



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114533582 A

(43) 申请公布日 2022. 05. 27

(21) 申请号 202210182328.4

(22) 申请日 2022.02.25

(71) 申请人 北京协和生物工程研究所有限公司
地址 100176 北京市大兴区亦庄开发区科
创十四街99号33栋D幢8层801

(72) 发明人 赵艳萍 黄丹 张杨 樊玉芳
申海洋

(74) 专利代理机构 北京中知法苑知识产权代理
有限公司 11226
专利代理师 陈俊由

(51) Int. Cl.

A61K 8/60 (2006.01)

A61K 8/34 (2006.01)

A61K 8/41 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

A61K 8/9722 (2017.01)

A61K 8/9728 (2017.01)

A61K 8/9789 (2017.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

A61K 31/7024 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61K 8/9794 (2017.01)

A61K 31/047 (2006.01)

A61K 31/205 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

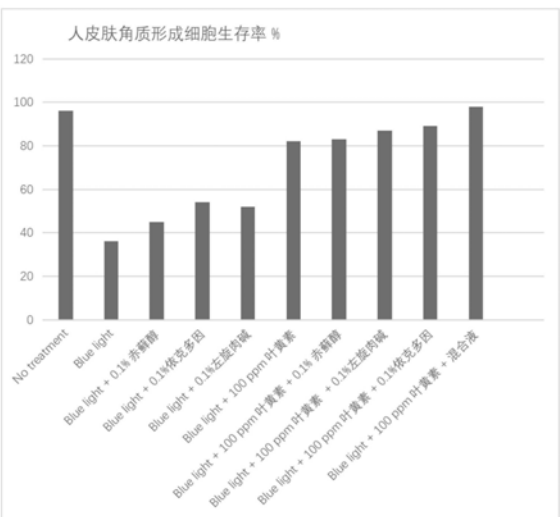
权利要求书1页 说明书8页 附图5页

(54) 发明名称

一种包含多种渗透压保护剂的眼周用组合物

(57) 摘要

本申请提供了一种包含多种渗透压保护剂的眼周用组合物,其包含选自赤藓醇、依克多因、左旋肉碱等的多种渗透压保护剂以及叶黄素或鼠李糖脂成分。本申请的组合物可以有效保护眼周皮肤细胞免受蓝光伤害,并为角膜上皮细胞提供对高渗环境的保护作用,进而有望用于干眼症和眼疲劳的治疗,甚至黄斑病变等眼睛症状。



1. 一种包含多种渗透压保护剂的眼周用组合物,其特征在于,包含选自赤藓醇、依克多因、左旋肉碱中一种或多种的渗透压保护剂。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其为液体制剂。

3. 根据权利要求1所述的渗透压保护剂,渗透压保护剂的浓度在0.01%-30%。

4. 根据权利要求3所述的组合物,其包含0.01%-1%,优选0.1%赤藓醇、0.01%-1%,优选0.1%依克多因和0.01%-1%,优选0.1%左旋肉碱。

5. 根据权利要求2所述的组合物,还包含叶黄素和/或鼠李糖脂。

6. 根据权利要求5所述的组合物,其包含0.01%-1%,优选0.01%的叶黄素。

7. 根据权利要求5所述的组合物,其包含0.01%-5%,优选1%的鼠李糖脂。

8. 根据权利要求1-7任一项所述的组合物,其还包含选自缓冲剂、乳化剂、抗氧化剂、防腐剂的辅料。

9. 根据权利要求1-8任一项所述的组合物,其还包含选自皂荚籽提取物、视黄醇/酵母菌属多肽、透明质酸钠、泛醇、薄荷叶提取物、氰钴胺、PCA镁、PCA锰、PCA钠、四氢甲基嘧啶羧酸、神经酰胺、雨生红球藻提取物、大蕉花、积雪草提取物、孢子甘蓝提取物、意大利甘蓝芽提取物、向日葵芽提取物、油菜芽提取物、大果越桔果提取物、玉米仁提取物、泡叶藻提取物、欧芹提取物、葡萄柚提取物、抗坏血酸、莲花水、埃及蓝睡莲花水、中国灵芝提取物、龙胆提取物、宁夏枸杞果提取物、对羟基苯乙酮、己二醇的成分。

10. 根据权利要求1-9任一项所述的组合物在制备眼部肌肤修复产品中的应用。

11. 根据权利要求1-10任一项所述的组合物在制备治疗或预防干眼症或眼疲劳的药物中的应用。

一种包含多种渗透压保护剂的眼周用组合物

发明领域

[0001] 本申请属于化妆品和眼用药剂领域,具体地,本申请提供了一种护理眼周皮肤的组合物,其包含选自赤藓醇、依克多因、左旋肉碱等的多种渗透压保护剂以及叶黄素或鼠李糖脂成分。

背景技术

[0002] 由于光照、污染等因素,我们的眼周肌肤和组织每天会收到不同程度的损伤。此外,泪液,特别是干眼症等眼部疾病患者的高渗泪液也会对角膜上皮细胞和眼周皮肤细胞产生损害。

