化学或治疗药剂下。

干性皮肤生理学上常常与通过觉察不到的水分损失所测定的皮肤水合作用水平的下降及屏障功能的有害改变有关。特别地，其感觉上的特征是皮肤紧绷和/或拉紧的感觉。显而易见的原因，这些表现是不舒服、甚至疼痛事件的来源。

因此，需要有可用的新的有效成分，其能够对通常描述为干性的表皮或角质物质施加有利的美容或治疗作用。在本发明的意义内，术语“表皮”意指皮肤和头皮。

发明内容

意外地，发明人发现一些益生微生物可用证明在干性皮肤的预防和/或处理方面特别有效，条件是以裂解物的形式利用它们。

因此，根据第一方面，本发明的主题是有效量的双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 种的至少一种微生物的裂解物，和/或其部分之一用于处理和/或预防角质物质，特别是干燥表皮，诸如皮肤或头皮的干燥和/或相关障碍的美容用途。

根据本发明的另一个方面，本发明涉及有效量的双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 种的至少一种微生物的裂解物，和/或其部分之一在制备用于处理和/或预防角质物质的干燥和/或相关障碍的组合物中的用途。

特别地，证明这种组合物在处理鱼鳞癣、银屑病、表皮角化病、局部皮炎和头

皮的干燥头皮屑状态中有效。

根据本发明的另一方面，本发明涉及有效量的双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 种的至少一种微生物的裂解物，和/或其部分之一在处理和/或预防头皮的干燥头皮屑状态，更特别地干燥头皮屑方面的美容用途。

根据本发明的另一个方面，本发明涉及有效量的双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 种的至少一种微生物的裂解物，和/或其部分之一在制备用于处理和/或预防头皮的干燥头皮屑状态的组合物中的用途。

在本发明的含义内，术语“预防”意指减少相关现象出现的风险。

根据本发明的另一个方面，本发明的主题是一种用于处理和/或预防个体中角质物质，特别是干燥表皮，诸如皮肤或头皮的干燥和/或相关障碍的方法，特别是美容方法，包括给所述个体施用至少有效量的双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 种的至少一种微生物的裂解物，和/或其部分之一的至少一个步骤。

根据本发明的另一个方面，本发明的主题是一种特别用于预防和/或处理干燥角质物质，特别是干燥表皮，诸如皮肤或头皮的美容和皮肤组合物，包括：在生理学可接受的载体中至少有效量的双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 种的至少一种微生物的裂解物，和/或其部分之一，联合不同于所述裂解物的有效量的至少一种另外的微生物，特别是益生微生物。

在本发明的含义内，表述“不同于所述裂解物”意指在组合物中可以区别两种不同的微生物或同一微生物的两种不同形式。因此，当另外的微生物是双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 的种，并且对应与代表本发明所需要的裂解物的种相同的种时，那么这种另外的微生物以裂解物以外的形式存在。

根据本发明的另一方面，本发明涉及一种特别用于预防和/或处理干燥角质物质，特别是干燥表皮，诸如皮肤或头皮的美容和皮肤组合物，包括：在生理学可接受的载体中至少有效量的双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 种的至少一种微生物的裂解物，和/或其部分之一，联合有效量的至少一种湿润有效成分，特别是如下所述的湿润有效成分。

脲和其衍生物特别适合这种情况。

根据本发明的可替代的实施方式，可以通过口服途径施用本发明的裂解物。

根据本发明的另一个可替代的实施方式，可以通过局部途径施用本发明的裂解物。

如下所述，包括其的组合物制成制剂以与所选择的施用方法相容。

术语“有效量”在本发明的含义内理解为意指足以产生期望效果的量。

干性皮肤

如上所示，干性皮肤基本上表现为一种紧绷和/或拉紧的感觉。皮肤触摸起来也粗糙和看起来覆盖有鳞片。当皮肤是轻微干燥时，这些鳞片很多，但是肉眼很难看见。当这种障碍恶化时，它们开始变少，但是肉眼可见的日益增多。

在头皮中，这种干燥鳞片或头皮屑的形成是干燥头皮屑状态的征兆。

从头皮的方面来看，干燥的头皮屑状态是慢性的、频繁的、反复出现的及影响社交的状态。在大多数个体中，压力和冬季期间加剧了这些状态。通过各种参数的组合调节头皮的综合和动态平衡，所述参数包括皮脂分泌和个体内的敏感性。

因此，在头皮的头皮屑状态期间，皮肤屏障，它的整体性和它的生态菌从不平衡。

头皮的皮肤受到刺激，且发痒、脆弱、含水少，并且发展成由干燥头皮屑状态所反映的严重脱屑。

干燥头皮屑状态不同于多油脂的头皮屑状态

前者特别地反映为干燥和小尺寸的白色或灰色鳞片的存在，而后者特征为多油脂、大的和黄色鳞片。

这种皮肤干燥的来源可以是体质型的或后天型的。

在体质型干性皮肤的情况下，可以分为两类：病理性皮肤和非病理性皮肤。

病理性体质型干性皮肤主要以特应性皮炎和鱼鳞癣为代表。其基本上不受外界状况影响。

特应性皮炎也被描述为与角质层脂质，尤其是神经酰胺的代谢缺陷相关。这种病理表现为身体本身的最大范围内或多或少的慢性干燥病，同时伴有或不伴有斑块炎性或痒疹出疹。

特应性皮炎也被描述为皮肤的慢性炎性病理学，常常与其它特应性病理学，诸如鼻炎、结膜炎和变应性哮喘共存。在大多数情况下，特应性皮炎反映为干性皮肤，伴随有表皮屏障的功能障碍。几乎总是遇到不易觉察的水分损失的增加。

