



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111670027 B

(45) 授权公告日 2023. 06. 06

(21) 申请号 201980011186.1

T · 马尔尚

(22) 申请日 2019.01.29

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所

(65) 同一申请的已公布的文献号

有限公司 11038

申请公布号 CN 111670027 A

专利代理师 李程达

(43) 申请公布日 2020.09.15

(51) Int.Cl.

(30) 优先权数据

A61K 8/64 (2006.01)

1850845 2018.02.01 FR

A61Q 19/08 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.07.31

(56) 对比文件

CN 106999401 A, 2017.08.01

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2019/025028 2019.01.29

CN 102149366 A, 2011.08.10

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/149450 EN 2019.08.08

CN 101990425 A, 2011.03.23

(73) 专利权人 赛德玛公司

地址 法国勒佩雷-恩-伊林斯

US 2005075278 A1, 2005.04.07

US 2014190496 A1, 2014.07.10

CN 101022823 A, 2007.08.22

US 2017007508 A1, 2017.01.12

审查员 赵凯飞

(72) 发明人 P · 蒙顿 E · 多里多特

权利要求书2页 说明书42页

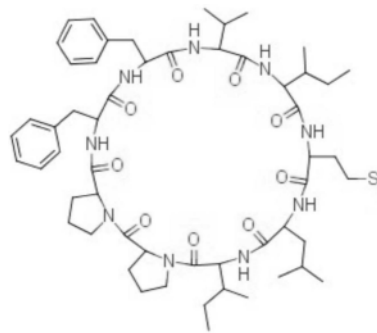
序列表11页 附图2页

(54) 发明名称

环肽在美容中的用途

(57) 摘要

至少一种环肽在皮肤和/或其附属物的非治疗性美容处理中用作活性组分,所述环肽由至少五个氨基酸组成,包括至少一个脯氨酸(Pro)和至少一个两个苯丙氨酸(Phe),其他氨基酸选自包含亮氨酸(Leu)、异亮氨酸(Ile)、缬氨酸(Val)、丙氨酸(Ala)、甘氨酸(Gly)、甲硫氨酸(Met)和色氨酸(Trp)的组,甲硫氨酸(Met)(如果存在)可以是未氧化的或氧化的。优选地,所述至少一种环肽是从亚麻籽油中提取的环肽的混合物。所述美容处理对于紧致皮肤特别有效并更特别地与旱芹种子的提取物组合对毛孔有效以使皮肤表现为光滑和滑腻。



1. 环肽的混合物作为活性组分在用于改善皮肤和/或其附属物的弹性、紧致度、质地和/或光泽的性质的非治疗性美容处理中的用途,所述环肽的混合物包含:

-相对于所述环肽的混合物的总重量至少50%重量的以下三种环肽:

环(-Met-Leu-Val-Phe-Pro-Leu-Phe-Ile) (SEQ ID NO:4);

环(-Met-Leu-Ile-Pro-Pro-Phe-Phe-Val-Ile) (SEQ ID NO:5);和

环(-Ile-Leu-Val-Pro-Pro-Phe-Phe-Leu-Ile) (SEQ ID NO:6);

-以及环肽环(-Met-Leu-Met-Pro-Phe-Phe-Trp-Ile) (SEQ ID NO:7)、环(-Met-Leu-Leu-Pro-Phe-Phe-Trp-Ile) (SEQ ID NO:8)和环(-Met-Leu-Met-Pro-Phe-Phe-Trp-Val) (SEQ ID NO:9);

其中甲硫氨酸(Met)在存在于所述环肽中时是未氧化的或氧化的。

2. 根据权利要求1的用途,其中所述环肽的混合物包含:

-相对于所述环肽的混合物的总重量15-25%重量的环(-Met-Leu-Val-Phe-Pro-Leu-Phe-Ile) (SEQ ID NO:4);

-相对于所述环肽的混合物的总重量15-25%重量的环(-Met-Leu-Ile-Pro-Pro-Phe-Phe-Val-Ile) (SEQ ID NO:5);和

-相对于所述环肽的混合物的总重量15-25%重量的环(-Ile-Leu-Val-Pro-Pro-Phe-Phe-Leu-Ile) (SEQ ID NO:6)。

3. 根据权利要求1-2中任一项的用途,其中从亚麻籽油中提取一种或多种所述环肽或环肽的混合物。

4. 根据权利要求1-2中任一项的用途,其中所述环肽的混合物与选自包含瑟丹酸内酯、瑟丹内酯和3-正丁基苯酞的组的至少一种烷基苯酞或旱芹(*Apium graveolens*)种子的提取物组合使用,所述提取物包含瑟丹酸内酯、瑟丹内酯和3-正丁基苯酞的混合物。

5. 根据权利要求1-2中任一项的用途,其中所述非治疗性美容处理选自对细纹和皱纹的处理、光滑处理、紧致处理、重构处理、抗松垂的处理、减小毛孔大小和/或减少过量皮脂所致的皮肤发光和/或减少皮肤微炎症的处理。

6. 环肽作为活性组分在用于改善皮肤和/或其附属物的弹性、紧致度、质地和/或光泽的性质的非治疗性美容处理中的用途,所述环肽为环(-Met-Leu-Ile-Pro-Pro-Phe-Phe-Val-Ile) (SEQ ID NO:5)或环(-Ile-Leu-Val-Pro-Pro-Phe-Phe-Leu-Ile) (SEQ ID NO:6),其中甲硫氨酸(Met)是未氧化的或氧化的。

7. 化妆品活性成分,其包含在生理可接受的介质中的环肽混合物,所述环肽混合物包含:

-相对于所述环肽混合物的总重量15-25%重量的环(-Met-Leu-Val-Phe-Pro-Leu-Phe-Ile) (SEQ ID NO:4);

-相对于所述环肽混合物的总重量15-25%重量的环(-Met-Leu-Ile-Pro-Pro-Phe-Phe-Val-Ile) (SEQ ID NO:5);

-相对于所述环肽混合物的总重量15-25%重量的环(-Ile-Leu-Val-Pro-Pro-Phe-Phe-Leu-Ile) (SEQ ID NO:6);和

-环肽环(-Met-Leu-Met-Pro-Phe-Phe-Trp-Ile) (SEQ ID NO:7)、环(-Met-Leu-Leu-Pro-Phe-Phe-Trp-Ile) (SEQ ID NO:8)和环(-Met-Leu-Met-Pro-Phe-Phe-Trp-Val) (SEQ

ID NO:9) ;

其中甲硫氨酸(Met)在存在于所述环肽中时是未氧化的或氧化的。

8. 根据权利要求7的化妆品活性成分,其中所述环肽混合物是亚麻籽油的提取物。

9. 根据权利要求7或权利要求8的化妆品活性成分,其中所述成分另外包含至少一种化妆品活性物,该化妆品活性物适应于作用于表皮和/或角质层的特性和/或作用于皮脂腺细胞的皮脂产生的减少和/或具有收敛活性。

10. 根据权利要求9的化妆品活性成分,其中另外的活性物是选自包含瑟丹酸内酯、瑟丹内酯和3-正丁基苯酞的组的至少一种烷基苯酞或旱芹种子的提取物,所述提取物包含瑟丹酸内酯、瑟丹内酯和3-正丁基苯酞的混合物。

11. 包含根据权利要求7-10中任一项的化妆品活性成分的化妆品组合物。

12. 环肽的混合物在制备用于减少皮肤微炎症的制剂中的用途,所述环肽的混合物包含:

- 相对于所述环肽的混合物的总重量至少50%重量的以下三种环肽:

环(-Met-Leu-Val-Phe-Pro-Leu-Phe-Ile) (SEQ ID NO:4) ;

环(-Met-Leu-Ile-Pro-Pro-Phe-Phe-Val-Ile) (SEQ ID NO:5) ;和

环(-Ile-Leu-Val-Pro-Pro-Phe-Phe-Leu-Ile) (SEQ ID NO:6) ;

- 以及环肽环(-Met-Leu-Met-Pro-Phe-Phe-Trp-Ile) (SEQ ID NO:7)、环(-Met-Leu-Leu-Pro-Phe-Phe-Trp-Ile) (SEQ ID NO:8) 和环(-Met-Leu-Met-Pro-Phe-Phe-Trp-Val) (SEQ ID NO:9) ;

其中甲硫氨酸(Met)在存在于所述环肽中时是未氧化的或氧化的。

13. 根据权利要求12的用途,其中所述环肽的混合物包含:

- 相对于所述环肽混合物的总重量15-25%重量的环(-Met-Leu-Val-Phe-Pro-Leu-Phe-Ile) (SEQ ID NO:4) ;

- 相对于所述环肽混合物的总重量15-25%重量的环(-Met-Leu-Ile-Pro-Pro-Phe-Phe-Val-Ile) (SEQ ID NO:5) ;和

- 相对于所述环肽混合物的总重量15-25%重量的环(-Ile-Leu-Val-Pro-Pro-Phe-Phe-Leu-Ile) (SEQ ID NO:6) 。

14. 根据权利要求12或13的用途,其中所述环肽的混合物与选自包含瑟丹酸内酯、瑟丹内酯和3-正丁基苯酞的组的至少一种烷基苯酞或旱芹种子的提取物组合使用,所述提取物包含瑟丹酸内酯、瑟丹内酯和3-正丁基苯酞的混合物。

环肽在美容中的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及基于肽的美容处理,新的基于肽的化妆品或皮肤病学成分,包含它的组合物以及其美容或皮肤病学用途。更特别地,涉及用于处理人或动物哺乳动物的皮肤及其附属物的肽。

[0002] 尤其涉及化妆品、皮肤病学产品行业以及卫生和个人护理产品行业。

背景技术

[0003] 肽具有重要的信号功能并协调许多生化过程。因此,它们早已成为不可避免和有希望的活性成分,尤其是在化妆品行业中,在该行业中正在不断寻找可以美化皮肤和附属物(即改善其一般状况)的新化合物。

[0004] 已经提出了许多在真皮细胞外基质上具有特性并因此具有抗衰老应用的肽或肽混合物,特别是由本申请人提出的,例如以商标 **MATRIXYL®** 销售的Pal-KTTKS (SEQ ID NO:1),以商标 **MATRIXYL®**3000销售的Pal-GHK/Pal-GQPR混合物 (SEQ ID NO:2),以商标 **MATHEXYL®Synthe'6®**销售的Pal-KM02K (M02对应于双加氧甲硫氨酸),或更近期的以商标 **MATRIXYL®**Morphomics™销售的Pal-K (P) HG (具有嫁接在赖氨酸上的脯氨酸)。其他已知的肽在说明书下文中提及。

[0005] 在一般的肽类别中有环肽(或环状肽)。其中许多是在自然界发现的。它们也可以在实验室中合成。它们的长度从两个氨基酸残基到数百个残基不等。它们在医学和生物学中有许多应用。最简单的是既不具有-NH₂末端基团也不具有末端COOH基团的肽,这两个末端基团一起反应形成肽键并因此封闭了肽主链。还有一些环肽,在其末端胺和侧链之间或在末端羧基和侧链之间或两个侧链之间产生共价键,从而使肽分子部分地环状。

[0006] 环肽相对于常规肽具有许多优点。例如,它们对外肽酶不敏感,外肽酶通过C和/或N末端攻击线性肽以将其降解成氨基酸。因此,环肽比其线性对应物更稳定。关于它们的活性,由于其骨架的弯曲和较小的自由度,许多键的旋转被阻断,并且环状肽具有更可用于与外部靶标相互作用的侧链。因此可以增加与它们的靶标相互作用的强度,相邻的氨基酸不干扰分子相互作用。与线性肽相比,这可以使它们具有增加的生物利用度。

[0007] 植物或微生物代表环肽的天然来源(参见例如,合成的综述,其列出了植物环肽:“Plant cyclopeptides”,Tan,N.H.,Zhou,J.;Chem Rev.,2006;106(3);840-895)。因此,环肽还具有能够通过生态设计的化学方法由天然材料生产而没有对环境和健康有害的溶剂的优点。