[0003] 眼周肌肤会自然的对一般损伤做一些修复,比如增加肌肤的免疫能力来去除或减轻因细菌感染造成的炎症。所以对眼周肌肤的日常保养的最好方法就是采用自然的或仿生学的方法去养护眼周肌肤,保护眼周肌肤下面的眼组织和细胞,改善眼表恒态和新陈代谢,缓和眼疲劳,延缓近视的加深,减少眼底黄斑组织的损伤。寻找适合的活性成分与渗透压保护剂的组合是提高保护效果的主要途径。

[0004] 叶黄素的护眼功效:(1)叶黄素的化学结构中含有八个异戊二烯单位,从而构成一个强大蓝光过滤器。挡住蓝光直接照射在视网膜黄斑组织上,300-500nm的蓝光对眼底组织的杀伤力是最大的;(2)叶黄素有很好的抗氧化能力,它可以清除因蓝光破坏产生的自由基,从而进一步保护眼前或眼底组织,(3)叶黄素同时还具有抗炎症的作用,长期使用可以减少因紫外线或环境污染引发的炎症细胞因子和基质金属蛋白酶的表达,从而一步保护胶原蛋白,(4)皮肤的颜色取决于黑素细胞产生的黑素颗粒在眼周肌肤的分布含量和密度,比如叶黄素可以有效的延缓酪氨酸被氧化代谢成黑色素。总之,正确和长期使用叶黄素在降低黄斑病变,白内障,糖尿病视网膜病变等眼病风险方面的作用,由于合理的功效机制慢慢不断的被证实,越来越多人开始关注,也必将成为我们大健康的一个重要组成部分。

[0005] 鼠李糖脂是一种生物代谢性质的表面活性剂,也是一种生物防腐剂和生物乳化剂。鼠李糖脂可以降低此发明处方的表面活性(从72mN/m降至30左右)。所以鼠李糖脂可以去掉眼周皮肤上沉积的环境污染物质。鼠李糖脂是通过生物发酵法生产出的生物表面活性剂。几乎无刺激性,是一个生物抗真菌剂。除了有很好的乳化作用,它也可以去除在大规模生产时的泡沫,加快罐装速度,减少生产时间。

[0006] 我们通常称有这些特性的有机小分子相容物渗透压保护剂。渗透压保护剂另一个特点就是它们可以自由进出细胞,不像氯化钠在进出细胞膜不但需要其他因素的协助,同时还会带出带进水分子破坏细胞正常容积,造成细胞的最终坏死。甚至有些渗透压保护剂可以通过测算细胞内压来决定是否进出细胞,所以20-30%的渗透压保护剂对眼周肌肤和眼表是没有任何刺激性的,表现出独特的生物相容性。本发明处方就是利用渗透压保护剂仿生学的理念,从平衡和调节眼表皮皮肤和组织的恒态,最大限度的保护和护理眼周肌肤和组织,甚至达到一定的治疗作用。

[0007] 本发明专利的渗透压保护剂在保护表面细胞的基础上,通过相互之间的协同作用

进一步保护皮脂的稳定性和健康。左旋肉碱可以有效的诱导胶原蛋白和弹性蛋白的合成，依克多因可以增加健康皮脂的柔软性，从而均匀分布在表面上，只有保证皮脂的完整性才能达到保湿和预防有害微生物的侵入。健康的表皮恒态更加有助于本发明专利有效成分赤藓醇的透皮吸收，减少胶原蛋白的降解，确保胶原蛋白保护皮肤弹性的功能。

[0008] 赤藓醇不仅是一个渗透压保护剂，同时也是较好的抗氧化剂。主要功能是预防皮肤高渗所造成的皮肤细胞坏死，尤其是紫外光照造成的皮肤高渗。本发明专利主要是利用赤藓醇的保湿作用来延缓胶原蛋白的破坏。

[0009] 过多脂肪会形成橙皮纹，尤其在眼周肌肤下面，从而造成表皮表观的不连续性。左旋肉碱可以抑制脂肪的合成，从而减少橙皮纹的形成。尤其和依克多因合用，使用得眼周肌肤显得健康有活力。依克多因可以增加脂肪的柔软性，使得脂肪均匀的在皮下分布，不仅减少橙皮纹的形成，也可以保湿并减少紫外线照射对眼周肌肤的损害。

[0010] 依克多因可以携带9个水分子，依克多因可以增加分子间的距离，通过增强细胞膜脂肪的活动性来保护细胞，依克多因可以增加皮肤脂质的流动性从而减少表皮水分的流失。

[0011] 左旋肉碱可以直接减少紫外线对眼周皮肤的损伤，眼组织和眼泪长期缺乏左旋肉碱会引发眼疾，甚至白内障。

发明内容

[0012] 为解决上述问题，本发明提供了一种包含多种渗透压保护剂的组合物，其在保护表面细胞的基础上，通过相互之间的协同作用进一步保护皮脂的稳定性和健康。左旋肉碱可以有效的诱导胶原蛋白和弹性蛋白的合成；依克多因可以增加健康皮脂的柔软性，从而均匀分布在表面上，只有保证皮脂的完整性才能达到保湿和预防有害微生物的侵入。健康的表皮恒态更加有助于本发明专利有效成分赤藓醇的透皮吸收，减少胶原蛋白的降解，确保胶原蛋白保护皮肤弹性的功能。