因此，皮肤的屏障功能不仅有害地影响湿疹所影响的部位，也与非炎性的干性皮肤相关。这种有害的改变相应地有利于各种物质由环境穿透到皮肤中。

而且，金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 株系定居皮肤上通常与特应性皮炎相关。

鱼鳞癣是遗传缺陷为特征的病理学，该遗传缺陷影响各个阶段的角质化过程。它们表现为斑块的明显脱屑。

本发明涉及的病理体质型干性皮肤更特别地是非炎性来源的干性皮肤或干性头皮。

在非病理性体质型干性皮肤的情况下，干燥状态的严重性可以部分地取决于外部因素。衰老皮肤（特征为一般随年龄增加，皮肤代谢下降）、脆性皮肤（对外部因素非常敏感并常伴有红斑及红斑痤疮）和寻常型干燥病（起因可能为遗传性，主要表现在脸、四肢及手背上）都属于这类皮肤。

在后天型干性皮肤的情况下，外部因素，诸如暴露于化学药剂、不利的气候条件、太阳辐射或可替代地一些治疗处理（例如，类维生素 A）是决定性的。在这些外部影响下，然后表皮变得暂时和局部干燥。这可以涉及任何类型的表皮。

因此，化学来源，例如去皮类型的外源压力或者机械来源（摩擦、剃刮）的外源压力也可以诱发皮肤干燥。

应该理解去皮操作基本上包括向皮肤施用化学物质，目的是产生表皮和真皮表层的有限和可控的破坏，以改善皮肤外观的一些障碍。

同时，从去皮所使用的化学产品的立场看，去皮可以被描述为化学的去皮，涉及应用烧蚀和非烧蚀激光束的技术也已经被研发。

用脉冲或扫描 CO₂ 激光器产生的第一烧蚀激光束具有直接地蒸发（或烧蚀）表皮，且常常是真皮上部分的直接效果。下面真皮的条带通常也是具有胶原变性和收缩的热伤位点。在治愈阶段，除了从上部真皮带外，还从毛囊和其它附器开始出现重新的上皮形成（“胶原的重建”）。

最新一代的激光器使用了激光束转换成大量光束的系统，这些光束相互间隔以在皮肤上产生互相间隔的影响，因此，在受影响的区域之间保持没有受到有害改变的健康皮肤区域。

因为显而易见的原因，因此，去皮具有尽管可控，但是对表皮表面具有刺激并且易于引起皮肤干燥的作用。

因此，本发明的组合物、方法和用途证明在下列方面特别有效：

处理皮肤干燥的状态、鳞片状的状态、特别是干燥头皮屑状态；

处理干性皮肤；
处理与干性皮肤相关的瘙痒和/或紧绷；
处理与皮脂的排泄和/或分泌方面的缺陷有关的皮肤障碍；
生理学上恢复角质层到适合的水合作用状态；
处理皮脂溢不足的干性皮肤；
刺激皮脂生成；
预防和/或减少与皮肤干燥相关的皱纹；
改善干性皮肤和干性头皮，并且特别是干性头皮屑状态的舒适感；
与由于皮肤变干而出现的皮肤暗淡和/或无生气的皮肤外观斗争；
处理干性角质纤维；
处理已经遭受了干燥外源压力的皮肤，所述干燥外源压力是由化学产品，
诸如去皮组合物所诱导，或者由辐射去皮所诱导，或者例如在剃刮中，特别地
通过摩擦机械地诱导的。

当角质物质是人类或动物角质纤维时，诸如头发、体毛和/或睫毛，本发明所考
虑的有效成分在预防和/或处理微弱症状表现，诸如，例如由纤维的脆弱方面所通常
反映的干燥方面证明特别有利。因此，可以给予角质纤维上，特别是人类毛发上和
动物皮毛上有光泽的外观。

根据本发明的一个实施方式，本发明的微生物裂解物不用作抑制皮肤病原菌从
附着的试剂。

微生物

如上所详述，用作本发明有效成分的双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 种的微生物
以裂解物形式使用。

裂解物通常指通过“细胞裂解”现象的生物细胞的破坏或溶解，由此引起了所
述微生物细胞中天然存在的细胞内生物组份的释放，该过程结束时获得的物质。

在本发明的含义内，所用的术语“裂解物”与表示通过所涉及的微生物或仅仅
其一部分的裂解而获得的整个裂解物没有区别。

由此，细胞内生物组份和细胞壁和细胞膜组份的全部或一部分形成了所用的裂
解物。

更具体地，它包含细胞胞质部分，该胞质部分包含酶，诸如乳酸脱氢酶、磷酸

酶、磷酸酯酶和转醛酶。通过示例的方式，细胞壁的组份特别地是肽聚糖、胞壁质或粘肽和磷壁酸，细胞膜的组份是甘油磷脂的化合物。

可以通过各种技术完成这种细胞裂解，诸如，例如超声下或者例如也可以在离心类型的机械压力下的渗透休克、热休克。

更特别地，根据专利 US 4 464 362 中所描述的技术，并且特别地根据下列的方法可以获得这种裂解物。

例如，根据文献 US 4 464 362 和 EP 43 128 中所描述的条件，在适合的培养基中厌氧培养所考虑的双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 种类型微生物。当到达生长的稳定期时，可以通过例如，在 60 到 65°C 的温度进行 30 分钟的巴氏灭菌法来灭活培养基。然后，通过常规的分离技术，例如膜过滤或离心来收集微生物，并且在无菌生理 NaCl 溶液中重悬浮。

通过利用超声分解这种培养基，以由其释放胞质部分、细胞壁部分和代谢产生的产物，可以获得裂解物。然后，所有的组份以它们的自然分配被稳定在弱酸性水溶液中。

通常，由此获得占裂解物总重 0.1 到 50% 重量，特别地 1 到 20% 重量，尤其是大约 5% 重量浓度的有效物质。

可以通过不同的形式，溶液形式或粉状形式使用裂解物。

属于双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 种的微生物，更特别地选自下列的种：长双岐杆菌 (*Bifidobacterium longum*)、双岐双岐杆菌 (*Bifidobacterium bifidum*)、短双岐杆菌 (*Bifidobacterium breve*)、动物双岐杆菌 (*Bifidobacterium animalis*)、乳双岐杆菌 (*Bifidobacterium lactis*)、婴儿双岐杆菌 (*Bifidobacterium infantis*)、青春双岐杆菌 (*Bifidobacterium adolescentis*) 或假小链双岐杆菌 (*Bifidobacterium pseudocatenulatum*) 和它们的混合物。