[0008] 特别地,已知亚麻籽油(亚麻(Linum usitatissimum L.))含有环肽。亚麻是亚麻科的一部分。这种一年生草本植物因其纤维和油料种子而被全部利用。它的起源是不确定的。它基本上来自欧亚大陆。亚麻已经驯化了非常长的时间(几千年前,最早的踪迹在36,000年前),现在全世界都在栽培亚麻。加拿大是最大的生产国。亚麻籽油包含许多组分。它富含不饱和脂肪酸尤其是亚麻酸的甘油三酸酯。它还包含黏液、三萜和甾醇、生氰糖杂体(cyanogenic heterosides)、木脂体和蛋白质(包括环肽)。特别描述了亚麻籽油的以下医

学活性:通便,对粘膜的刺激有软化作用,抗炎,止痛和解热,对心血管系统有预防作用,激素的,抗糖尿病和抗癌。

[0009] 已经在医学应用的背景下提出了亚麻行业的副产物亚麻籽油 (*Linum usitatissimum* L.) 的一些环肽:对抗神经退行性、血液学、炎症和病毒感染、自身免疫性疾病和癌症 (W0200979792), 通过刺激生长、细胞周期和体重增加, 通过控制肠炎、真菌生长、调节胃肠道微生物并抑制肠粘膜中炎性细胞的浸润 (W02013091071) 来改善健康, 对抗骨质疏松症 (W02015/114817) 和用于免疫抑制疗法 (W09007523)。

[0010] 另外, 综述总结了在中国药典中使用的植物的环肽 (“Chemical Progress in Cyclopeptide-Containing Traditional Medicines Cited in Chinese Pharmacopoeia”); Zhao, Simeng 等; Chin J. Chem., 2012, 30 (6); 1213-1225)。

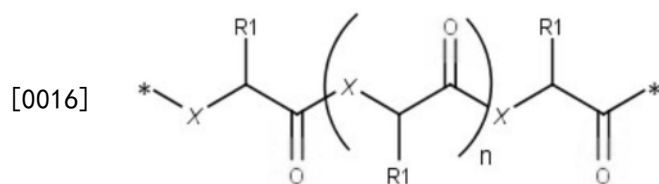
[0011] 在化妆品的活性成分领域, MERCK 已经销售 **RonaCare®** Cyclopeptide-5 作为抗皱活性物。通过合成获得的该特定环肽 (环 (1-氨基环己烷羧基-L-精氨酸基甘氨酸基-L-α-天冬氨酸基-D-苯丙氨酸基, SEQ ID NO:3) 是专利申请 W02009/124754 的主题。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明的目的是提供可以以活性成分的形式提供的环肽, 特别是用于化妆品, 其能够改善皮肤和/或其附属物的一般状况, 并且更特别地是不仅对细胞外基质主要分子的合成而且对其他互补的生物学靶标具有活性的环肽。另外, 本发明的目的是提供足以有效地单独或组合使用 (以几个 ppm 的比例), 并且可以以局部组合物包括化妆品组合物的形式使用的环肽。

[0014] 为此, 根据第一方面, 本发明提供了至少一种环肽作为活性组分在皮肤和/或其附属物的非治疗性美容处理中的用途, 所述环肽由至少五个氨基酸组成, 所述至少五个氨基酸由至少一个脯氨酸 (Pro) 和至少两个苯丙氨酸 (Phe)、选自包含以下的组的其他氨基酸构成: 亮氨酸 (Leu)、异亮氨酸 (Ile)、缬氨酸 (Val)、丙氨酸 (Ala)、甘氨酸 (Gly)、甲硫氨酸 (Met) 和色氨酸 (Trp); 甲硫氨酸 (Met) 如果存在是未氧化的或氧化的。

[0015] 优选地, 根据本发明的环肽是由单环形成的环肽, 单环仅由肽主链形成并且不具有末端-NH₂基团或末端COOH基团, 如根据以下式I所示的:



[0017] 其中在式I中:

[0018] R1是氨基酸的侧基;

[0019] X=NH, 或者在脯氨酸的情况下, X=N和R1是5原子环的部分;

[0020] n=3至13, 优选地3至11, 更优选地n=6或n=7, 以便形成包含至多15个氨基酸, 优选地至多12个, 更优选地至多9个氨基酸, 优选地包含8或9个氨基酸的环肽。超过15个时, 环肽可能制造起来太昂贵和/或体积太大而不能被运输到皮肤中。

[0021] 如下文详细说明中给出的体外和体内结果所示, 根据本发明的特定环肽在用于化妆品行业的活性成分领域中是令人感兴趣的。

[0022] 实际上, 它们具有以下对皮肤及其附属物的有益活性:

[0023] 1) 对真皮细胞外基质 (ECM) 的两个主要组成分子的合成的刺激活性, 这两个主要组成分子随着年龄的增长而降低: 胶原蛋白I和弹性蛋白。

[0024] 真皮的密度和厚度的损失以及皱纹的出现与衰老过程中真皮成纤维细胞合成这些大分子的减少有关。胶原蛋白I是真皮中最丰富的蛋白质。胶原蛋白I对于拥有致密紧实的皮肤至关重要。在细胞外真皮空间中合成并分泌弹性蛋白。它构成了弹性纤维多至90%的主要成分。这些组分的更新不足削弱真皮的质量, 也导致丧失对皮肤附属物的支持和保护: 由于其外周鞘 (sheathing) 的减少, 血管变得更加明显和脆弱并且毛孔变得更加明显。这将负面地影响皮肤的均匀性和质地。

[0025] 2) 对两种主要类型的真皮/表皮交界 (DEJ) 分子的合成的刺激活性: 胶原蛋白IV和所有层粘连蛋白。

[0026] 这些分子合成的减少导致黑素细胞、角质形成细胞和DEJ之间的通讯较差和更少的系统柔韧性。相反, 这些分子的适当合成帮助恢复/加强DEJ。胶原蛋白IV形成二维网络并且是DEJ的主要组分之一。层粘连蛋白也包含在基底层中并且参与将细胞表面锚定到基底层。DEJ的这两个基本组分合起来确保了对基底层的角质形成细胞更好的锚定并且帮助维持表皮的柔韧性。

[0027] 刺激真皮和DEJ的这些蛋白质的合成有可能在皮肤的修饰和一般状态上获得结果, 主要是在机械性能水平上: 皮肤更致密, 重新饱满, 更紧致, 更滋养, 更柔韧和更有弹性, 也因此视觉水平具有更均匀和光滑的皮肤质地。

[0028] 3) 减少皮脂腺细胞皮脂产生的活性, 以减少毛孔大小并使毛孔变得不明显 (皮肤看起来更光滑, 具有更规则的颗粒), 并且在必要时有助于减少作为油性皮肤的特征的亮光外观。

[0029] 4) 降低微炎症现象中明显存在的炎症介导体水平的活性, 其具有减少敏感皮肤的不适感和发红的作用。

[0030] 5) 对分层蛋白 (stratifin) 的产生的调控活性。

[0031] 分层蛋白是最近发现的由表皮合成的蛋白质, 其在真皮中被发现并对其组分产生负面作用。在已知增加过早衰老的氧化条件下 (例如UV型应激), 角质形成细胞对这种蛋白质的产生增加。迁移到真皮中后, 分层蛋白一方面导致成纤维细胞产生攻击真皮蛋白质 (特别是MMP-1和-2) 的蛋白酶, 另一方面减少I型mRNA胶原蛋白和纤连蛋白的产生。因此, 其增加与支持组织的质量下降和过早老化有关。因此, 限制分层蛋白的产生是有意义的。

[0032] 6) 对涉及线粒体正常发挥功能的蛋白质的刺激活性。

[0033] 这些蛋白质参与能量的产生, 细胞质与线粒体之间代谢产物的运输以及对氧化应激的防御。这些蛋白质的合成随着年龄的增长而减少 (数量和质量)。因此, 对抗皮肤衰老涉及对这些蛋白质产生的正向调节。

[0034] 因此, 本发明可以面向旨在改善皮肤的弹性性质、紧致度、质地和/或光泽或亮度的美容处理。这种处理可以选自皱纹和细纹的处理, 使平整, 使紧致, 重构, 使丰满, 抗松垂处理, 减少毛孔大小 (使变紧) 和/或减少因过量皮脂而造成的皮肤发光和/或减少皮肤微炎症。

[0035] 对于本发明的环肽, 也可涵盖其他应用, 尤其是保湿、减肥、解毒, 还有抗糖化、抗自由基、抗疲劳、抗眼袋和/或黑眼圈, 对头发 (头部和身体) 生长的作用, 对色素沉着的作用。

用,对头皮,张量效应等,作为预防性的或治愈性的。

[0036] 根据优选的特征,所述环肽包含特定的氨基酸和/或特定的氨基酸序列,更特别地:

- [0037] -至少一个亮氨酸;和/或
- [0038] -至少两个苯丙氨酸和/或至少两个脯氨酸;和/或
- [0039] -至少一个Pro-Phe-Phe序列;和/或
- [0040] -至少一个Pro-Pro-Pro-Phe-Phe序列;和/或
- [0041] -一个Ile-Met-Leu或Val-Met-Leu序列;和/或
- [0042] -两个甲硫氨酸;和/或
- [0043] -一个色氨酸;和/或
- [0044] -Pro-Phe-Phe-Trp序列。

[0045] 因此,根据本发明的第一方面,所述至少一种环肽选自包含以下的组:

- [0046] -环(-Met-Leu-Val-Phe-Pro-Leu-Phe-Ile) (SEQ ID NO:4);
- [0047] -环(-Met-Leu-Ile-Pro-Pro-Phe-Phe-Val-Ile) (SEQ ID NO:5;如图1所示);
- [0048] -环(-Ile-Leu-Val-Pro-Pro-Phe-Phe-Leu-Ile) (SEQ ID NO:6);
- [0049] -环(-Met-Leu-Met-Pro-Phe-Phe-Trp-Ile) (SEQ ID NO:7);
- [0050] -环(-Met-Leu-Leu-Pro-Phe-Phe-Trp-Ile) (SEQ ID NO:8);和
- [0051] -环(-Met-Leu-Met-Pro-Phe-Phe-Trp-Val) (SEQ ID NO:9)。

[0052] 根据本发明的第一方面,优选地,如在说明书下文中给出的比较结果所示,使用至少两种环肽的混合物,所述至少两种环肽选自包括以下三种环肽的组:

- [0053] -环(-Met-Leu-Val-Phe-Pro-Leu-Phe-Ile) (SEQ ID NO:4);
- [0054] -环(-Met-Leu-Ile-Pro-Pro-Phe-Phe-Val-Ile) (SEQ ID NO:5);和
- [0055] -环(-Ile-Leu-Val-Pro-Pro-Phe-Phe-Leu-Ile) (SEQ ID NO:6);

[0056] 更特别地,有利地包含这三种环肽的混合物,特别是就所述环肽混合物的总重量而言,混合物包含按重量计至少50%,优选地按重量计至少60%,并且更优选地按重量计至少70%。

[0057] 优选地,相对于所述环肽的混合物的总重量按重量%计的平衡物(balance)包括选自包含以下的组的至少一种环肽:

- [0058] -环(-Met-Leu-Met-Pro-Phe-Phe-Trp-Ile) (SEQ ID NO:7);
- [0059] -环(-Met-Leu-Leu-Pro-Phe-Phe-Trp-Ile) (SEQ ID NO:8);和
- [0060] -环(-Met-Leu-Met-Pro-Phe-Phe-Trp-Val) (SEQ ID NO:9)。

[0061] 更特别地,环肽混合物包含:

- [0062] -相对于所述环肽的混合物的总重量约15-25%重量的环(-Met-Leu-Val-Phe-Pro-Leu-Phe-Ile) (SEQ ID NO:4);
- [0063] -相对于所述环肽的混合物的总重量约15-25%重量的环(-Met-Leu-Ile-Pro-Pro-Phe-Phe-Val-Ile) (SEQ ID NO:5);
- [0064] -相对于所述环肽的混合物的总重量约15-25%重量的环(-Ile-Leu-Val-Pro-Pro-Phe-Phe-Leu-Ile) (SEQ ID NO:6);和
- [0065] -相对于环肽的混合物的总重量按重量%计的平衡物是环肽环(-Met-Leu-Met-