[0013] 一方面，本申请提供了一种眼周皮肤或眼用组合物，其特征在于，包含选自赤藓醇、依克多因、左旋肉碱中一种或多种的渗透压保护剂。

[0014] 进一步地，所述组合物为液体制剂。

[0015] 进一步地，渗透压保护剂的浓度在0.01%-30%。

[0016] 进一步地，所述组合物包含0.01%-1%，优选0.1%赤藓醇、0.01%-1%，优选0.1%依克多因和0.01%-1%，优选0.1%左旋肉碱。

[0017] 进一步地，所述组合物还包含叶黄素和/或鼠李糖脂。

[0018] 进一步地，所述组合物包含0.01%-1%，优选0.01%的叶黄素。

[0019] 进一步地，所述组合物包含0.01%-5%，优选1%的鼠李糖脂。

[0020] 进一步地，所述组合物还包含选自缓冲剂、乳化剂、抗氧化剂、防腐剂的辅料。

[0021] 进一步地，所述组合物还包含选自皂荚籽提取物、视黄醇/酵母菌属多肽、透明质酸钠、泛醇、薄荷叶提取物、氰钴胺、PCA镁、PCA锰、PCA钠、四氢甲基嘧啶羧酸、神经酰胺、雨生红球藻提取物、大蕉花、积雪草提取物、孢子甘蓝提取物、意大利甘蓝芽提取物、向日葵芽提取物、油菜芽提取物、大果越桔果提取物、玉米仁提取物、泡叶藻提取物、欧芹提取物、葡萄柚提取物、抗坏血酸、莲花水、埃及蓝睡莲花水、中国灵芝提取物、龙胆提取物、宁夏枸杞

果提取物、对羟基苯乙酮、己二醇的成分。

[0022] 另一方面,本申请提供了上述组合物在制备眼部肌肤修复产品中的应用。

[0023] 另一方面,本申请提供了上述组合物组合物在制备治疗或预防干眼症或眼疲劳的药物中的应用。

附图说明

[0024] 图1为各组叶黄素与渗透压保护剂对皮肤角质形成细胞的保护效果图。

[0025] 图2为各组叶黄素与渗透压保护剂对皮肤成纤维细胞的保护效果图。

[0026] 图3为各组渗透压保护剂对高渗环境下角膜上皮细胞的保护效果图。

[0027] 图4为各组渗透压保护剂和表面活性剂对高渗环境下角膜上皮细胞的保护效果图。

[0028] 图5为渗透压保护剂对角膜上皮细胞IL-6细胞因子表达的影响。

[0029] 实施方式

[0030] 主要材料和试剂

[0031] 人皮肤角质形成细胞:ATCC CRL-2404;(按照ATCC的指南,培养基主要含有eagle基础培养基、5ng/ml EGF(Epidermal Growth Factor)、2mM L-谷氨酰胺、10000单位的青霉素、10mg/ml链霉素)

[0032] 人皮肤成纤维细胞:ATCC CRL-2115(按照ATCC的指南,培养基主要含有eagle基本培养基、10%FBS、10000单位的青霉素、10mg/ml链霉素);

[0033] 人角膜上皮细胞(HCEpC):CRL-11135,HCE-2,ACTT

[0034] 叶黄素:美国杰斯明

[0035] 赤藓醇:美国嘉吉(Cargill)

[0036] 依克多因:德国Bitop

[0037] 左旋肉碱:瑞士龙沙(Lonza)

[0038] 鼠李糖脂:上海源叶生物科技有限公司;

[0039] 吐温80:山西锦洋药用辅料有限公司;

[0040] 泊洛沙姆F68:巴斯夫BASF;

[0041] 其他试剂均选用符合相应标准的国产或进口产品。

[0042] 蓝光下的细胞生存实验:

[0043] 将培养好的人皮肤角质形成细胞放入96孔培养皿,细胞密度约每毫升 1×10^5 个细胞(培养基中含有叶黄素、渗透压保护剂等,叶黄素使用DSMO配置成2.5mg/ml溶液后加入,其他直接加入),将96孔培养皿置于470nm蓝光下12小时(1900Lux)。台盼蓝染色后用细胞观察并记录存活细胞数量。

[0044] 高渗条件下的细胞生存实验:

[0045] 将角膜上皮细胞接种于96孔板中(EpiLife培养基),培养72小时候吸取培养基,使用新鲜的基线对照培养基(EpiLife培养基)替换后再培养24小时。使用EpiLife培养基孵育4小时,使用EpiLife培养基清洗一次后在暴露于基线对照EpiLife培养基(310mOsm/kg)或者以氯化钠调整过渗透压的高渗EpiLife培养基(450mOsm/kg)中20小时(各种渗透压调节剂、表面活性剂加入培养基中)。Alarm blue检测细胞活性。

[0046] 申请人进行了大量的用量和比例实验,在此仅展示部分代表性实验结果。

[0047] 实施例1叶黄素与渗透压保护剂合用皮肤角质形成细胞和皮肤成纤维细胞的保护效果

[0048] 加入细胞培养基中的其他成分如下表所示:

[0049]