长双岐杆菌 (*Bifidobacterium longum*) 的种特别适于本发明。

在本发明的含义内，术语“部分”更特别地指所述微生物的片段，从所述整个微生物类推，其在干燥表皮处理方面是有效的。

在本发明范围内，K. RICHTER GmbH 所售名称为 Repair Complex CLR® 的产品是由长双岐杆菌 (*Bifidobacterium longum*) 种的灭活裂解物形成。

形成属于双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 种裂解物的有效成分可以通过占载体总重或占包含它的组合物总重的至少 0.0001% 重量（表示干重）的比例，特别地 0.001

到 20% 重量的比例，更特别地 0.001 到 2% 重量的比例制成。

在微生物制成通过口服途径施用的组合物的具体情况下，可以调整微生物，特别是益生微生物的浓度以对应于从 5×10^2 到 10^{13} ufc/d，并且特别地从 10^5 到 10^{11} ufc/d 变化的剂量（表述微生物的等同物）。

根据本发明的可替代的形式，这种裂解物联合另一种微生物使用。

因此，本发明的组合物可以另外有利地包含至少一种另外的微生物，特别是益生类型的微生物，和/或其部分之一和/或其代谢物之一。

在本发明的含义内，术语“益生微生物”理解为意指这样一种活微生物：当以适合的量消耗它时，其对其宿主的健康具有积极的作用“联合的 FAO/WHO 专家关于在带有活的乳酸菌的食物，包括奶粉中益生菌的健康和营养特性评测的意见 (Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotic in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria) , 6 October 2001”，并且特别地其可以改善肠道微生物平衡。

适于本发明的这些微生物特别地可以选自子囊菌 (*Ascomycetes*) 如酵母 (*Saccharomyces*)、假丝酵母 (*Yarrowia*)、克鲁维酵母 (*Kluyveromyces*)、有孢圆酵母属 (*Torulaspora*)、粟酒裂殖酵母 (*Schizosaccharomyces pombe*)、德巴利酵母属 (*Debaromyces*)、念珠菌属 (*Candida*)、毕赤氏酵母属 (*Pichia*)、曲霉菌 (*Aspergillus*) 和青霉菌 (*Penicillium*)，类杆菌属 (*Bacteroides*)、梭杆菌属 (*Fusobacterium*)、蜜蜂球菌属 (*Melissococcus*)、丙酸杆菌属 (*Propionibacterium*)、肠球菌属 (*Enterococcus*)、乳球菌属 (*Lactococcus*)、葡萄球菌属 (*Staphylococcus*)、消化链球菌属 (*Peptostreptococcus*)、芽孢杆菌属 (*Bacillus*)、片球菌属 (*Pediococcus*)、微球菌属 (*Micrococcus*)、明串珠菌属 (*Leuconostoc*)、魏斯氏菌属 (*Weissella*)、气球菌属 (*Aerococcus*)、酒球菌属 (*Oenococcus*) 和乳杆菌属 (*Lactobacillus*) 的细菌，以及它们的混合物。

由于子囊菌 (*ascomycetes*) 特别适合于本发明，特别提到的包括解脂假丝酵母 (*Yarrowia lipolitica*) 及乳酸克鲁维酵母 (*Kluyveromyces lactis*) 与酿酒酵母 (*Saccharomyces cereviseae*)、有孢圆酵母属 (*Torulaspora*)、粟酒裂殖酵母 (*Schizosaccharomyces pombe*)、念珠菌属 (*Candida*) 和毕赤氏酵母属 (*Pichia*)。

益生微生物的具体例子是嗜酸乳杆菌 (*Lactobacillus acidophilus*)、消化乳酸杆菌 (*Lactobacillus alimentarius*)、弯曲乳杆菌 (*Lactobacillus curvatus*)、德氏乳杆菌

乳亚种 (*Lactobacillus delbrueckii subsp. Lactis*)、加氏乳杆菌 (*Lactobacillus gasseri*)、约氏乳杆菌 (*Lactobacillus johnsonii*)、路氏乳杆菌 (*Lactobacillus reuteri*)、类干酪乳杆菌 (*Lactobacillus paracasei*)、鼠李糖乳杆菌 (*Lactobacillus rhamnosus*) (GG 乳杆菌 (*Lactobacillus GG*))、清酒乳杆菌 (*Lactobacillus sake*)、乳乳杆菌 (*Lactococcus lactis*)、嗜热链球菌 (*Streptococcus thermophilus*)、肉葡萄球菌 (*Staphylococcus carnosus*) 和木糖葡萄球菌 (*Staphylococcus xylosus*) 以及它们的混合物。

更特别地，它们是来源于乳酸菌的益生微生物，诸如，特别是乳杆菌属 (*Lactobacillus*) 物种。更特别地，通过这些乳酸菌示例的方式，可以提到的包括约氏乳杆菌 (*Lactobacillus johnsonii*)、类干酪乳杆菌 (*Lactobacillus paracasei*)、路氏乳杆菌 (*Lactobacillus reuteri*)、鼠李糖乳杆菌 (*Lactobacillus rhamnosus*) 和它们的混合物。

如上详述，另外的微生物与形成裂解物的微生物可以是相同的种或不同的种。然而，当它是相同的种时，它以裂解物以外的形式存在，例如以活体形式存在。

特别适合的种是约氏乳杆菌 (*Lactobacillus johnsonii*)，特别是以 CNCM I-1225 保藏号，保藏于布达佩斯条约认可的 Institute Pasteur (28 rue du Docteur Roux, F-75024 Paris cedex 15) 的株系。