Pro-Phe-Phe-Trp-Ile) (SEQ ID NO:7)、环(-Met-Leu-Leu-Pro-Phe-Phe-Trp-Ile) (SEQ ID NO:8)和环(-Met-Leu-Met-Pro-Phe-Phe-Trp-Val) (SEQ ID NO:9)的混合物。

[0066] 根据第二方面,本发明提供了化妆品或皮肤病学活性成分,其在生理学可接受的介质中包含环肽的混合物,所述环肽的混合物包含:

[0067] -相对于所述环肽的混合物的总重量约15-25%重量的环(-Met-Leu-Val-Phe-Pro-Leu-Phe-Ile) (SEQ ID NO:4);

[0068] -相对于所述环肽的混合物的总重量约15-25%重量的环(-Met-Leu-Ile-Pro-Pro-Phe-Phe-Val-Ile) (SEQ ID NO:5);

[0069] -相对于所述环肽的混合物的总重量约15-25%重量的环(-Ile-Leu-Val-Pro-Pro-Phe-Phe-Leu-Ile) (SEQ ID NO:6);和

[0070] -相对于环肽的混合物的总重量按重量%计的平衡物是环肽环(-Met-Leu-Met-Pro-Phe-Phe-Trp-Ile) (SEQ ID NO:7)、环(-Met-Leu-Leu-Pro-Phe-Phe-Trp-Ile) (SEQ ID NO:8)和环(-Met-Leu-Met-Pro-Phe-Phe-Trp-Val) (SEQ ID NO:9)的混合物。

[0071] 这些一种或多种环状肽可以通过肽合成来制造或者可以有利地从亚麻籽油(*Linum usitatissimum* L.)使用合适的溶剂提取,所述溶剂特别是醇类溶剂例如植物乙醇,或对人和环境影响小的任何其他溶剂(混合物或者纯化后是单独的)。在下面的详细说明中给出了制备方法。

[0072] 优选地,根据本发明使用的环肽,单独或作为混合物地,被部分地氧化为亚砷或砷,优选地是亚砷,并且优选地被轻微地氧化为亚砷,并且更优选地不被氧化。

[0073] 通常,环肽可以与其他活性试剂组合,以可以协同作用或增强活性的有效浓度,例如以下试剂:抗衰老,抗皱纹和细纹,亮肤,促着色(pro-pigmenting),保湿,补水,收敛,抗皮脂溢出,减肥,抗痤疮,抗炎,抗氧化剂,作用于肤色的光泽,抗糖化,浓发剂(volumizer),重构,抗羰基化,真皮松弛,抗毛发再生长,作用于角质层,作用于真皮-表皮交界,作用于蛋白质HSP的产生,作用于紧致度,弹性,皮肤的色调,毛发(例如睫毛、眉毛)的再生,等等。

[0074] 特别地和有利地,在根据本发明第一方面的用途和根据本发明第二方面的成分的背景下,所述一种或多种环肽可以与至少一种适应于以互补方式对表皮和/或角质层的特性起作用(例如保护皮肤屏障和/或保湿)的活性试剂联合。

[0075] 此类另外的活性试剂可以选自包含以下的组:磷脂,各种神经酰胺,鞘氨醇,植物鞘氨醇,鞘糖脂,胆固醇及其衍生物,甾醇(尤其是芥花和大豆的),脂肪酸(包括亚油酸、棕榈酸、硫辛酸(lipoic acid)、硫辛酸),角鲨烷(特别是橄榄的),甘油三酸酯(特别是椰子油的),羊毛脂,来自羊毛脂的醇,羊毛甾醇,维生素D3,生育酚烟酸酯,各种油(特别是摩洛哥坚果、玫瑰、猴面包树),抗坏血酸,N-乙酰基半胱氨酸和N-乙酰基-L-丝氨酸,维生素B3化合物(例如烟酰胺和烟酸),泛醇,假丝聚素(pseudofilaggrin),精氨酸,丝氨酸,PCA盐(吡咯烷酮羧酸),积雪草(*Centella asiatica*)叶提取物(在羟基积雪草苷和积雪草皂苷中滴定),一些植物提取物(野山药的根、栗子、雪松的芽、茄科),浮游生物和酵母的提取物。还可以提及Sederma销售的以下活性物:Venuceane™(嗜热栖热菌(*Thermus thermophilus*)的发酵培养基的提取物),Moist 24™(白茅(*Imperata cylindrica*)根的水糖醇解(hydroglycolic)提取物),Dermaxyl™(神经酰胺2与肽Pal-VGVAPG的联合),Senestem™(来自长叶车前(*Plantago lanceolata*)的体外细胞培养物),Ceramide 2™(céramide),

Ceramide H03TM (羟基神经酰胺), Optim HyalTM (乙酰化葡萄糖醛酸的寡糖), MeiritageTM (阿尔泰柴胡 (*Bupleurum falcatum*)、膜荚黄芪 (*Astragalus membranaceus*) 和白术 (*Atractylodes macrocephala*) 根的提取物的联合), RevidrateTM (苹果酸磷酸肉豆蔻酯), PacifeelTM (紫茉莉 (*Mirabilis jalapa*) 的提取物), HydronesisTM (来自西班牙盐球菌 (*Salinococcus hispanicus*) 的发酵), NG未皂化的Shea butterTM和CitystemTM (来自欧夏至草 (*Marrubium vulgare*) 的体外细胞培养物)。

[0076] 类似地,以特定和有利的方式,在根据本发明的第一方面的用途和根据本发明的第二方面的成分的背景下,所述一种或多种环肽可以与至少一种适应于作用于减少皮脂腺细胞产生皮脂的活性试剂联合,所述一种或多种环肽作用于真皮,因此作用于支持毛孔的组织加强,而另外的活性试剂作用于加强在皮脂产生上的活性。因此,有利地提供了一种成分,该成分对于美化皮肤颗粒并因此美化皮肤的光泽特别有活性。此类另外的活性试剂可以选自包含以下的组:一种或多种纯分子:烷基苯酐或包含其的植物提取物,硫及其有机衍生物(例如S-羧甲基半胱氨酸),以及硫氨基酸,胱氨酸,半胱氨酸,甲硫氨酸,锌和/或铜盐,例如L-吡咯烷酮羧酸盐(来自Solabia的**Cuivridone®**和**Zincidone®**),视黄酸,维生素B6,过氧化苯甲酰,水杨酸,乳酸铵,羟基氯化铝,10-羟基癸酸,嫁接在十一碳烯链上的甘氨酸,例如Seppic公司以名称Lipacide UG OR销售的,Sasol公司以名称**COSMACOL®**ECI销售的柠檬酸三烷基酯(C12-C13)。在天然来源的提取物中,特别地有摩洛哥坚果油,丁香提取物,锯叶棕 (*Serenoa serrulata*) 提取物,Ulmaire提取物,鸡纳树 (*Cinchona succirubra*) 树皮提取物,黄柏提取物,绣线菊 (meadowsweet) 提取物,槐属 (*Sophora*) 提取物,昆布属植物 (*Laminaria*) 海藻提取物,Vincienc以名称Alqualane **Zinc®**销售的富含锌的紫球藻 (*Porphyridium cruentum*) 微藻提取物和高岭土(白土)。

[0077] Sederma还销售这种类型的活性物,特别是:BiodermineTM (富含肽的细菌培养过滤物),SebosoftTM (聚丙烯酸酯凝胶中的癸二酸),Sebomine SB12TM (乳铁蛋白、葡萄糖氧化酶、乳过氧化物酶和硫氰酸钾的组合),NormasebTM (发酵的酪蛋白过滤物),酵母 BiomembranesTM,SebulessTM (欧丁香 (*Syringa vulgaris*) 细胞培养物的提取物),EvermatTM (绿花恩南蕃茄 (*Enantia chlorantha*) 提取物和齐墩果酸的组合) 和ac.netTM (齐墩果酸和去甲二氢愈创木酸 (nordihydroguaiaretic acid) 的组合)。

[0078] 类似地,以特定和有利的方式,在根据本发明第一方面的用途和根据本发明第二方面的成分的背景下,所述一种或多种环肽可以与至少一种收敛剂联合,收敛剂活性在于“机械地”收紧毛孔以进一步改善环肽的即时光滑和均质作用。这样的另外的活性成分可以选自包含作为纯分子的以下的组:作为纯分子:某些铝盐,例如羟基氯化铝,二羟基铝,明矾,乙酸铝,尿囊素二羟基铝;Interchemical的苯酚磺酸锌,硫酸锌,氧化锌,鞣酸,草酸,柠檬酸,酒石酸;作为植物提取物:单宁,尤其是浓缩的或鞣花的,马栗树、mauve、金缕梅 (*Hammamelis*)、燕麦、甜杏仁、药蜀葵 (*althaea officinalis*) 根、牛蒡根、毒藤、桦树皮、马尾、甘菊、黄芩、总状升麻根、ulmaria、圣约翰草、柳树、桃金娘的提取物,白姜、马尾、毒藤、迷迭香、丝兰提取物的混合物,金合欢的提取物,榆树,白柳,肉桂,桦木,绣线菊,龙胆,黄瓜,胡桃,ratanhia,葡萄柚的提取物,蔷薇科的许多水果的提取物,例如夏枯草 (*prunella*),枇杷,还有苹果,梨,温柏,山楸 (mountain ash),山楂;未成熟的柿子,绿色香蕉,杨梅属 (*Myrica*) 的物种提取物,菊苣根,黑加仑子,醋栗,蓝莓,蔓越莓,沙棘和枸杞。

[0079] 优选地,所述另外的活性试剂是选自包含以下的组的至少一种烷基苯酐:瑟丹酸内酯(sedanenolide)、瑟丹内酯(sedanolide)和3-正丁基苯酐,优选地瑟丹酸内酯,或旱芹(*Apium graveolens*)种子的提取物,其包含瑟丹酸内酯、瑟丹内酯和3-正丁基苯酐的混合物,优选地超临界CO₂提取物,并且优选地包含烷基苯酐的混合物的提取物,所述混合物包含瑟丹酸内酯作为主要化合物(相对于烷基苯酐的总重量的重量%)。在专利申请W02016157073中描述了这种类型的成分。该活性成分有利地能够在两个方面起作用,即通过角质形成细胞的促分化作用在表皮方面以及在皮脂腺细胞产生皮脂方面。下文在说明书中给出了这种特别有利的组合的体外和体内结果。

[0080] 根据本发明的一种或多种环肽也可以与选自以下的至少一种化合物组合:维生素B3化合物,化合物例如烟酰胺或生育酚,类视黄醇化合物例如视黄醇,己脒啶(hexamidine), α -硫辛酸,白藜芦醇或DHEA,透明质酸,肽尤其是N-乙酰基-Tyr-Arg-0-十六烷基、Pal-VGVAPG (SEQ ID NO:10)、Pal-KTTKS (SEQ ID NO:1)、Pal-GHK、Pal-KM02K、Pal-GQPR (SEQ ID NO:2) 和Pal-K(P)HG,其为用于化妆品或皮肤病学组合物中的常规活性成分。

[0081] 根据第三方面,本发明提供了包含根据上述本发明第二方面的成分的组合物,该类组合物可以用于化妆品或用于皮肤、其附属物和粘膜的护理的局部医学应用中。

[0082] 根据第四方面,本发明还提供用于改善皮肤的美学外观的方法,包括将有效量的包含根据上述本发明第二方面的活性化妆品成分的化妆品组合物局部应用于皮肤。

[0083] 根据本发明的环肽可以是光学纯的或者可以由L或D异构体或其混合物组成。天然存在的L-异构体可以是优选的。肽可以以盐的形式。

[0084] 本发明还包括环肽衍生物(具有化学功能的修饰和/或添加,但碳骨架没有变化)和类似物(具有化学功能的修饰和/或添加,但碳骨架也有另外的变化),与其他物类别例如金属离子(例如铜、锌、锰、镁等)的复合物。