组别	加入培养基中的其他成分或处理
1	无(蓝光照射)
2	无(蓝光照射)
3	0.1% 赤藓醇
4	0.1% 依克多因
5	0.1% 左旋肉碱
6	0.01% 叶黄素
7	0.1%赤藓醇+0.01%叶黄素
8	0.1%依克多因+0.01%叶黄素
9	0.1%左旋肉碱+0.01%叶黄素
10	0.1%赤藓醇+0.1%依克多因 +0.1%左旋肉碱+0.01%叶黄素

[0050] 结果如图1、2所示,结果表明渗透压保护剂和叶黄素的组合相比单独的渗透压保护剂或者叶黄素能更好地保护皮肤角质形成细胞和皮肤成纤维细胞,减少蓝光照射的损害。三种渗透压保护的联合的效果尤其显著。这可能源于不同渗透压保护剂对细胞的不同效果。

[0051] 实施例2渗透压保护剂对于角膜上皮细胞的保护作用

[0052] 虽然目前申请人相关产品为眼用喷剂,但一方面,喷剂使用中不可避免地要进入眼中接触角膜上皮细胞等细胞,高渗的泪液也会经常长间接接触眼周皮肤;另一方面,申请人也希望能将眼用喷剂进一步扩展为其他直接接触眼睛的其他眼用制剂(干眼症和眼疲劳的患者眼泪的渗透压要远高于正常眼泪的渗透压)。因此申请人进一步研究了渗透压保护剂对于角膜上皮细胞的保护作用加入细胞培养基中的其他成分如下表所示:

[0053]

组别	加入培养基中的其他成分或处理
1	无 (310mOsm/kg 培养, 无高渗环境)
2	无 (450mOsm/kg)
3	0.1% 赤藓醇
4	0.1% 依克多因
5	0.1% 左旋肉碱
6	0.1% 赤藓醇 +0.1% 依克多因
7	0.1% 依克多因 +0.1% 左旋肉碱
8	0.1% 赤藓醇 +0.1% 左旋肉碱
9	0.1% 赤藓醇 +0.1% 依克多因 +0.1% 左旋肉碱

[0054] 结果如图3所示,结果表明,虽然联合使用三种渗透压保护剂很大程度上避免了高渗环境对角膜上皮细胞的损害,但角膜上皮细胞的代谢活性仍然受到了很大的影响。有必要进一步研究加入其他成分。

[0055] 实施例3随后我们尝试加入了单独地,或者向上述配方中加入多种表面活性剂。

[0056]

组别	加入培养基中的其他成分或处理
10	无 (310mOsm/kg 培养, 无高渗环境)
11	无 (450mOsm/kg)
12	泊洛沙姆 F68 1%
13	吐温 80 0.8%
14	0.1%鼠李糖脂
15	泊洛沙姆 F68 1%+0.1%赤藓醇 +0.1%依克多因+0.1%左旋肉碱
16	吐温 80 0.8%+0.1%赤藓醇 +0.1%依克多因+0.1%左旋肉碱
17	0.1%鼠李糖脂 +0.1%赤藓醇 +0.1%依克多因 +0.1%左旋肉碱
18	0.1%鼠李糖脂 + 0.1%依克多因 + 0.1%左旋肉碱

[0057] 结果如图4所示,结果表明,单独加入表面活性剂对细胞的活性保持有利,但效果并不显著,各种表面活性剂之间也没有明显区别;但表面活性剂,特别是鼠李糖脂与上述渗透压保护剂的组合能够很好地增强渗透压保护剂的保护效果使得角膜上皮细胞很容易在高渗环境中存活/保持活性。用渗透压保护剂(左旋肉碱,赤藓醇,依克多因)或者渗透压保护剂加表面活性剂鼠李糖脂配制的眼周肌肤护理用的产品如眼用喷雾剂等有可能减少因高盐对眼周皮肤的刺激,破坏和干燥,从而进一步减少对眼睛表层细胞的刺激和破坏,保持相关细胞的代谢活性和完整性,改变眼表恒态,减少眼疲劳,减少眼表炎症的发病率。

[0058] 实施例4

[0059]	组别	加入培养基中的其他成分或处理
	1	无 (300mOsm/kg 培养, 无高渗环境)
	2	无 (450mOsm/kg)
	3	0.1% 赤藓醇
	4	0.1%依克多因
	5	0.1%左旋肉碱
	6	0.1%依克多因 + 0.1% 赤藓醇
	7	0.1%依克多因 + 0.1%左旋肉碱
	8	0.1% 赤藓醇 + 0.1%左旋肉碱
	9	混合液 0.1% 赤藓醇 + 0.1%左旋肉碱 + 0.1%依克多因

[0060] 结果如图5所示,结果表明渗透压保护剂可以减少因高渗透压泪液造成的细胞因子IL-6增加。从另一个角度看,角膜上表细胞细胞因子IL-6的减少再次证明渗透压保护剂是有可能起到眼表抗炎和改善眼表恒态的作用的。

[0061] 实施例5实际药剂的制备

[0062] 在以上含赤藓醇、依克多因、左旋肉碱和或鼠李糖脂的配方的基础上,我们加入其他成分配置产品实例:

[0063] 实例1

[0064] 成分:水、海水、叶黄素、皂荚籽提取物、视黄醇/酵母菌属多肽、透明质酸钠、泛醇、薄荷叶提取物、氰钴胺、PCA镁、PCA锰、PCA钠、四氢甲基嘧啶羧酸、神经酰胺、雨生红球藻提取物、大蕉花、积雪草提取物、莲花水、埃及蓝睡莲花水、中国灵芝提取物、龙胆提取物、宁夏枸杞果提取物、对羟基苯乙酮、己二醇。