通常，本发明的组合物包含从 0.0001 到 20%，特别地从 0.001 到 15%，并且更特别地从 0.1 到 10% 的一种或多种另外的微生物，特别是益生微生物。

这种或这些微生物可以以活的、半活的或灭活的或死的形式包含在本发明组合物中。

它/它们也可以包含在细胞成份的部分形式中。稀释或未稀释，或者浓缩或未浓缩的微生物或部分也可以通过粉末、液体、培养上清液形式或它们的部分之一形式引入。

在微生物以活的形式制成组合物的情况下，每克组合物中活微生物的量可以从 10^3 到 10^{15} cfu/g、特别是从 10^5 到 10^{15} cfu/g、更特别地从 10^7 到 10^{12} cfu/g 的微生物变化。

可以通过正常地可适用于所选择的施用方法的所有制剂形式提供本发明的组合物。

根据所考虑的组合物类型，载体可以具有各种性质。

更特别地，涉及用于通过外部局部途径，也就是说在角质物质，诸如皮肤的表

面上施用的组合物，它们可以是含水、含水/含醇或油溶液，溶液分散体类型或者洗液或浆液的分散体类型，通过脂肪相分散在含水相（O/W）或反之（W/O）获得的液体或半液体稠度的奶型乳剂，或乳霜的悬液或乳剂，无水或含水凝胶型，微乳剂，微胶囊、微颗粒，或离子型和/或非离子型的泡状分散体。

按照常规方法制备这些组合物。

这些组合物特别地可以组成清洁、保护、处理或护理脸、手、足、主要解剖学皱褶或全身的乳霜（如日用霜、夜用霜、卸妆霜、粉底霜或防晒霜），化妆产品，如液体粉底、卸妆乳、全身保护或护理乳、晒后乳，皮肤护理洗液、凝胶或起泡剂，如清洁或消毒洗液，防晒液、防晒液、沐浴组合物、含细菌制剂的除臭组合物、剃须后凝胶或洗剂、脱毛乳或用于昆虫叮咬的组合物。

本发明的组合物也可以包含组成清洁肥皂或清洁条的固体制剂。

它们也可以用于头皮，其形式可以是溶液、乳霜、凝胶、乳剂或泡沫，或其也可以是含有加压推进剂的气溶胶组合物形式。

当本发明的组合物为乳剂时，脂相的比例范围占组合物总重的 5 到 80% 重量，优选 5 到 50% 重量。乳剂组合物形式中使用的油、乳化剂和辅助乳化剂均是美容和/或皮肤学领域常用的。组合物中存在的乳化剂和辅助乳化剂的比例范围占组合物总重的 0.3 到 30% 重量，优选 0.5 到 20% 重量。

本发明的组合物为油性溶液或凝胶时，脂相可占组合物总重的 90% 以上。

根据已知的方式，用于局部施用的制剂形式也可以包含在美容、药学和/或皮肤学领域正常使用的佐剂，如亲水性或亲脂性凝胶剂、亲水性或亲脂性有效成分、防腐剂、抗氧化剂、溶剂、芳香剂、填充剂、掩蔽剂、杀菌剂、臭味吸收剂及着色物质。各种佐剂的用量为领域内的常规用量，例如占组合物总重的 0.01 到 20%。根据其性质不同，这些佐剂可以加到脂相和/或水相中。

本发明中使用的脂肪物质，可以提到的包括矿物油诸如，例如氢化聚异丁烯和液态凡士林，植物油诸如，例如牛油树脂的液体组分、葵花油和杏仁油，动物油诸如，例如全氢化角鲨烯、合成油、特别是 PurCellin 油[®]、豆蔻酸异丙酯和棕榈酸乙基己基酯，不饱和脂肪酸和氟油诸如，例如全氟代聚醚。也可以使用脂肪醇和脂肪酸诸如，例如硬脂酸，和诸如，例如蜡，尤其是固体石蜡、巴西棕榈蜡和蜂蜡。也可以使用硅酮化合物诸如，硅酮油，例如环甲基硅酮和二甲基硅酮，硅酮蜡、硅酮树脂和硅酮树胶。

本发明中使用的乳化剂，可以提到的包括，例如硬脂酸甘油酯、聚山梨酸酯60、由 Henkel 公司以 Sinnowax AO[®]名称销售的含 33mol 环氧乙烷的鲸蜡硬脂醇/氧乙烯化鲸蜡硬脂醇混合物、由 Gattefossé 公司以 Tefose[®] 63 名称销售的 PEG-6/PEG-32/硬脂酸乙二醇酯混合物、PPG-3 肉豆蔻醚，硅酮乳化剂如十六烷二甲基硅酮共聚醇和山梨醇酐单硬脂酸酯或山梨醇酐三硬脂酸酯，硬脂酸酯 PEG-40，以及氧乙烯化（20 EO）的山梨醇酐单硬脂酸酯。

本发明中使用的溶剂，可以提到的包括低级醇，特别是乙醇、异丙醇和丙二醇。

本发明组合物也可以有利地包含热水和/或矿泉水，特别其选自 Vittel 水、Vichy 流域的水和 La Roche Posay 的水。

亲水性凝胶剂可以提到的包括羧基聚合物如卡波姆，丙烯酸系共聚物如丙烯酸酯/烷基丙烯酸酯共聚物，聚丙烯酰胺，尤其是由 SEPPIC 公司所售名称为 Sepigel305[®] 的聚丙烯酰胺、C13-14 异链烷烃和 Laureth-7 的混合物，多聚糖，例如纤维素衍生物，诸如羟化烷基纤维素，特别是羟丙基纤维素和羟乙基纤维素，天然树胶如瓜尔树胶、角豆树胶和黄原胶和粘土。