[0085] 根据本发明,“生理上可接受的介质”是指,但不限于,水性溶液或水性醇溶液、油包水乳液、水包油乳液、微乳液、水性凝胶、无水凝胶、血清、囊泡的分散剂或粉末。

[0086] “生理学上可接受的”是指组合物适合与哺乳动物和更尤其是人的皮肤和头皮接触的局部使用,没有毒性、不相容性、不稳定性、过敏应答等的风险。这种“生理上可接受的介质”形成通常称为组合物的赋形剂。

[0087] 取决于将来的最终应用,根据本发明使用的环肽可以用增溶剂(如果合适的话)溶解在亲脂性或亲水性基质中。

[0088] 根据本发明的组合物可以应用于身体的所有部分,并且更具体地根据适应症推荐的,应用于面部、身体、领口或头皮上,在本领域技术人员已知的任何形式或媒介物中,特别是以溶液、分散液、乳剂、糊剂或粉末的形式,单独地或以预混合的或者单独运输或与载体(例如大胶囊、微胶囊或纳米胶囊,大球、微球或纳米球,脂质体,油体或乳糜微粒,大颗粒、微粒或纳米颗粒,大海绵、微海绵或纳米海绵,微乳液或纳米乳液,或吸附在粉状有机聚合物、滑石、膨润土、孢子或外壁以及其他矿物或有机运载体上)预混合。

[0089] 特别是在化妆品中,尤其可以提出在面部,身体,头发和头皮的皮肤护理范围以及在化妆护理范围中的应用。

[0090] 通常,根据本发明的环肽可以以任何形式,以结合形式、掺入或吸附在大颗粒、微颗粒和纳米颗粒上或者大胶囊、微胶囊和纳米胶囊上,用于处理纺织品、天然或合成纤维、

羊毛以及任何打算与皮肤接触并且可用于服装、内衣(白天或黑夜)、手帕或纸巾(tissues)中的材料,以通过这种皮肤/纺织品接触发挥其美容或治疗性作用并允许连续局部递送。

[0091] CTFA(由“The Cosmetic,Toiletry,and Fragrance Association,Inc.”,Washington,DC出版的“International Cosmetic Ingredient Dictionary&Handbook”(18th Edition,2018))描述了很多种通常在皮肤护理和头皮护理行业中使用的化妆品成分(不限于此),它们适合用作本发明组合物中的另外的成分。

[0092] 在Sederma的商业文献以及www.sederma.com或www.crodarom.fr上可以找到特别有用的其他另外的皮肤护理活性物。

[0093] 还可以提及以下商业活性物作为实例:甜菜碱,甘油,Actimoist Bio2™(Active organics),AquaCacteen™(Mibelle AG Cosmetics),Aquaphyline™(Silab),AquaregulK™(Solabia),Carciline™(Greentech),Codiavelane™(Biotech Marine),Dermaflux™(Arch Chemicals,Inc),Hydra'Flow™(Sochibo),Hydrom moist L™(Symrise),RenovHyal™(Soliance),Seamoss™(Biotech Marine),Argireline™(来自Lipotec的商品名l'acetyl hexapeptide-3),金钮扣醇(spilanthol)或以商品名Gatuline Expression™已知的Acmella acracea的提取物,以名称Boswellin™已知的齿叶乳香树(Boswellia serrata)的提取物,Deepaline PVB™(Seppic),Syn-AKE™(Pentapharm),Ameriox™,Bioxilift™(Silab),PhytoCellTec™Argan(Mibelle),Papilactyl D™(Silab),Preventhelia™(Lipotec),或Sederma销售的以下一种或多种活性成分:Subliskin™,Venuceane™,Moist 24™,Vegesome Moist24™,Essenskin™,Juvinity™,Revidrat™,Resistem™,Chronodyn™,Kombuchka™,Chromocare™,Calmosensine™,Glyc okin factor S™,Biobustyl™,Idealift™,Ceramide 2™,Ceramide A2™,Ceramide H03™,Legance™,Intenslim™,Prodizia™,Beautifeye™,Pacifeel™,Zingerslim™,Meiritage™,Senestem™,Sebuless™,Majestem™,Apiscalp™,Rubistem™,Citystem™,Neonyca™,NG Insaponifiables de Beurre de Karité™,Majestem™,Hydronesis™,Poretect™和Crystalide™或其混合物。

[0094] 在可以与根据本发明的一种或多种环肽组合的植物提取物(以常规提取物的形式或通过体外方法制备)中,可以特别提及的是有以下的提取物:常春藤特别是英格兰常春藤(Hedera helix)、中国柴胡(Bupleurum chinensis)、阿尔泰柴胡(Bupleurum falcatum)、山金车(Arnica montana L)、迷迭香(Rosmarinus officinalis N)、金盏花(Calendula officinalis)、鼠尾草(Salvia officinalis L)、人参(Panax ginseng)、银杏(ginkgo biloba)、圣约翰草(Hypericum perforatum)、假叶树(Ruscus aculeatus L)、欧洲绣线菊(旋果蚊子草(Filipendula ulmaria L))、大花Jarva茶(Orthosiphon stamincus benth)、朝鲜蓟(Cynara scolymus)、藻类(Fucus vesiculosus)、桦树(Betula alba)、绿茶、可乐果(Cola nipida)、马栗、竹、积雪草(Centella asiatica)、石楠、黑角菜、柳树、鼠耳草、escine、苍术(cangzhu)、金黄洋甘菊(chrysanthellum indicum)、Armeniacea属的植物、Atractylodis Platicodon、Sinnomenum、牵牛子(Pharbitidis)、千斤拔(Flemingia)、彩叶草属(Coleus)(如C.Forskohlii、C.blumei、C.esquirolii、C.scutellaroides、C.xanthantus和C.Barbatus,如Coleus barbatus的根的提取物),Ballote的提取物、Guioa、骨碎补(Davallia)、Terminalia、玉蕊属(Barringtonia)、山麻黄属(Trema)、

antirobia、伞树科(cecropia)、阿甘树(argania)、山药(dioscoreae)如淮山药(Dioscorea opposita)或墨西哥山药,阿密茴(Ammi visnaga)的提取物、豨莶(Siegesbeckia),特别是豨莶草(Siegesbeckia orientalis),欧石楠(Ericaceae)科的植物提取物,特别是越橘提取物(矮丛蓝莓(Vaccinium angustifolium))或熊果(Arctostaphylos uva ursi),芦荟(aloe vera),含固醇(例如,植物固醇)的植物,Manjistha(从茜草属(Rubia)的植物提取,特别是茜草(Rubia cordifolia))和Guggal(从没药属(Commiphora)的植物提取,特别是穆库尔没药(Commiphora Mukul))、可乐树提取物、甘菊、红三叶草提取物、卡瓦胡椒(Piper methysticum)提取物(来自Sederma的Kava Kava™)、假马齿苋(Bacopa monieri)提取物(来自Sederma的Bacocalmine™)和海鞭提取物,光果甘草(Glycyrrhiza glabra)、桑椹、白千层(melaleuca)(茶树)、Larrea divaricata、冬凌草(Rabdosia rubescens)、细小裸藻(Euglena gracilis)、Fibraurea recisa Hirudinea、丛林高粱(Chaparral Sorghum)的提取物,向日葵提取物,绿花恩南蕃茄、Spermacoceae属的Mitracarpe、Buchu barosma、散沫花(Lawsonia inermis L.)、Adiantumcapillus-veneris L.、白屈菜(Chelidonium majus)、丝瓜(Luffa cylindrica)、日本柑橘(柑橘温州变种(Citrus reticulata Blanco var.unshiu))、茶树(Camelia sinensis)、白茅根(Imperata cylindrica)、黄海罌粟(Glaucium Flavum)、地中海柏木(Cupressus sempervirens)、多花黄精(Polygonatum multiflorum)、小虫它莲(loveily hemsleya)、欧洲接骨木(Sambucus nigra)、金甲豆(Phaseolus lunatus)、百金花属(Centaurium)、巨藻(Macrocytis pyrifera)、特纳草(Turnera Diffusa)、知母(Anemarrhena asphodeloides)、多毛马齿苋(Portulaca pilosa)、啤酒花(Humulus lupulus)、阿拉比卡咖啡(Coffea arabica)、巴拉圭茶(Ilex paraguariensis),或心叶球花(Globularia cordifolia)、合欢花(Albizia julibrissin)、铃兰树(Oxydendron arboretum)、红球姜(Zingiber zerumbetsmith)、膜荚黄(Astragalus membranaceus)、白术(Atractylodes macrocephalae)、长叶车前(Plantago lanceolata)、火绒草(Leontopodium alpinum)、紫茉莉(Mirabilis jalapa)、欧夏至草(Marrubium vulgare)或兰花的提取物。

[0095] 本发明的组合物可以包含一种或多种另外的肽,包括但不限于二肽、三肽、四肽、五肽和六肽及其衍生物。根据一个具体实施方案,组合物中另外的肽的浓度按重量计是 $1 \times 10^{-7}\%$ 至20%,优选地 $1 \times 10^{-6}\%$ 至10%,优选地 $1 \times 10^{-5}\%$ 至5%。术语“肽”在本文中是指包含10个氨基酸或更少的肽、它们的衍生物、异构体和与其他物类如金属离子(例如铜、锌、锰、镁等)的复合物。术语“肽”是指天然肽和合成肽两者。它也指包含肽的并且见于自然界和/或商购可得的组合物。

[0096] 用于本文的合适的二肽包括但不限于肌肽(BAH)、YR、VW、NF、DF、KT、KC、CK、KP、KK、TT、PA、PM或PP。

[0097] 用于本文的合适的三肽包括但不限于RKR、HGG、GKH、GHK、GGH、GHG、KFK、KAvaK、K β AK、KAbuK、KAcaK、KPK、KMOK、KMO₂K(MO₂为双氧化的亚砷甲硫氨酸)、KVK、PPL、PPR、SPR、QPA、LPA或SPA。

[0098] 用作本文另外的肽的合适的四肽包括但不限于RSRK(SEQ ID NO:11)、GQPR(SEQ ID NO:12)、KTFK(SEQ ID NO:13)、KTAK(SEQ ID NO:14)、KAYK(SEQ ID NO:15)或KIFYK(SEQ ID NO:16)。合适的五肽包括但不限于KTTKS(SEQ ID NO:17)。合适的六肽包括但不限于

GKTTKS (SEQ ID NO:18) 和 VGVAPG (SEQ ID NO:19)。

[0099] 用作本文另外的肽的其他合适的肽包括但不限于:肽的亲脂性衍生物,优选地棕榈酰基(Pal)衍生物或肉豆蔻酰基(Myrr),以及如上所述的金属复合物(例如三肽HGG的铜复合物)。优选的二肽包括例如N-棕榈酰基-β-Ala-His、N-乙酰基-Tyr-Arg-十六烷基酯(Calmosensine™,来自Sederma的Idealift™),Pal-RT或Pal-KT(Sederma)。优选的三肽衍生物包括例如Pal-GKH和Pal-GHK(来自Sederma),HGG的铜衍生物(Sigma的Lamin™),Pal-GHK,Lipospondin(N-Elaidoyl-KFK)及其保守取代的类似物,N-乙酰基-RKR-NH₂(肽CK+),N-Biot-GHK(来自Sederma),Pal-KAvaK,Pal-KβAlaK,Pal-KAbuK,Pal-KAcaK或Pal-KMO₂K(来自Sederma的**Matrixyl®synthe'6®**),Pal-KVK(DSM的Syn-Coll™),及其衍生物。

[0100] 本文也可以提及W02015181688申请中描述的通式X-Pro*-Pro*-Xaa-Y的抗衰老三肽,其中Xaa选自Leu、Arg、Lys、Ala、Ser和Asp,在N-末端,X选自H、-CO-R1和-SO₂-R1,并且在C末端Y选自OH、OR1、NH₂、NHR1或NR1R2,R1和R2彼此独立地选自烷基、芳基、芳烷基、烷芳基、烷氧基和芳氧基基团,其可以是线性、分支、环状、多环、不饱和、羟基化、羰基化、磷酸化和/或硫化的,所述基团在其骨架中可能具有杂原子,特别是O、S和/或N,和Pro*对应于脯氨酸、其类似物或衍生物;包括例如Myrr-PPL-OH和Myrr-PPR-OH。