[0065] 功效:本品添加皂荚籽提取物、叶黄素、视黄醇/酵母菌属多肽、泛醇、维生素B12(氰钴胺)、镁、锰、钠等各种眼部肌肤营养元素与微量元素,辅以红球藻、积雪草、灵芝、龙胆、枸杞等植物精萃具有滋润、补水功效,用法国玫瑰海岸海泉水进行调和,搭载超细雾珠,补充水分,一喷弹润,层层渗透修护,让眼周肌肤紧致、细腻,睛采润亮。

[0066] 实例2

[0067] 成分:水、海水、叶黄素、皂荚籽提取物、视黄醇/酵母菌属多肽、透明质酸钠、泛醇、薄荷叶提取物、氰钴胺、PCA镁、PCA锰、PCA钠、四氢甲基嘧啶羧酸、神经酰胺、孢子甘蓝提取物、意大利甘蓝芽提取物、向日葵芽提取物、油菜芽提取物、中国灵芝提取物、龙胆提取物、宁夏枸杞果提取物、对羟基苯乙酮、己二醇。

[0068] 功效:本品添加皂荚籽提取物、叶黄素、视黄醇/酵母菌属多肽、泛醇、维生素B12(氰钴胺)、镁、锰、钠等各种眼部肌肤营养元素与微量元素,辅以孢子甘蓝、灵芝、龙胆、枸杞

等植物精萃,用法国玫瑰海岸海泉水进行调和,搭载超细雾珠,一喷清爽,清润修护,让眼周肌肤平滑紧实,睛采润亮。

[0069] 实例3:

[0070] 成分:水、海水、叶黄素、皂荚籽提取物、视黄醇/酵母菌属多肽、透明质酸钠、泛醇、薄荷叶提取物、氰钴胺、PCA镁、PCA锰、PCA钠、四氢甲基嘧啶羧酸、神经酰胺、大果越桔果提取物、玉米仁提取物、泡叶藻提取物、欧芹提取物、葡萄柚提取物、抗坏血酸、中国灵芝提取物、龙胆提取物、宁夏枸杞果提取物、对羟基苯乙酮、己二醇。

[0071] 功效:本品添加皂荚籽精萃、叶黄素、视黄醇/酵母菌属多肽、维生素B5(泛醇)、镁、锰、钠等多种眼部肌肤营养元素与微量元素,辅以大果越橘、玉米仁、泡叶藻、欧芹、灵芝等植物精萃,用法国玫瑰海岸海泉水进行调和,精心复配透明质酸钠、薄荷、赤藓醇,搭载超细雾珠,持久呵护,舒缓修护眼周肌肤,睛采润亮。

[0072] 显然,上述实例仅仅是为清楚地说明所作的举例,而并非对实施方式的限定。对于所属领域的普通技术人员来说,在上述说明的基础上还可以做出其它不同形式的变化或变动。这里无需也无法对所有的实施方式予以穷举。而由此所引伸出的显而易见的变化或变动仍处于本发明创造的保护范围之内。