亲脂性凝胶剂可以提到的包括改性粘土如有机皂土，脂肪酸金属盐如硬脂酸铝和疏水硅石，或乙基纤维素和聚乙烯。

在通过口服途径，本发明联合使用的情况下，有利地使用可摄取的载体。

特别适合的食物或药学载体包括奶、酸奶、干酪、发酵乳、奶的发酵产品、冰淇淋、发酵谷类产品、奶粉、儿童及婴儿用制剂、糖果糕点食物、巧克力或谷类产品、动物食物，特别是家畜食物、片剂，包括压缩片剂、硬胶囊、干燥形式的口服增补剂和液体形式的口服增补剂。

大量的口服组合物，特别是食物增补剂的实施方式可以用于摄食。可用生产片剂、包括糖衣片剂、明胶胶囊、包括硬胶囊、凝胶或乳剂的标准方法制备它们。特别地，本发明的有效成分可以掺入到任何其它形式的食品增补剂或强化食品，如食品棒、或压缩或非压缩粉中。这些粉末可以在泡腾饮料、日常产品或大豆衍生物中用水稀释，或可以掺入到食品棒内。

根据特定的实施方式，本发明所考虑的另外的微生物可以制成胶囊形式的组合物，以显著延长其存活时间。这种情况下，胶囊的存在特别地可以延缓或预防微生物在胃肠道内降解。

当然，本发明的局部或口服组合物或联合可以另外地含有几种其它有效成分。

常规使用的有效成分，可以提到的包括维生素B3、B5、B6、B8、C、E或PP、烟酸、类胡萝卜素、多酚、矿物，诸如锌、钙、镁等等。

特别地，可以使用抗氧化剂复合物，其含有维生素C和E，和至少一种类胡萝卜素、特别是选自 β -胡萝卜素、番茄红素、变胞藻黄素、玉米黄质和叶黄素、类黄酮的类胡萝卜素，所述类黄酮诸如是儿茶素、橙皮素、原花色素和花青素。

也可以包含至少一种益生素或益生素的混合物。更特别地，这些益生素可选自由葡萄糖、半乳糖、木糖、麦芽糖、蔗糖、乳糖、淀粉、木聚糖、半纤维素、菊糖、阿拉伯树胶产生的寡糖，或它们的混合物之一。更特别地，寡糖含有所至少一种呋喃寡糖。更特别地，该益生素可以包含呋喃寡糖和菊糖的混合物。

在局部制剂形式情况下，特别地，可以使用下列物质的亲水性有效成分：蛋白或蛋白水解产物、氨基酸、多元醇、尤其是C₂到C₁₀多元醇，如甘油、山梨醇、丁二醇和聚乙二醇、脲、尿囊素、糖类和糖类衍生物、水溶性维生素、淀粉、或细菌或植物提取物，如真芦荟（*Aloe vera*）提取物。

使用的亲脂性有效成分包括视黄醇（维生素A）及其衍生物、生育酚（维生素E）及其衍生物、神经酰胺、香精油和不可皂化的物质（生育三烯酚、芝麻素、 γ -谷维素、植物甾醇、角鲨烯、蜡或萜烯）。

根据一个实施方式，本发明的组合物无维生素A。

根据本发明的可替代的形式，本发明的裂解物可以用在局部组合物中，该局部组合物含有对表皮，特别是干燥表皮具有活性的试剂。

通过示例的方式，并且没有对这种有效成分的暗示限制，特别可以提到的是湿润有效成分。

术语“湿润有效成分”理解为意指：

影响屏障功能的化合物，目的是维持角质层的水合作用，或闭塞化合物（occlusive compound）。可以提到的是神经酰胺、基于鞘氨基醇的化合物、卵磷脂、鞘糖脂、磷脂、胆固醇和其衍生物、植物甾醇（豆甾醇、 β -谷甾醇或菜油甾醇）、必需脂肪酸、1-2-二酰甘油、4-二氢色原酮、戊环三萜类、凡士林和羊毛脂；

或者直接增加角质层水含量的化合物，诸如脲和其衍生物、海藻糖和其衍生物、透明质酸和其衍生物、甘油、戊二醇、焦谷氨酸（pidolate）、丝氨酸、木糖醇、乳酸和乳酸钠、甘油基聚丙烯酸酯、四氢嘧啶（ectoine）和其衍生物、

壳聚糖、寡糖和多糖、环状碳酸酯、N-月桂酰吡咯烷酮羧酸和 N- α -苯甲酰-L-精氨酸；

或者激活皮脂腺的化合物，诸如甾族的衍生物（包括 DHEA）和维生素 D 和它的衍生物。

这些化合物可以占本发明组合物总重的 0.001% 到 30%，优选地 0.01 到 20%。

通过示例，特别可以提到的是脲衍生物、(羟烷基)脲衍生物，特别是文献 FR 2 877 222 中所描述的衍生物。

考虑给出了常规使用和/或批准使用的所有组份作为口服制剂中能够特别地与裂解物联合的有效成分。

通过示例，可用提到的是维生素、矿物质、必需脂质、痕量元素、多酚、类黄酮、植物雌激素、抗氧化剂，诸如硫辛酸和辅酶 Q10、类胡萝卜素、益生素、蛋白质和氨基酸、单和多糖、氨基糖、植物来源的植物甾醇和三萜烯醇。

特别地，它们是维生素 A、C、D、E、PP 和 B 族。其中优先选择的是 β -胡萝卜素、番茄红素、叶黄素、玉米黄质和变胞藻黄素的类胡萝卜素。特别使用的矿物质和痕量元素是锌、钙、镁、铜、铁、碘、锰、硒或铬 (III)。其中特别选择的是葡萄、茶叶、橄榄、可可、咖啡、马铃薯、越桔、接骨木、草莓、酸果蔓和洋葱的多酚。优先选择的是植物雌激素中自由形式或糖基化形式的异黄酮，诸如染料木黄酮、大豆黄素或黄豆黄素，或木聚素，特别是亚麻和五味子 (*Schisandra chinensis*) 的木聚素。氨基酸或多肽和包含它们的蛋白质，诸如牛磺酸、苏氨酸、半胱氨酸、色氨酸或甲硫氨酸。脂质优选地属于油类，该油类含有单和多不饱和脂肪酸，诸如油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸或十八碳四烯酸，长链鱼类 ω -3 脂肪酸，诸如 EPA 和 DHA，或来源于植物或动物的共轭脂肪酸，诸如 CLAa (共轭亚油酸)。