[0101] 本文还可以进一步引用W02014/080376中公开的通式X-(Xaa₁)_n-Pro*-Xaa₂-Y的促着色和/或促-mec二肽和三肽,其中n=0、1或2,Xaa₁是选自Ala、Val、Met、Leu、Iso、Phe、Pro及其类似物和衍生物的疏水氨基酸;或选自Ser、Thr、Tyr、Asp、Glu及其类似物和衍生物的极性氨基酸;且当n=2时,两个氨基酸Xaa₁相同或不同;Xaa₂是选自Ala、Val、Met、Leu、Iso、Phe及其类似物和衍生物的疏水性氨基酸,或选自Arg、Lys、His及其类似物和衍生物的碱性氨基酸;在N末端X选自H、-CO-R₁和-SO₂-R₁;在C末端Y选自OH、OR₁、NH₂、NHR₁或NR₁R₂;R₁和R₂彼此独立地选自烷基、芳基、芳烷基、烷芳基、烷氧基和芳氧基,其可以为线性、分支、环状、多环、饱和、不饱和、羟基化、羰基化、磷酸化和/或硫化的,所述基团在其骨架中具有或不具有O、S和/或N杂原子并且Pro*对应于脯氨酸、其类似物或衍生物;包括例如以下肽Pal-SPR-OH、Pal-PPR-OH、Pal-QPA-OH、Pal-LPAOH、Myrr-SPA-OH、Pal-PM-OH、Pal-PA-OH和Pal-PP-OH。

[0102] 根据本发明用作另外的肽的合适的四肽衍生物包括但不限于,Pal-GQPR (SEQ ID NO:2) (来自Sederma) 和Pal-KTFK (SEQ ID NO:20) 或Ela-KTFK (SEQ ID NO:21),Ela-KTAK (SEQ ID NO:22),Ela-KAYK (SEQ ID NO:23) 或Ela-KFYK (SEQ ID NO:24)。用作本文另外的肽的合适的五肽衍生物包括但不限于,Pal-KTTKS (SEQ ID NO:1) (可从Sederma以**Matrixyl®**获得),Pal-YGGFXaa (SEQ ID NO:25) 且其中Xaa为Leu或Pro,或其混合物。用于本文的合适的六肽衍生物包括但不限于Pal-VGVAPG (SEQ ID NO:10),Pal-GKTTKS (SEQ ID NO:26),Pal-HLDIIXaa且其中Xaa为Trp、Phe、Tyr、Tic、7-羟基-Tic 或 Tpi (SEQ ID NO:27),及其衍生物。还可以提及Pal-GHK和Pal-GQPR (SEQ ID NO:2) (**Matrixyl®**3000, Sederma)的混合物。

[0103] 商购可得的包含三肽或衍生物的优选组合物包括Sederma的Biopeptide-CL™、Maxilip™、Biobustyl™、Procapil™和**Matrixyl®synthe's 6®**。商购可得的作为优选四肽来源的组合物包括Rigin™,Eyeliss™,**Matrixyl®**Reloaded和**Matrixyl®**3000,它们

含有50至500ppm的Pal-GQPR (SEQ ID NO:2) 和赋形剂,由Sederma提出。

[0104] 可以提及以下销售的肽以及另外的活性成分:

[0105] -Vialox™ (INCI名称=五肽-3(包含丙氨酸、精氨酸、异亮氨酸、甘氨酸和脯氨酸的合成肽)), Syn-ake™ (β -Ala-Pro-Dab-NH-Bzl) 或Syn-Coll™ (Pal-Lys-Val-Lys-OH), 由Pentapharm销售;

[0106] -Argireline™ (Ac-Glu-Glu-Met-Gln-Arg-Arg-NH₂ (INCI名称=乙酰基六肽-3) (SEQ ID NO:28)、Leuphasyl™ (Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu) (SEQ ID NO:29)、Aldenine™ (Gly-His-Lys)、Trylagen™ (INCI名称=假交替单胞菌(Pseudoalteromonas) 发酵提取物, 水解小麦蛋白、水解大豆蛋白、三肽10瓜氨酸(瓜氨酸和三肽-10(由天冬氨酸、异亮氨酸和赖氨酸组成的合成肽)的反应产物)、三肽-1)、Eyeseryl™ (Ac- β -Ala-His-Ser-His) (SEQ ID NO:30)、Serilesine™ (Ser-Ile-Lys-Val-Ala-Val) (SEQ ID NO 31)或Decorinyl™ (INCI名称:三肽-10瓜氨酸=瓜氨酸和三肽-10(由天冬氨酸、异亮氨酸和赖氨酸组成的合成肽)的反应产物), 由Lipotec销售;

[0107] -Collaxyl™ (Gly-Pro-Gln-Gly-Pro-Gln (SEQ ID NO 32)) 或Quintescine™ (Cys-Gly), 由Vincienc销售;

[0108] -Cyskinkin™ LS (酪蛋白水解物), 由Les Laboratoires Serobiologiques/Cognis销售;

[0109] -Kollaren™ (Gly-His-Lys)、IP2000™ (Pal-Val-Tyr-Val) 或Meliprene™ (INCI名称=单氟七肽-1:醋酸与包含精氨酸、甘氨酸、谷氨酸、组氨酸、正亮氨酸、对氟苯丙氨酸和色氨酸的合成肽的反应产物), 由l' Institut Européen de Biologie Cellulaire销售;

[0110] -Neutrazen™ (Pal-His-D-Phe-Arg-NH₂), 由Innovations销售;或

[0111] -BONT-L-Peptide™ (INCI名称=棕榈酰基六肽-19:棕榈酸和六肽-19(由天冬酰胺、天冬氨酸、赖氨酸和甲硫氨酸组成的合成肽)的反应产物、Timp-Peptide™ (INCI名称=乙酰基六肽-20:通过六肽-20(由丙氨酸、甘氨酸、赖氨酸、缬氨酸和脯氨酸组成的合成肽)的乙酰化获得的反应产物或ECM Moduline™ (INCI名称=棕榈酰基三肽-28:棕榈酸和三肽-28(由精氨酸、赖氨酸和苯丙氨酸组成的合成肽)的反应产物, 由Infinitec Activos销售。

[0112] 根据本发明,“局部处理”或“局部使用”是指旨在作用于其施用位置(皮肤、粘膜、皮肤附属物)的应用。

[0113] 根据本发明的一种或多种环肽或组合物可以例如使用套管式施用器局部应用至靶区域。

[0114] “有效”量取决于多种因素,例如年龄,患者状况,病症或病况的严重程度以及施用的方式。有效量是指足以实现所需效果的无毒量。

[0115] 在根据本发明的化妆品组合物中,以有效量存在的一种或多种环肽通常以相对于组合物总重量的0.000001%至5%,优选地0.00001%至0.1%,更优选地约0.0005至0.005%的比例存在,取决于组合物的目的和或多或少明显的所需效果。

[0116] 除非另有说明,否则本申请中使用的所有百分比和比例均以总组合物的重量计并且所有测量均在25°C进行。

[0117] 例如,对于美容面部处理,欧洲化妆品指导(European Cosmetics Directive)将乳霜(cream)的标准应用量设定为2.72mg/cm²/天/人并且对于身体乳液(lotion)是0.5mg/

cm²/天/人。

[0118] 根据其他特征,根据本发明的美容处理方法可以与皮肤的一种或多种其他处理方法(例如光疗、热疗或芳香疗法处理)相联合。

[0119] 根据本发明,可以提出具有旨在实施上述方法的具有几个隔室的装置或试剂盒,并且其可以包括例如但不限于,在第一隔室中的至少包含至少本发明的活性物的组合物,和在第二隔室中的另外的赋形剂和/或活性物,在所述第一和第二隔室中包含的组合物在这里被认为是用于同时的、分开的或随时间散布使用的组合组合物,特别是在一种上面定义的处理中。

[0120] 根据本发明的第三方面的组合物适合于治疗性处理,特别是皮肤的处理,特别是构成真皮细胞外基质的分子有缺陷的皮肤。

[0121] 详细描述

[0122] 以下实施例描述和示例说明了本发明的某些方面。它们不应被视为对本公开内容的限制,因为它们主要提供用于其理解和实施的信息。参考附图进行详细描述,其中:

[0123] 图1以示例说明的方式显示了根据本发明的一种环肽,环(-Met-Leu-Ile-Pro-Pro-Phe-Phe-Val-Ile)(SEQ ID NO:5);

[0124] 图2是显示实施例A)的混合物的环肽组成的表;和

[0125] 图3显示了使用用于体内评估的皮肤弹性测定仪获得的皮肤变形作为时间的函数的图。

[0126] A) 制造根据本发明的环肽的实例

[0127] 在油压机中研磨亚麻籽(Linum usitatissimum L.)然后用乙醇水溶液提取。然后将混合物在叶片或任何其他合适的方式下搅拌约1小时。将悬浮液分成两个相,持续3至5天。将用过的油(清空了环肽)和乙醇的级分分开。去除油性级分。真空蒸发乙醇。收集构成根据本发明的环肽混合物的固体残余物,干燥并研磨成细粉。

[0128] 通过这种方法获得的混合物主要由环肽和其余的脂质(脂肪酸和甘油三酸酯)组成。

[0129] 在系统:C18色谱柱,具有5mM乙腈/甲酸铵梯度(在214nm处检测,可通过质谱分析进行补充)中,通过HPLC分离并定量环肽。

[0130] 图2给出了混合物的定性和定量组成:

[0131] -三种环肽占主导:Linusorb B1(SEQ ID NO:4)、Linusorb B2(为示例说明目的显示在图1和SEQ ID NO:5中)和Linusorb B3(SEQ ID NO:6);它们分别占相对于环肽的混合物的总重量的22%、21%和23%,因此而言总计为65%重量;

[0132] -其他三种环肽的比例较小,分别为Linusorb A1(SEQ ID NO:7)、Linusorb A2(SEQ ID NO:8)和Linusorb A3(SEQ ID NO:9),占环肽的混合物的总重量的35%重量。

[0133] Linusorb B1、B2、A1、A2和A3在其序列中具有甲硫氨酸,该甲硫氨酸可以特别地根据种子的来源被氧化。在上述混合物中,部分甲硫氨酸被氧化为亚砷,代表环肽总重量的约40%重量。

[0134] 在专利申请W0200979792和W02013091070中也描述了根据本发明的环肽及其制备的其他实例。

[0135] B) 根据本发明制备化妆品或局部治疗性活性成分的实例

[0136] 1/基于环肽混合物制备成分

[0137] 活性物:1000ppm的根据本发明的环肽的混合物,其制备在上文A)中描述。

[0138] 赋形剂:脂肪赋形剂,例如辛酸/癸酸甘油三酯类型的酯化油。

[0139] 程序:活性物在中等搅拌下热溶解在脂肪赋形剂中。

[0140] 2/基于本发明的环肽混合物与旱芹超临界CO₂提取物的联合来制备成分

[0141] 如上文公开的,根据本发明的环肽的混合物可以有利地与旱芹种子(*Apium graveolens*)的超临界CO₂提取物组合。

[0142] 由申请人在专利申请WO 2016/157073中描述的这种类型的提取物以下列方式制备:将旱芹种子粉碎以获得约800 μ m的粒度粉末。然后在90bar的压强和在40°C用超临界CO₂提取该粉末。然后去除最终提取物中可能存在的残留水。提取物为油状液体形式,包含以重量计71%的总苯酐,其包含3种烷基苯酐:相对于苯酐总重量以重量%计10%的3-正丁基苯酐、30%的瑟丹内酯和60%的瑟丹酸内酯。

[0143] 活性物:500ppm的根据本发明的环肽的混合物,在上文A)中已描述了其制造,+700ppm的旱芹籽超临界CO₂提取物(最后包含500ppm的总苯酐)。