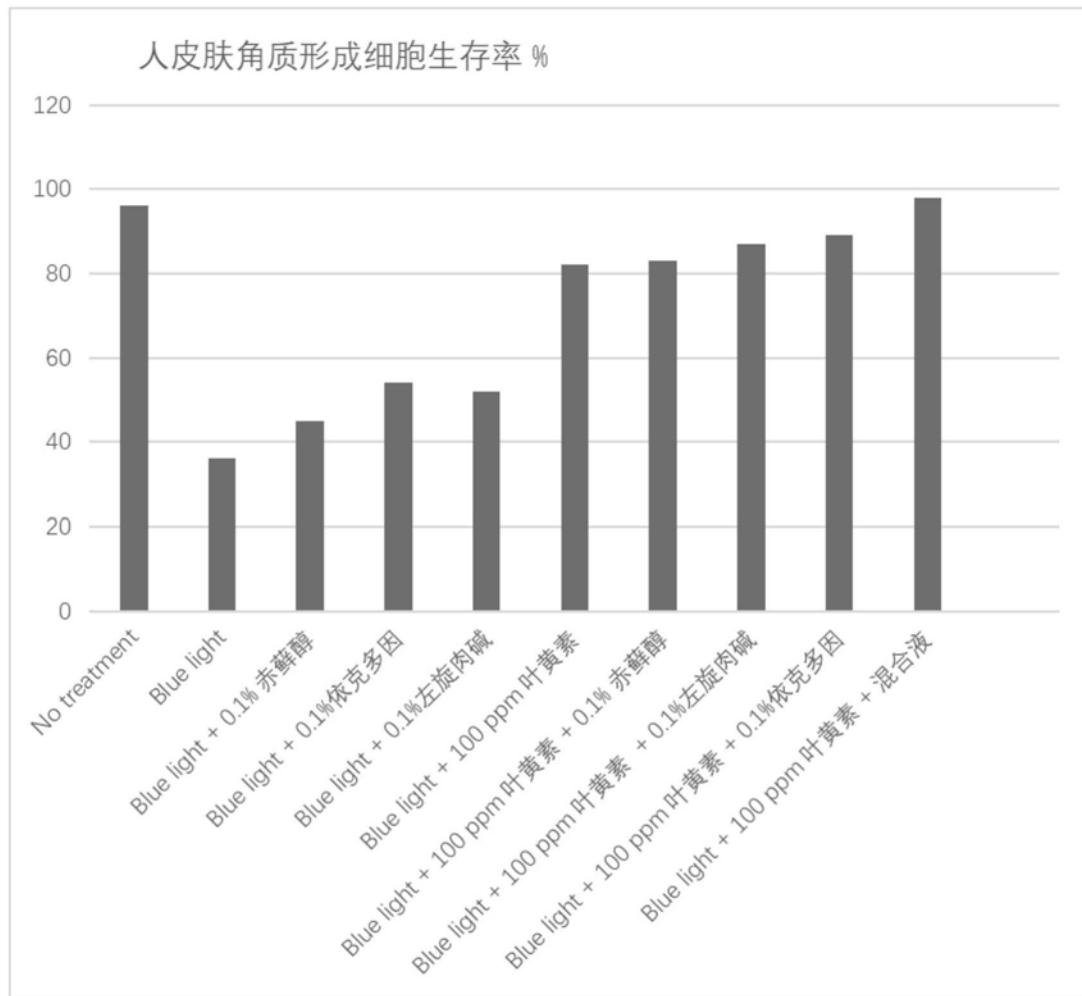


图1

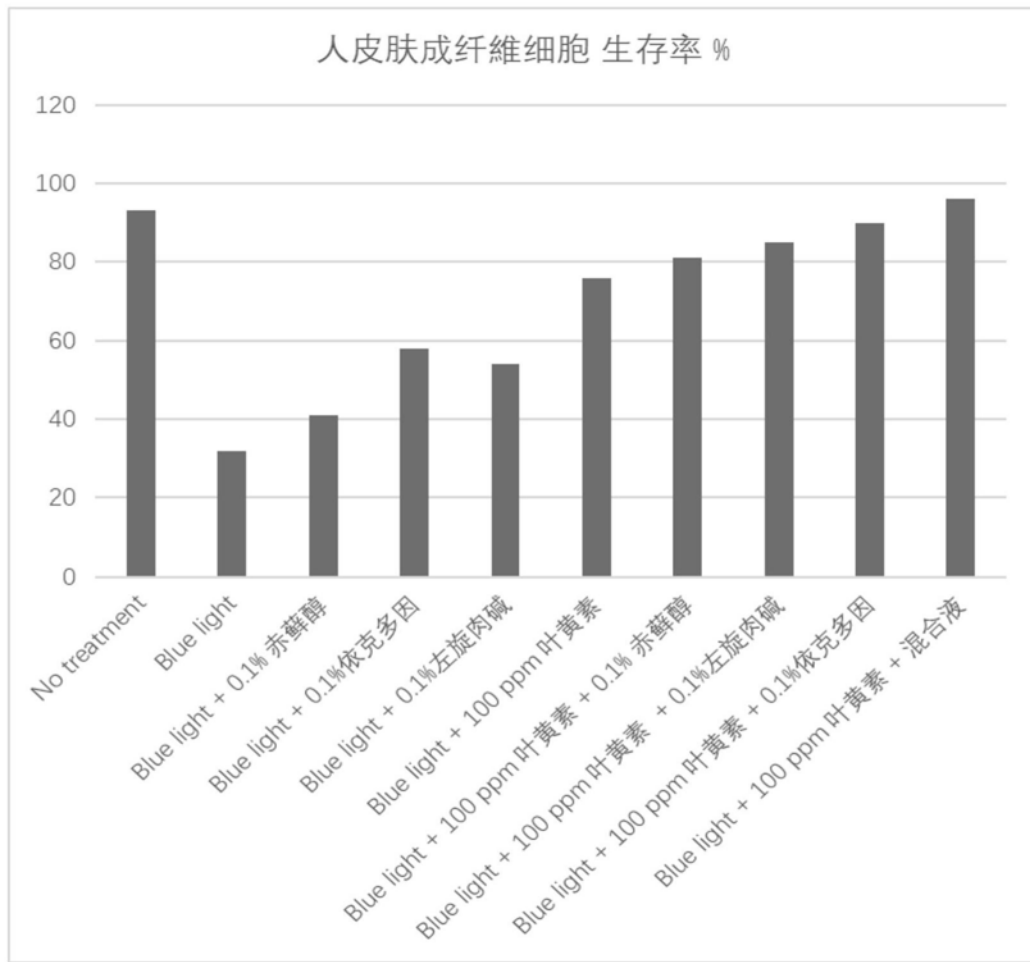