特别地，可用通过施用如上所限定的美容和/或皮肤组合物或组合形式使用本发明的美容处理方法，其中按照这些组合物使用的常规技术使用这些组合物。例如，向角质物质，诸如干性皮肤或毛发涂抹乳霜、凝胶、浆液、浆液、卸妆乳或晒后组合物，或者关于局部涂抹，将头发洗液施用于湿头发，或施用香波。

因此，通过本发明所考虑的裂解物的局部施用，例如每日局部施用可用使用本发明的美容方法。

本发明的方法可用包括单次施用。根据另一个实施方式，重复施用，例如每天 2 到 3 次，一天或多天，通常要经过至少 4 周甚至是 4~15 周的延长期，适当时可

以有一个或多个中断期。

在本说明书及下面的实施例中，除非另外特别说明外，百分比是重量百分比，写成“...到...”之间的数值范围包含所述范围的上限和下限。配制之前将各组份按本领域内技术人员容易决定的顺序和条件混合在一起。

通过本发明领域非限制性示例的方式给出了下面的实施例。

具体实施方式

实施例 1

用于面部干性皮肤护理的乳液	%重量
氯化镁	3.00
抗坏血酸钙	3.00
长双岐杆菌 (<i>Bifidobacterium longum</i>) 裂解物 CLR (Repair Complex CLR®)*	10.00**
硬脂酸甘油酯	1.00
含 30mol EO 的鲸蜡硬脂醇/氧乙烯化鲸蜡硬脂醇 (由 Henkel 公司以 Sinnowax AO® 销售)	3.00
鲸蜡醇	1.00
二甲基硅酮(由 Dow Corning 公司以 DC 200 Fluid® 销售)	1.00
液态凡士林油	6.00
豆蔻酸异丙醇(Uniqema 销售的 Estol IMP 1514®)	3.00
抗氧化剂	0.05
甘油	20.00
防腐剂	0.30
水	适量到 100

* Repair Complex CLR®, 由 K.Richter GmbH 出售，并且对应于包含 5% 重量有效成分的制剂。

**表示为总产品的量。

实施例 2

用于面部干性皮肤护理的乳液	%重量
---------------	-----

抗坏血酸镁	3.00
黑醋栗种子油	4.00
琉璃苣油	4.00
灭活的约氏乳杆菌 (<i>Lactobacillus johnsonii</i>)	5.00
长双岐杆菌 (<i>Bifidobacterium longum</i>) 裂解物 CLR (Repair Complex CLR [®])*	10.00**
硬脂酸甘油酯	1.00
含 30mol EO 的鲸蜡硬脂醇/氧乙烯化鲸蜡硬脂醇 (由 Henkel 公司以 Sinnowax AO [®] 销售)	3.00
鲸蜡醇	1.00
二甲基硅酮(由 Dow Corning 公司以 DC 200 Fluid [®] 销售)	1.00
液态凡士林油	6.00
豆蔻酸异丙醇(Uniqema 销售的 Estol IP M1514 [®])	3.00
甘油	20.00
防腐剂	0.30
水	适量到 100

* Repair Complex CLR[®], 由 K.Richter GmbH 出售, 并且对应于包含 5% 重量有效成分的制剂。

**表示为总产品的量。

实施例 3

用于头皮的洗液	%重量
长双岐杆菌 (<i>Bifidobacterium longum</i>) 裂解物 CLR (Repair Complex CLR [®])*	5.00**
抗氧化剂	0.05
异丙醇	40.0
防腐剂	0.30
水	适量 到 100

* Repair Complex CLR[®], 由 K.Richter GmbH 出售, 并且对应于包含 5% 重量有效成分的制剂。

**表示为总产品的量。

实施例 4

用于头皮护理的乳液	%重量
长双岐杆菌 (<i>Bifidobacterium longum</i>) (裂解物 CLR) (Repair Complex CLR®)*	5.00**
硬脂酸甘油酯	1.00
含 30mol EO 的鲸蜡硬脂醇/氧乙烯化鲸蜡硬脂醇 (由 Henkel 公司以 Sinnowax AO®销售)	3.00
鲸蜡醇	1.00
二甲基硅酮(由 Dow Corning 公司以 DC 200 Fluid®销售)	1.00
液态凡士林油	6.00
豆蔻酸异丙醇(Uniqema 销售的 Estol IMP 1514®)	3.00
抗氧化剂	0.05
甘油	20.00
防腐剂	0.30
水	适量到 100

* Repair Complex CLR®, 由 K.Richter GmbH 出售, 并且对应于包含 5%重量有效成分的制剂。

**表示为总产品的量。

实施例 5

用于头皮护理的凝胶	%重量
长双岐杆菌 (<i>Bifidobacterium longum</i>) (裂解物 CLR) (Repair Complex CLR®)*	5.00**
羟丙基纤维素 (Hercules 所售的 Klucel H®)	1.00
维生素 E	2.50
抗氧化剂	0.05
异丙醇	40.0
防腐剂	0.30
水	适量 到 100

* Repair Complex CLR®, 由 K.Richter GmbH 出售, 并且对应于包含 5%重量有效成

分的制剂。

**表示为总产品的量。

实施例 6

用于头皮护理的乳霜	%重量
二十烷基山嵛醇/二十烷基葡萄糖苷	3.0
异十六烷	7.0
长双岐杆菌 (<i>Bifidobacterium longum</i>) (裂解物 CLR) (Repair Complex CLR®)*	5.00**
甘油	2.0
线形透明颤菌 (<i>Vitreoscilla filiformis</i>) 提取物	3.0
BHT	0.05
甲基 POB	0.1
丙基 POB	0.05
水	适量到 100