[0144] 赋形剂:在表面活性剂(例如脱水山梨糖醇三油酸酯)存在下的脂肪赋形剂(例如辛酸/癸酸甘油三酯类型的酯化油)。

[0145] 程序:在表面活性剂的存在下,将在A)中制造的根据本发明的环肽的混合物在中等搅拌下热溶解在一部分脂肪赋形剂中。在不冷却的情况下,加入剩余的脂肪赋形剂,同时继续搅拌至室温。然后在中等搅动下将旱芹种子的超临界CO₂提取物溶解在混合物中。

[0146] 例如,为了描述体内测试和D)点的盖仑性(galenic),使用的是这些成分(在适用于皮肤的化妆品组合中0.5%至10%的成分1或成分2)。

[0147] C)体外功效测试

[0148] 它们分为以下三个不同的阶段进行:

[0149] 1)根据本发明的环肽的混合物(如在上文A)中制备的)的效果

[0150] 2)比较试验:纯环肽对比环肽的混合物

[0151] 3)环肽混合物与旱芹种子CO₂超临界提取物组合的效果

[0152] 1/根据本发明的环肽的目的

[0153] 1.1/真皮的致密化作用/支持组织的增强

[0154] 80岁人的真皮中包含的胶原蛋白的破碎程度是20-30岁具有更长纤维的人的四倍。这种破碎导致细胞保持的与基质的相互作用减少多至80%。随着年龄的增长,真皮成纤维细胞产生更少的支持蛋白质,包括更少的胶原蛋白I(皮肤中最丰富的蛋白质)以及弹性蛋白。

[0155] 这解释了皮肤的结构和功能下降并且变得更不致密,更少组织性,更少动态性。支持组织质量的减弱导致皮肤的粘弹特征降低:因此,紧致度、弹性和色调每十年降低约13%。

[0156] 因此,特别寻找了能够刺激真皮基质的成分产生的化妆品活性物。

[0157] 原理:

[0158] 使用了两种补充方法。将真皮来源的人成纤维细胞(HDF)接种在培养基中,为它们提供其生理和其繁殖所必需的生长因子。当细胞达到汇合时,使其接受待测试的产品。接触

三天后,除去培养基,并通过ELISA测定细胞产生的弹性蛋白的量($n=5$)并且将其与用产品溶剂(对照)获得的弹性蛋白量进行比较(下表1)。

[0159] 在第二系列实验中,接触7天后,在固定垫上通过荧光免疫细胞学(IMF, $n=3$)突出显示了细胞产生的弹性蛋白纤维并通过图像分析对其定量。结果以任意荧光单位/ 10^7 个细胞表示。

[0160] 使用标记DNA的Hoescht 33258方法评估细胞数量。执行方差研究和非配对系列的学生t检验以评估结果的显著性。

[0161] 用相同的方法证明了胶原蛋白I的产生(表2)。

[0162] 结果:

[0163] 表1:在与根据本发明的环肽的混合物接触后,HDF的弹性蛋白产生的变化。

	弹性蛋白 (ELISA) 变化%/对照	弹性蛋白 (IMF) 变化%/对照
[0164] 对照	参考	参考
10 ppm	+ 40%; $p<0.01$	+ 295%; $p<0.01$
15 ppm	+ 142%; $p<0.01$	+ 519%; $p<0.01$

[0165] 表2:在与根据本发明的环肽的混合物接触后,HDF的胶原蛋白I产生的变化。

	胶原蛋白 I% (ELISA) 变化%/对照	胶原蛋白 I% (IMF) 变化%/对照
[0166] 对照	参考	参考
10 ppm	+ 60%; $p<0.01$	+ 219%; $p<0.01$
[0167] 15 ppm	+ 115%; $p<0.01$	+ 349%; $p<0.01$

[0168] 这些数据指示根据本发明的环肽的混合物在支持真皮的组织的光学增强中用于提高紧致度和弹性的潜力。

[0169] 1.2/加强真皮-表皮交界 (DEJ)

[0170] 层粘连蛋白在DEJ的水平上很重要。它们是基底层的部分并且确保基底角质形成细胞正确锚定在基底膜上和负责表皮的柔韧性。此外,它们刺激角质形成细胞的增殖,使其参与分化。在较老的细胞上,它们不再像在年轻细胞上那样有效地被替换,因此,刺激它们的生物合成以获得更好的更新是有意义的。

[0171] 还研究了胶原蛋白IV合成的增加。它帮助恢复/加强DEJ。胶原蛋白IV形成二维网络并是DEJ的主要组分之一。

[0172] 在DEJ的水平上感觉到蛋白质合成随年龄的减少。因此,胶原蛋白IV和层粘连蛋白

一样更破碎并同时产生更少,这在某些区域会导致DEJ的改变以及黑素细胞、角质形成细胞和DEJ之间更差的通讯以及系统的更差柔韧性。因此,刺激这两种蛋白质合成显然有意义。

[0173] 原理:

[0174] 使在培养基中溶液中的根据本发明的环肽混合物与HDF接触。在培养基上进行层粘连蛋白和胶原蛋白IV的测定法;结果相对于垫子上存在的细胞数目进行转换(reduced to the number of cells on the mat)。

[0175] 结果:

[0176] 表3:在与不同浓度的根据本发明的环肽混合物接触后,HDF的层粘连蛋白产生的变化;Elisa(n=4)。

浓度	变化%/对照
对照	参考
5 ppm	+27%; $p < 0.01$
10 ppm	+43%; $p < 0.01$
12.5 ppm	+62%; $p < 0.01$
15 ppm	+76%; $p < 0.01$

[0179] 根据本发明的环肽混合物正向调控层粘连蛋白的产生。该效果从5ppm起是明显的并且达到+76% ($p < 0.01$)。

[0180] 表4:在与不同浓度的根据本发明的环肽混合物接触后,HDF的胶原蛋白IV产生的变化;Elisa(n=4)。

浓度	变化%/对照
对照	参考
5ppm	+37.6%; $p < 0.01$
10ppm	+44.1%; $p < 0.01$

[0182] 根据本发明的环肽混合物正向调控胶原蛋白IV的产生。该效果从5ppm起是明显的并达到+44.1% ($p < 0.01$)。

[0183] 因此,根据本发明的环肽混合物刺激层粘连蛋白和IV型胶原蛋白的合成,从而有利于基底角质形成细胞更好地锚定到DEJ,它们的增殖/分化以及DEJ更好地锚定在真皮的弹性组分上。

[0184] 1.3/炎症介导物的减少

[0185] 敏感的和受刺激的皮肤的特征在于细胞因子、促炎性肽(例如IL-8、IL-6)和促炎性脂质(例如PGE-2)的异常高的分泌。

[0186] 另外,已知炎症介导物IL-6和PGE-2通过微炎症诱导过早衰老现象。

[0187] 因此,在化妆品配方中寻找以整合活性物以减少IL-8、IL-6和PGE2的产生,从而减少炎症应答并减缓皮肤衰老。

[0188] 为了测试活性成分,在温和应激条件下(应用UVB辐射)培养皮肤细胞以模拟微炎症。在这种情况下,炎症介导物IL-8、IL-6和PGE-2的显著减少将从抗炎作用的意义上来理解。

[0189] 原理:

[0190] 使HDF生长直到获得汇合垫。在此阶段,将HDF与测试产品接触24小时,然后将垫子用UVB照射并使之返回与待测试的产品接触24小时。通过ELISA测定法在培养上清液中测量合成的PGE-2和IL-8的量。评估细胞数量以标准化数据。执行了方差研究和非配对系列的学生t检验以评估结果的显著性。

[0191] 结果:

[0192] 表5:在与不同浓度的根据本发明的环肽混合物接触后,由成纤维细胞产生的PGE₂和IL-8的量的变化;(n=3)

浓度	PGE2 (ELISA) 变化%/对照	IL-8 (ELISA) 变化%/对照
对照	参考	参考
12.5 ppm	-50; <i>p</i> <0.01	-30; <i>p</i> <0.05
15 ppm	-79; <i>p</i> <0.01	-45; <i>p</i> <0.01

[0194] 原理:

[0195] 培养人角质形成细胞(HK)直到获得汇合垫。在此阶段,将它们与测试产品接触24小时,然后用UVB照射垫子,并使之返回与待测试的产品接触24小时。通过ELISA测定法在培养上清液中测量合成的PGE-2和IL-8的量。评估细胞数量以标准化数据。执行了方差研究和非配对系列的学生t检验以评估结果的显著性。

[0196] 结果:

[0197] 表6:在与不同浓度的根据本发明的环肽混合物接触后,由角质形成细胞产生的PGE₂和IL-8的量的变化;(n=3)

浓度	PGE2 (ELISA) 变化%/对照	IL-8 (ELISA) 变化%/对照
对照	参考	参考
5 ppm	-39; <i>p</i> <0.05	-31; <i>p</i> <0.05
15 ppm	-66; <i>p</i> <0.01	-35; <i>p</i> <0.01

[0199] 因此,有利地,根据本发明的环肽混合物强烈且显著地减少了两种类型细胞中的两种促炎性信使。

[0200] 1.4/减少皮脂腺细胞的皮脂产生

[0201] 皮肤在其表面有许多毛孔,这些毛孔的作用是清除皮肤上多余的皮脂和杂质,例如死皮细胞和汗。油性皮肤与皮脂腺细胞的过多皮脂产生有关。过多皮脂引起皮肤和头皮特性的变化,例如,增加粉刺、黑头的形成和阻塞毛孔,然后毛孔会扩张,变得更明显并使皮肤颗粒不规则。

[0202] 抗脂溢性化妆品活性物将通过减少皮脂的产生来对抗这种演变,这将具有紧致皮肤毛孔,平整和减少具有不规则颗粒的油脂/发光外观(特别是油性皮肤特征性的)的作用。

[0203] 原理:将皮脂腺细胞接种在其生长培养基中。汇合时,使细胞与根据本发明的环肽混合物接触48小时。除去培养基后,将细胞垫与细胞内脂质标志物尼罗红(Red Nile)孵育,从而可以通过测量发射的荧光来估计细胞中存在的脂质的量。使用荧光染料在相同的垫子上并行地执行活力估计。

[0204] 结果:

[0205] 表7:在与不同浓度的根据本发明的环肽混合物接触后,皮脂腺细胞中脂质合成的调控;(n=3)

浓度	变化%/对照
对照	参考
10ppm	-33%;p<0.05
15ppm	-27%;p<0.05

[0207] 这些结果表明皮脂腺细胞暴露于根据本发明的环肽混合物使得减少这些皮脂产生细胞中脂质的量成为可能。

[0208] 因此,根据本发明的环肽混合物可以用于治疗与油性皮肤或油性倾向皮肤相关的皮肤病症,例如发光、亮光的外观,毛孔大小和数量,以使皮肤具有更平整的外观、均一、更加协调。

[0209] 1.5/串扰(cross-talk)角质形成细胞/成纤维细胞(在条件培养基中测试)[0210] a/初步测试:

[0211] 原理:

[0212] 将HK培养至汇合并接受不同剂量的根据本发明的环肽混合物24小时或什么都不接受(溶剂对照)。漂洗后的细胞然后用紫外线B照射,以产生轻微的氧化应激,并返回培养24小时。未经照射的HK培养物作为阴性对照。移出这些应激HK的培养基(条件培养基)并然后存放在人成纤维细胞上,以评估该条件培养基可以诱导的胶原蛋白I产生(通过IMF)和MMP1的产生(通过ELISA)。

[0213] 结果:

[0214] 该测试证实了在存在分层蛋白的情况下,成纤维细胞的胶原蛋白I和MMP1产生的增加。

[0215] b/“串扰”测试

[0216] 原理:

[0217] HK如前所述制备,然后接受根据本发明的环肽混合物或作为阴性对照的其溶剂24小时,并在中性缓冲液中用B型紫外线照射以增加蛋白分层蛋白的生产。然后通过Western印迹技术在培养基中对后者进行测定。

[0218] 结果:

[0219] 通过该测试,证明了根据本发明的环肽混合物具有减少由经受UVB照射的HK产生分层蛋白的能力(在10ppm为-55%; $p>0.01$),并因此强烈限制了该蛋白在成纤维细胞上诱导的作用(胶原蛋白合成的减少和真皮蛋白质蛋白酶的增加)。

[0220] 因此,就分层蛋白对胶原蛋白I和MMP1的有害作用而言,环肽混合物具有保护作用。

[0221] 1.6/对线粒体蛋白的作用

[0222] 每个哺乳动物细胞包含约1500个线粒体,其提供发挥功能、合成、防御以及更普遍地皮肤稳态所需的能量。与年龄有关的线粒体DNA突变可能削弱呼吸链并增加众所周知的氧自由基,而氧自由基是导致衰老的主要因素。线粒体必需化合物的减少与线粒体能量产生失败、功能障碍或甚至病理之间也存在联系。这种现象尤其加速器官和皮肤的老化。

[0223] 线粒体需要1,200种蛋白质:99%由核DNA编码,线粒体中仅设计了13种均对呼吸和ATP产生重要的蛋白质。年龄或外在原因(日晒应激、酒精、污染物、药物...)减少细胞质中蛋白质的供应,产生有缺陷的蛋白质并引起对线粒体DNA的损伤。

[0224] 线粒体的发挥功能适当需要足够量的所有这些蛋白质及其完整性。能够正向调节这些关键蛋白质的产生的活性物认为是对抗皮肤衰老的工具。可以提及以下蛋白质及其功能:

[0225] MPV17:参与线粒体基因组的维持和活性氧类代谢的调节。

[0226] DNJB4:参与对热的应答和蛋白质折叠。

[0227] SELT:参与氧化还原平衡和抗氧化作用。

[0228] TIM14:对线粒体内膜内的蛋白质运输起作用(参与允许这种运输的蛋白质复合物)。

[0229] MFN2:尤其参与线粒体膜的组织。

[0230] PTC3:参与线粒体翻译的机制。

[0231] MTCH1:参与细胞凋亡过程的调节。

[0232] TIMMDC1:参与呼吸链的复合物I的组装。

[0233] TOM20:参与允许线粒体外膜中的移位的复合物的组装。

[0234] SLC25A20:参与线粒体内的运输。

[0235] hPREP:破坏标志物肽的蛋白酶,标志物肽在该肽从蛋白质脱离后允许该蛋白质进入线粒体。

[0236] MsRA:对氧化蛋白质的解毒作用。

[0237] TIM16:对线粒体内膜内的蛋白质运输起作用(参与允许这种运输的蛋白质复合物)。

[0238] MF1C:在线粒体内运输维生素叶酸。

[0239] LYRM7:线粒体稳态所需的复合物III的组装因子。

[0240] 原理:

[0241] 使HDF生长直到获得汇合垫。然后使它们与10ppm的根据本发明的环肽混合物(或其赋形剂,对于对照例)接触10天,每3天更换培养基。在接触结束时,裂解细胞以提取蛋白质并以压碎材料的形式分析它们,其通过将蛋白酶作用于压碎材料上,经偶联液相色谱与

质谱分离片段,然后根据所得片段的性质和量对预先存在的蛋白质的鉴定和浓度相联合的方法。执行方差分析和非配对系列的学生t检验以评估结果的显著性。对于每种条件,N=3。

[0242] 结果:

[0243] 表8:成纤维细胞的不同线粒体蛋白的变化对比对照。10ppm的根据本发明的环肽混合物的作用。

	蛋白质	MPV17	DNJB4	SELT	TIM14	MFN2	PTCD3
	变化	x 2.08 <i>p<0.01</i>	x 2.39 <i>p<0.01</i>	x 1.76 <i>p<0.05</i>	x 1.74 <i>p<0.01</i>	x 1.69 <i>p<0.01</i>	x 1.58 <i>p<0.01</i>
[0244]	蛋白质	MTCH1	TIMMDC1	TOM20	SLC25A20		
	变化	x 2.64 <i>p<0.01</i>	x 2.73 <i>p<0.01</i>	x 3.52 <i>p<0.01</i>	x 6.43 <i>p<0.01</i>		

[0245] 这些结果显示10ppm的根据本发明的环肽混合物能够刺激几种线粒体蛋白的合成,所述线粒体蛋白参与线粒体中蛋白质的运输、线粒体面对氧化应激的防御、动态和线粒体稳态。这些刺激改善了线粒体的代谢,并且同样地改善了包含它们的皮肤细胞的代谢。

[0246] 2/比较测试:纯化的环肽对比环肽混合物

[0247] 该部分的目的是将根据本发明的纯化的环肽的活性与根据本发明的环肽的混合物的活性进行比较。用于该比较的测试是与成纤维细胞的胶原蛋白和弹性蛋白合成有关的测试。

[0248] 2.1/通过ELISA的胶原蛋白I和弹性蛋白合成

[0249] 原理:

[0250] 使HNF在24孔板中生长24小时。使细胞与不同浓度的测试产品接触或不接触3天。通过ELISA测定法在培养上清液上评估胶原蛋白合成并且结果相对于细胞数目进行转换。

[0251] 结果:

[0252] 表9:根据本发明的环肽的混合物与两种纯化的环肽之间的胶原蛋白I产生的比较(ELISA方法)

	浓度	Linusorb B3	Linusorb B2	环肽的混合物
[0253]	10 ppm	-0.4%; nds	+36.2%; <i>p<0.01</i>	+60.2%; p<0.01
	15 ppm	+62.6%; <i>p<0.01</i>	+39.2%; <i>p<0.01</i>	+121.6%; p<0.01

[0254] 表10:根据本发明的环肽的混合物与两种纯化的环肽之间的弹性蛋白产生的比较(ELISA方法)

	浓度	Linusorb B3	Linusorb B2	环肽的混合物
[0255]	12.5 ppm	+58%; <i>p</i> <0.05	+43%; <i>p</i> <0.05	+72%; <i>p</i> <0.01

[0256] 2.2/通过IMF的胶原蛋白合成

[0257] 原理:

[0258] 使FHN在24孔板中生长24小时。将细胞与不同浓度的测试产品(或其赋形剂)接触6天。然后,通过在固定垫上进行免疫荧光定量细胞产生的胶原蛋白I并然后将结果相对于细胞数目进行转换。

[0259] 结果:

[0260] 表11:根据本发明的环肽的混合物与两种纯化的环肽之间胶原蛋白I产生的比较(IMF方法)。

浓度	Linusorb B3	Linusorb B2	环肽的混合物
5ppm	+111.1; <i>p</i> <0.01	+34.2; dns	+118.2; <i>p</i> <0.01
10ppm	+121.7; <i>p</i> <0.01	+41.8; <i>p</i> <0.01	+149; <i>p</i> <0.01

[0262] 这些测试的结果显示在某些情况下相对于纯化的环肽,使用环肽的混合物是有优势的。

[0263] 3/根据本发明的环肽的混合物与旱芹的种子提取物的联合

[0264] 原理:

[0265] 下面呈现的不同测试中的原理与本部分先前在点1/中所述的原理相同。在这些测试中,评估了上文B)2)中定义的根据本发明的活性成分,将500ppm的环肽混合物(参见A部分)和700ppm的旱芹种子的超临界CO₂提取物(最终包含0.05%的总苯酐)联合(如B)部分所述)。以1.5%、2%或3%对该活性成分进行测试;即分别为7.5ppm、10ppm或15ppm的环肽混合物,以及10.5ppm、14ppm或21ppm的旱芹种子的超临界CO₂提取物。

[0266] 对于体外测试,将环肽和烷基苯酐预先溶解在酸性DMSO(对于环肽)和乙醇(对于包含烷基苯酐的旱芹种子提取物)中,然后将其引入各测试的介质中。因此,此后参考活性成分的当量(在下表13-16和18中)。

[0267] 结果:

[0268] 表12:

	在测试中根据本发明的活性成分的当量	根据本发明的环肽的浓度	旱芹种子的 CO ₂ 提取物的浓度
[0269]	1.5%	7.5 ppm	10.5 ppm
	2%	10 ppm	14 ppm
	3%	15 ppm	21 ppm

[0270] 3.1/炎症介导物的减少

[0271] 原理:如上在1.3/点公开。

[0272] 结果:

[0273] 表13:在与不同%的根据本发明的活性成分的当量接触之后,成纤维细胞产生的PGE₂和IL-6的量的变化。

	IL-6 变化的%/对照	PGE-2 变化的%/对照
未照射的对照 (NI)	参考	参考
活性物: 2% (NI)	-36; <i>p</i> <0.01	-38; <i>p</i> <0.05
[0274] 活性物: 3% (NI)	-56; <i>p</i> <0.01	-36; <i>p</i> <0.05
对照 (UVB)	+42 参考 UVB	+435 参考 UVB
活性物: 2% (UVB)	-49; <i>p</i> <0.01	-51; <i>p</i> <0.01
活性物: 3% (UVB)	-70; <i>p</i> <0.01	-67; <i>p</i> <0.01

[0275] 这些数据表明在没有照射的情况下,根据本发明的活性成分显著地减缓了IL6和PGE2介导体(已知其涉及微炎症)的基础产生。

[0276] 如预期的那样,所使用的应激模型(UVB)在无活性物的对照中诱导IL-6和PGE2大量增加。根据本发明的活性成分以剂量依赖的和显著方式减少了这些诱导。

[0277] 在互补试验中在角质形成细胞上证实了这些结果,其中根据本发明的活性成分以剂量依赖性方式减少了UVB诱导的IL-6的产生(-48%, *p*<0.05,在其当量为3%时)。

[0278] 3.2/减少皮脂腺细胞的皮脂产生

[0279] 原理:如上在1.4/点公开。

[0280] 结果:

[0281] 表14:在与不同浓度的根据本发明的活性成分的当量接触后,皮脂腺细胞中脂质合成的调控;(n=3)

[0282]		细胞内脂质 变化的%/对照
	对照溶剂	参考
[0283]	活性物: 2%	-54; p<0.01
	活性物: 3%	-45; p<0.01

[0284] 与以前的研究一样,在体外皮脂腺细胞中脂质储存明显减少。与对照组相比,这种更低的储存(-54%,对于根据本发明的活性成分的2%的当量)指示形成皮脂的脂质产生更低。

[0285] 3.3/串扰(使用条件培养基进行的测试)

[0286] 进行了与上述点1.5/中所述的相同的测试并证明了根据本发明的环肽混合物和旱芹种子提取物还具有减少受到UVB照射的角质形成细胞的产生分层蛋白的能力(在10ppm-62%;p>0.01)并因此大大限制了该蛋白质对成纤维细胞的诱导作用(在真皮中的胶原蛋白合成减少和蛋白质蛋白酶增加)。

[0287] 3.4/对线粒体蛋白质的作用

[0288] 原理:如上在1.6/点公开。

[0289] 结果:

[0290] 表15:成纤维细胞的不同线粒体蛋白的变化对比对照。2%的根据本发明活性成分的当量的作用。

浓度	MPV17	hPREP	MsRA	TIM14	TIM 16	TOM20	MFTC	LYRM7
活性物: 2%	x 3.47*	x 1.51*	x 3.32**	x 3.74*	x 2.09**	x 3.64*	x 4.28*	x 3.59*

[0292] *p<0.01;**p<0.05。

[0293] 这些结果显示根据本发明的活性成分刺激涉及线粒体中蛋白质的运输或线粒体的防御的几种蛋白质的合成。这些刺激将改善线粒体代谢。

[0294] 3.5/维持皮肤屏障完整性的作用

[0295] 角质层是表皮的最外层。它通过脱皮而不断更新。它形成疏水屏障,对外部环境的分子非常有效。此外,特别是由于NMF,它限制身体的水分流失。这种屏障是一个非常复杂的

组装,联合了一方面没有核的、紧密连接的扁平细胞和另一方面的脂质和蛋白质,其组成和组装确保了该结构的独特特性非常耐环境的物理、化学和生物学攻击。因此,从保持皮肤良好的水合的角度来看,使皮肤屏障保持良好状态是重要的。