图2

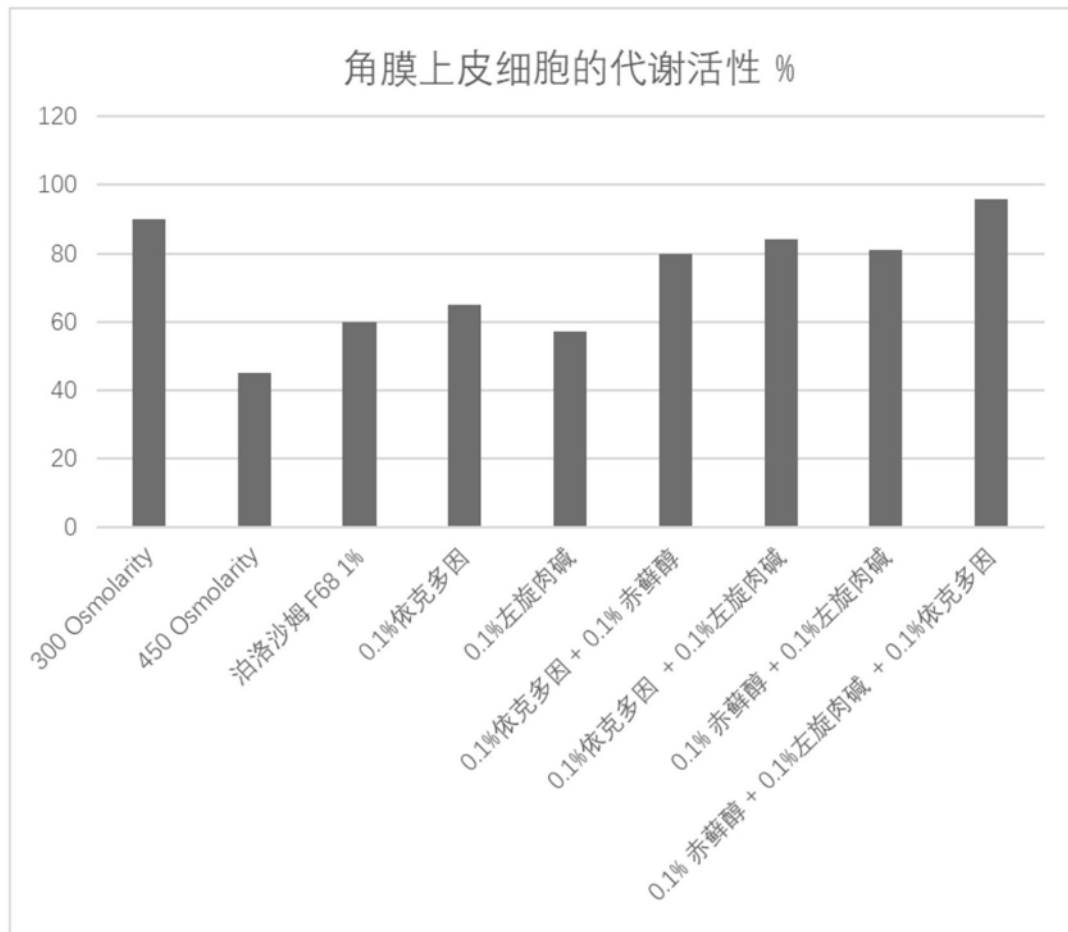


图3