* Repair Complex CLR®, 由 K.Richter GmbH 出售, 并且对应于包含 5% 重量有效成分的制剂。

**表示为总产品的量。

实施例 7

用于毛发护理的凝胶	%重量
长双岐杆菌 (<i>Bifidobacterium longum</i>) (裂解物 CLR) (Repair Complex CLR®)*	5.00**
柠檬酸铜	2.00
线形透明颤菌 (<i>Vitreoscilla filiformis</i>) 提取物	3.00
抗氧化剂	0.05
维生素 C	2.50
抗氧化剂	0.05
异丙醇	40.00
防腐剂	0.30
水	适量到 100

* Repair Complex CLR®, 由 K.Richter GmbH 出售, 并且对应于包含 5% 重量有效成

分的制剂。

**表示为总产品的量。

实施例 8

	%重量
用于面部的洗液	
长双岐杆菌 (<i>Bifidobacterium longum</i>) 裂解物 (Repair Complex CLR®)*	5.00**
抗炎药	0.05
抗氧化剂	0.05
异丙醇	40.0
防腐剂	0.30
水	适量 到 100

* Repair Complex CLR®, 由 K.Richter GmbH 出售, 并且对应于包含 5% 重量有效成分的制剂。

**表示为总产品的量。

实施例 9

	%重量
用于面部护理的凝胶	
长双岐杆菌 (<i>Bifidobacterium longum</i>) 裂解物 (Repair Complex CLR®)*	5.00**
羟丙基纤维素 (Hercules 所售的 Klucel H®)	1.00
维生素 E	2.50
抗氧化剂	0.05
异丙醇	40.0
防腐剂	0.30
水	适量 到 100

* Repair Complex CLR®, 由 K.Richter GmbH 出售, 并且对应于包含 5% 重量有效成分的制剂。

**表示为总产品的量。

实施例 10

	%重量
用于面部护理的乳霜	
二十烷基山嵛醇/二十烷基葡糖苷	3.0

异十六烷	7.0
长双岐杆菌 (<i>Bifidobacterium longum</i>) 裂解物(Repair Complex CLR®)*	5.00**
甘油	2.0
线形透明颤菌 (<i>Vitreoscilla filiformis</i>) 提取物	3.0
BHT	0.05
甲基 POB	0.1
丙基 POB	0.05
水	适量到 100

* Repair Complex CLR®, 由 K.Richter GmbH 出售，并且对应于包含 5%重量有效成分的制剂。

**表示为总产品的量。

实施例 11

用于面部护理的凝胶	%重量
线形透明颤菌 (<i>Vitreoscilla filiformis</i>) 提取物	3.00
长双岐杆菌 (<i>Bifidobacterium longum</i>) 裂解物 (Repair Complex CLR®)*	5.00**
抗氧化剂	0.05
维生素 C	2.50
抗氧化剂	0.05
异丙醇	40.0
防腐剂	0.30
水	适量 到 100

* Repair Complex CLR®, 由 K.Richter GmbH 出售，并且对应于包含 5%重量有效成分的制剂。

**表示为总产品的量。

实施例 12

用双岐杆菌 (*Bifidobacterium*) 裂解物处理的受试者的干燥性测定

所测试的产品是弱酸性水介质中（用超声处理的）分解悬浮液中的长双岐杆菌 (*Bifidobacterium longum*) 裂解物，以 Repair Complex CLR®名称销售。

用随机双盲研究法单独检测有效成分。

将显示干性皮肤的 66 位女性分成 2 组，安慰剂 (n=33, 组 A), Repair Complex CLR[®] (n=33, 组 B)。局部应用处理 58 天，有效成分制成 10% 的试验制剂。这种载体制剂是包含 5% Parleam、15% 环戊硅氧烷、3% 甘油和 2% 凡士林的 Arlacel/myrj[®] 油/软化水乳剂。

在安慰剂制剂中，用水补偿 Repair Complex CLR[®] 的不存在。

在 D1、D29、D43 和 D57 天测定受试者。在每次访问时，由皮肤学专家进行腿部干燥的测定和通过受试者的自我测定，测定是按照下述形式进行。

从事研究的皮肤学专家每次访问时都根据下面标准：0=无干燥的皮肤，1=轻微干燥（轻微粗糙），2=中度干燥（中度粗糙，有些鳞片），3=严重干燥（相当粗糙和脱屑）的从 0 到 3 的鳞片来测定所研究区域（右腿的外面）的皮肤干燥。

而且，从事研究的皮肤学专家每次访问时都根据下列从 0 到 5 的鳞片：0=根本没有；1=非常轻微；2=轻微；3=中度地；4=严重地；5=非常严重地；来询问受试者她腿部的皮肤干燥状态的自我测定。

同时，通过蛋白质组学研究各种皮肤标志物的变化。

在 D1、D29、D43 和 D57 次时通过清漆剥离 (varnish stripping) 从腿部的外面提取样品，以只提取一部分角质层，即，最多 4 到 5 层角质层。

NY41 微孔类型尼龙布的 41 μm 过滤器 (5x5 cm) 应用于预先确定的左腿区域。参考号 614254/T.D. 的透明清漆包含：硝化纤维 6.86g、异丙醇 2.94g、低变应原性烷基树脂 7.35g、乙酰柠檬酸三丁基酯 7.7g、乙酸乙酯 75.15g；然后用刷子 (15mm) 涂布，然后放置干燥 15min。随后，用镊子取回尼龙布，清漆条随着快速移动而被剥下。

清漆条平放贮藏在-20°C 的塑料袋中。

随后，通过蛋白质组学分析这些提取的皮肤样品(角质层清漆条)，以根据 Zieske (J. Exp. Bot., 2006, 547:1501) 和 Wiesse *et al.*, (Proteomics, 2007, 7:340) 所述的方法测定各种蛋白质的表达。

结果

a) 通过临床记分

表示为每次参观和处理的百分数的皮肤干燥的记分形式表示在下表 1 中。在第

1 天，这些组是相当的 ($p=0.8677$)。

在两组中观察到了随着时间过去的改善，这种改善对于用包含 10% Repair Complex CLR® 的局部制剂处理的组更明显，并且在 D29 时特别明显。

表 1
临床的

		腿部				总计
		0	1	2	3	
A 时间	D1 参加者	0	0	21	11	32
	%过去的时间	0%	0%	65.6%	34.4%	100.0%
	D15 参加者	7	8	15	2	32
	%过去的时间	21.9%	25.0%	46.9%	6.3%	100.0%
	D29 参加者	4	18	7	1	30
	%过去的时间	13.3%	60.0%	23.3%	3.3%	100.0%
	D43 参加者	8	15	3	3	29
	%过去的时间	27.6%	51.7%	10.3%	10.3%	100.0%
	D57 参加者	13	10	4	1	28
	%过去的时间	46.4%	35.7%	14.3%	3.6%	100.0%
总计	参加者	32	51	50	18	151
	%过去的时间	21.2%	33.8%	33.1%	11.9%	100.0%
B 时间	D1 参加者	0	0	21	10	31
	%过去的时间	0%	0%	67.7%	32.3%	100.0%
	D15 参加者	5	16	9	0	30
	%过去的时间	16.7%	53.3%	30.0%	0%	100.0%
	D29 参加者	8	19	3	0	30
	%过去的时间	26.7%	63.3%	10.0%	0%	100.0%
	D43 参加者	3	24	2	1	30
	%过去的时间	10.0%	80.0%	6.7%	3.3%	100.0%
	D57 参加者	11	15	4	0	30
	%过去的时间	36.7%	50.0%	13.3%	0%	100.0%
总计	参加者	27	74	39	11	151
	%过去的时间	17.9%	49.0%	25.8%	7.3%	100.0%

随着时间的过去，干燥的临床记分的减少看起来非常显著（卡方检验， $p<0.0001$ ）。因此，在 D29，在组间观察到了显著的差异（单向的卡方检验， $p=0.0612$ ），支持了用包含 10% Repair Complex CLR® 的局部制剂的处理。

b) 通过自我测定

表示为每次参观和处理百分数的自我测定的皮肤干燥记分形式表示在下表 2 中。在第 1 天，这些组是相当的 ($p=0.3945$)。

在两组中观察到了随着时间过去的改善，这种改善证明对于用包含 10%Repair Complex CLR[®]的局部制剂处理的组更明显，并且在 D29 时特别明显，使用与临床记分观察相当的方法进行观察。

表 2

随机			腿部						总计
			0	1	2	3	4	5	
A 时间	D1	参加者	0	0	2	9	15	6	32
		%过去的时间	0%	0%	6.3%	28.1%	46.9%	18.8%	100.0%
	D15	参加者	2	11	6	11	2	0	32
		%过去的时间	6.3%	3.4%	18.8%	34.4%	6.3%	0%	100.0%
	D29	参加者	4	6	9	11	0	0	30
		%过去的时间	13.3%	20.0%	30.0%	36.7%	0%	0%	100.0%
	D43	参加者	5	9	9	5	1	0	29
		%过去的时间	17.2%	31.0%	31.0%	17.2%	3.4%	0%	100.0%
B 时间	D1	参加者	6	7	9	5	1	0	28
		%过去的时间	21.4%	25.0%	32.1%	17.9%	3.6%	0%	100.0%
	D57	参加者	17	33	35	41	19	6	151
		%过去的时间	11.3%	21.9%	23.2%	27.2%	12.6%	4.0%	100.0%
	总计	参加者	0	0	5	10	9	7	31
		%过去的时间	0%	0%	16.1%	32.3%	29.0%	22.6%	100.0%
	D15	参加者	6	5	10	6	3	0	30
		%过去的时间	20.0%	16.7%	33.3%	20.0%	10.0%	0%	100.0%
	D29	参加者	8	9	7	5	1	0	30
		%过去的时间	26.7%	30.0%	23.3%	16.7%	3.3%	0%	100.0%
	D43	参加者	6	13	8	3	0	0	30
		%过去的时间	20.0%	43.3%	26.7%	10.0%	0%	0%	100.0%
	D57	参加者	8	14	5	3	0	0	30
		%过去的时间	26.7%	46.7%	16.7%	10.0%	0%	0%	100.0%
	总计	参加者	28	41	35	27	13	7	151
		%过去的时间	18.5%	27.2%	23.2%	17.9%	8.6%	4.6%	100.0%

在不同的访问时观察各个组。在 D29，在组间观察到了显著的差异（单向的卡方检验， $p=0.0561$ ），支持了用包含 10%Repair Complex CLR[®]的局部制剂处理的组。

c) 通过蛋白质组学的分析

通过蛋白质学分析的结果表明长双岐杆菌 (*Bifidobacterium longum*) 裂解物刺激各种蛋白的表达，所述蛋白防御表皮免受微生物侵袭，例如，所述蛋白质是 RNase 7、抗菌肽 (dermcidin)、促乳素诱导蛋白 (PiP)、蛋白质 S100 A8 和 A9、在脱屑现象中所涉及的一些蛋白酶的组蛋白 (KLK7、KLK5、Cathepsin L2)，而反映皮肤屏障的代谢不成熟的其它蛋白质观察到了它们表达的减少 (博来霉素水解酶、烯

醇化酶 1、TP1, GAPDH)。

因此，皮肤抵御干燥的性质得到加强。

结论

对于腿部干燥而言（通过临床研究和自我测定），在 D29，观察到了显著的减少，大体上，2 月后，观察到已经用包含 10%Repair Complex CLR[®]的局部制剂处理的受试者的趋于减少的趋势。