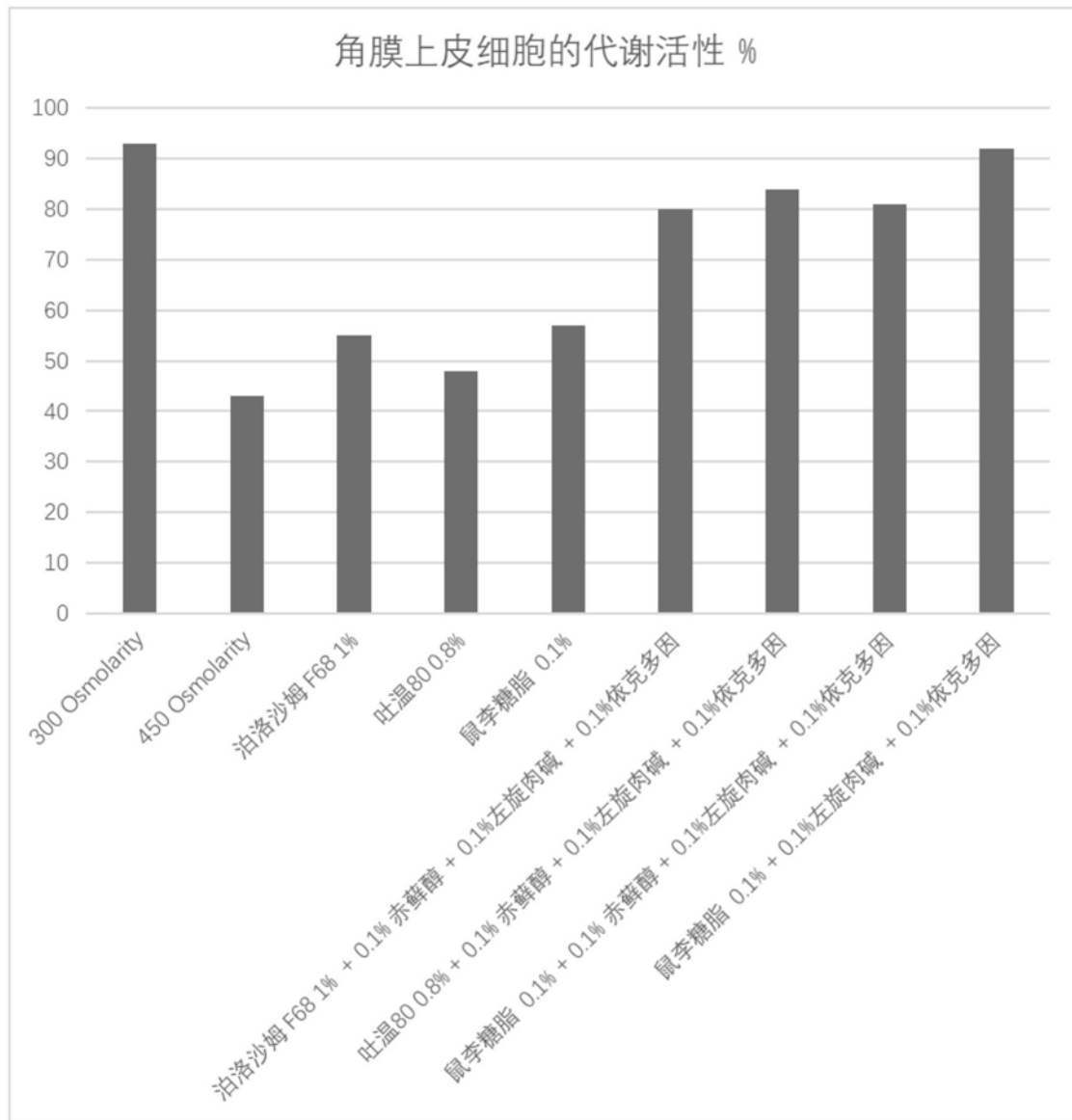


图4

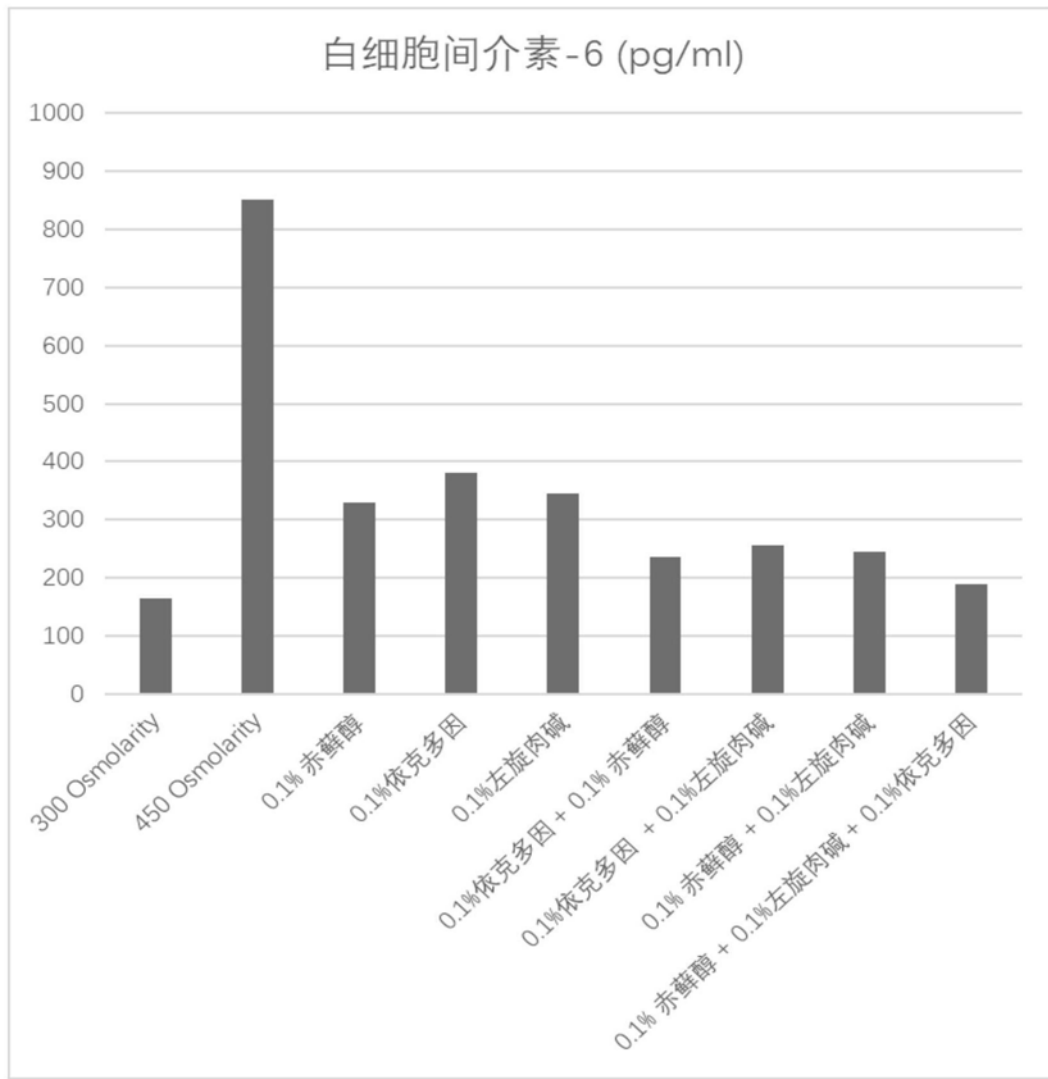


图5