[0296] 下列测试显示根据本发明的成分使得可以实现该目标:在视觉水平(细胞层的分化状态)的第一测试,通过在两种不同的生物系统上(人角质形成细胞薄层培养物或人皮肤外植体培养物)测定表皮分化的不同标志物在分子水平上的其他测试。

[0297] a) 改善角质形成细胞分化质量

[0298] 在合适的培养基中,将近汇合的人角质形成细胞与根据本发明的活性成分的当量(或其安慰剂)接触2、3和6天,以根据细胞的外观在显微镜下研究其表型改变。观察到根据本发明的活性成分的当量(从1%起)明显加快分化的特征性表型,存在有表皮上部层的典型结构(存在蛋白脂刚性基质特征性的分支结构并且在角质包膜的多层中;折射网络)。

[0299] b) 角质形成细胞分化的研究

[0300] 原理:

[0301] 将新鲜状态下的与上述研究的相同的细胞层与根据本发明的活性成分的当量(或其溶剂对照)接触4天后将其部分停止。然后将它们固定并免疫染色(通过使用特定的一抗和荧光二抗)以可视化2种表皮分化标志物loricrin和involucrine的合成。在3份重复的每一个上制作了5张照片。标志的定量通过图像分析进行。对细胞核进行复染色可以估计细胞的数量并从而标准化数据。执行方差分析和非配对学生t检验以验证结果的显著性。

[0302] 结果:

[0303] 表16:与2%的根据本发明的活性成分的当量接触后,对角质形成细胞的loricrine和involucrine表达的调控。

	Loricrine 变化的%/对照	Involucrine 变化的%/对照
[0304] 对照	参考	参考
[0305] 活性物: 2%	+222%; <i>p</i> <0.01	+56%; <i>p</i> <0.01

[0306] c) 外植体分化的研究

[0307] 原理:

[0308] 收集后立即接受来自患者的标准化的腹部皮肤外植体。在适应37°C之后,将含有3%的根据本发明的活性成分的乳膏或安慰剂乳膏每天1次应用于外植体的表面,持续6天,并每天更新应用。培养6天后,将外植体停止,在氮气中冷冻并切割。然后通过使用特异性一抗和荧光二抗对分化标志物蛋白PNPLA1、K24和K10进行免疫标记。在荧光显微镜下拍摄每种条件。标记的定量通过图像分析执行。执行方差分析和非配对学生t检验以验证结果的显著性。

[0309] 结果:

[0310] 表17:对皮肤外植体上PNPLA1、K24和K10表达的调控。3%的根据本发明的活性成分的作用。

	PNPLA1 变化的%/对照	K24 变化的%/对照	K10 变化的%/对照
[0311] 对照	参考	参考	参考
活性物: 3%	+16; $p<0.01$	+44; $p<0.05$	+39; $p<0.01$

[0312] d) 在角质形成细胞上中性脂质的合成

[0313] 原理:

[0314] 与2%的根据本发明的活性成分的当量(或其安慰剂)接触4天后,停止在新鲜状态下的与上述研究的相同的细胞层。然后将它们固定并用尼罗蓝(中性脂质标志物)和细胞核标志物进行染色用于细胞定量。拍摄照片以评估每种标记并通过图像分析进行定量。执行方差分析和非配对学生t检验以验证结果的显著性。

[0315] 结果:

[0316] 表18: 与2%的根据本发明的活性成分的当量接触的角质形成细胞的中性脂质合成的调控。

	变化的%/对照
[0317] 对照溶剂	参考
活性物: 2%	+92; $p<0.01$

[0318] 所有这些结果一致显示根据本发明的活性成分在建立、增强和恢复皮肤屏障中的益处。由于根据本发明的活性成分,该屏障形成的质量的已知蛋白质标志物:involucrine、lorinerine PNPLA1、K24和K10都在增加。对于决定角质层形成的脂质类别—中性脂质也一样。

[0319] D) 盖伦性

[0320] 下文描述了各种组合物/制剂。可以根据其疏水或亲水性质,在适当的相中加入任性地支持和/或补充根据本发明的活性成分的活性的另外的活性化妆品成分。根据其功能(一种或多种)、应用位置(身体、面部、颈部、胸部、手、头发、睫毛、眉毛、头发等)、期望的最终作用和目标消费者,这些成分可以是任何类别的,例如抗氧化剂、拉紧(tensor)、保湿剂、滋养、防护、平整、重塑、丰盈(油脂填充)、作用于肤色的光泽、抗眼袋和黑眼圈、遮瑕膏、抗糖化、瘦身、舒缓、肌松弛、抗发红、抗拉伸纹、防晒霜等。它们在说明书中已在上面提到。

[0321] 根据本发明的活性成分:如上文点B.1/或上文B.2/所述(进一步包含旱芹种子的提取物)。该成分可以被配制为1至5%,优选地3%。

[0322] 1) 乳霜形式,例如用于面部的抗衰老日霜。

	原始材料	INCI名称	作用	%
[0323]	A部分: . H ₂ O . Carbopol™ Ultrez 10	/ . 卡波姆	/ . 增稠/胶凝剂	qsp100 0.30
[0324]	B部分: . Brij S2-SS-(RB)™ . Brij S10-SO-(RB)™ . Crodafos CES-PA-(RB)™ . Crodamol™ OSU-LQ-(JP) . Crodamol™ AB-LQ-(RB)	. 硬脂醇聚醚 (steareth)-2 . 硬脂醇聚醚-10 . 鲸蜡硬脂醇(和) 二鲸蜡磷酸酯(和) 鲸蜡醇聚醚-10磷 酸酯 . 琥珀酸二乙基己 酯 . C12-15烷基苯甲 酸酯	. 乳化剂 . 乳化剂 . 乳化剂/调节剂 . 润肤剂 . 润肤剂	0.40 1.20 4.00 4.00 1.50

	C部分: · 根据本发明的成分	/	· 活性物	3.00
	D部分: · 甘油 · 辛二醇	· 甘油 · 辛酰基二醇	· 保湿剂 · 保湿剂/润肤剂	4.00 0.50
[0325]	E部分: · 苯氧乙醇	· 苯氧乙醇	· 防腐剂	qs
	F部分: · 山梨酸钾	· 山梨酸钾	· 防腐剂	qs
	G部分:			
[0326]	· H ₂ O · NaOH 30 %	/ · 氢氧化钠	/ · pH调节剂	4.00 0.40

[0327] 另外的一种或多种成分的实例:

[0328] -皮脂调节剂成分,例如:

[0329] SEBULESS™:由Sederma销售,包含通过体外细胞培养获得的欧丁香的提取物,其是皮脂调节剂,净化、消光和清爽肤色和模糊瑕疵。

[0330] Ac-Net™:由Sederma销售,用于治疗油性和易长痤疮的皮肤。

[0331] EVERMAT™:由Sederma销售,包含富含原小檗碱和齐墩果酸的绿花恩南蕃茄提取物的组合;其降低毛孔大小和亮度;细化容易长痤疮的皮肤的颗粒。

[0332] -拉紧成分,例如:

[0333] IDEALIFT™:由Sederma销售,包含脂二肽N-乙酰基-酪氨酰基-精氨酰基-0-十六烷基酯,对抗面部的松弛并改善对重力的抵抗力,尤其是通过刺激弹性蛋白。

[0334] 2) 流体形式乳霜,例如为脸部提供轻薄的紧致打底,用于化妆前使用(特别作用于真皮的致密化并因此对毛孔进行紧致)。

	原始材料	INCI名称	作用	%
[0335]	A部分: . H ₂ O . 戊二醇 . 苯氧乙醇	/ . 戊二醇 . 苯氧乙醇	/ . 保湿剂 . 防腐剂	qsp100 3.00 0.80
[0336]	B部分: . 根据本发明的成分 . Crodamol™	/ . Triethylhexanoin	. 活性物 . 润肤剂	3.00 1.00
[0337]	GTEH . VisiaOptima™ SE	. 聚丙烯酸钠 (和) 椰油酸乙基己酯 (和)PPG-3肉豆蔻 酸苄基醚(和)聚山 梨醇酯20	. 流变改性剂和乳 液稳定剂	0.80
	C部分: . 山梨酸钾	山梨酸钾	. 防腐剂	0.10

[0338] 另外的一种或多种成分的实例:

[0339] -用于敏感皮肤的舒缓成分,例如:

[0340] Phytofleur™ Lily,由Crodarom销售,包含白花百合(Lilium candidum)的花的提取物。

[0341] -保湿成分,例如:

[0342] AQUALANCE™,由Sederma销售,由龙虾肌碱和赤藓糖醇组成的防渗透化合物。

[0343] -抗衰老成分,例如:

[0344] RESISTEM™,由Sederma销售,帮助皮肤建立自己的抗衰老防御系统,基于通过植物心叶球花的体外细胞培养获得的提取物。

[0345] 3) 面膜形式

原始材料	INCI名称	作用	%
A部分:			
[0346] . H ₂ O	/	/	qsp100
. 山梨酸钾	. 山梨酸钾	. 防腐剂	0.10
. Glycérine	. 甘油	. 保湿剂	10.00
. Volarest™ FL	. 丙烯酸酯/山嵛醇聚醚	. 流变改性	1.00
	-25 甲基丙烯酸酯共聚物	剂	
B部分:			
[0347] . 根据本发明的成分	/	. 活性物	3.00
. Crodamol™ ISIS	. 异硬脂酸异硬脂酸酯	. 润肤剂	3.00
. Cromollient™ DP3A	. Di-PPG-3 肉豆蔻基醚己二酸酯	. 润肤剂	2.00
. ViscOptima™ SE	. 聚丙烯酸钠(和)椰油酸乙基己酯(和)PPG-3 肉豆蔻酸苜基醚(和)聚山梨醇酯20	流变改性剂和乳液稳定剂	2.50
. 苯氧乙醇	. 苯氧乙醇	. 防腐剂	0.80
C部分:			
. Tween™ 20	. 聚山梨醇酯20	. 乳化剂	0.50
D部分:			
[0348] . H ₂ O	/	/	4.00
. 氢氧化钠30%	. 氢氧化钠	. pH调节剂	0.40

[0348] 另外的一种或多种成分的实例:

[0349] -具有“清爽”作用的成分,例如:

[0350] Covafresh™(乳酸薄荷酯(和)PPG-26-丁醇聚醚(Buteth)-26(和)PEG-40氢化蓖麻油),由Firmenich销售。

[0351] -用于敏感肌肤的舒缓成分,例如:

[0352] Pacifeel™,由Sederma销售,包含紫茉莉的提取物。

[0353] -收紧/舒缓成分,例如:

[0354] Dynalift™,由Sederma销售,包含富含polyoside和蔗糖的高粱汁的提取物。

[0355] Tenseur vegetal ST,由Sederma销售,包含聚甘露糖醛酸酯(巨藻(Macrocyctis pyrifera)藻类的亲水多糖)和谷醇溶蛋白(具有高分子量且非常富含谷氨酰胺/谷氨酸的小麦蛋白)。

[0356] 4) 轻质地形式,蒸发仅在皮肤上留下半透明层(veil)

原始材料	INCI名称	作用	%
A部分:			
. H ₂ O	/	/	qsp100
. 山梨酸钾	. 山梨酸钾	. 防腐剂	0.10
B部分:			
. 甘油	. 甘油	. 保湿剂	5.00
. 苯氧乙醇	. 苯氧乙醇	. 防腐剂	0.80
. Keltrol®	. 黄原胶	. 流变改性剂	1.00
CG-SFT			
C部分:			
. Crodafos™	. 十六烷基磷酸钾	. 乳化剂	4.00
MCK			
D部分:			
. Duraquenç™	. 硬脂酸十六烷基酯(和)	. 保湿剂	1.00
IQ SA	异硬脂酸异硬脂基酯 (和)十六烷基醇(和)		

[0359]	. Arlamol™ HD	十六烷基磷酸钾(和)硬脂酸	. 润肤剂	3.00
	. Crodamol™ AB	. 异十六烷	. 润肤剂	1.50
	. Crodamol™	. C12-15烷基苯甲酸酯	. 润肤剂	1.00
	STS	. PPG-3肉豆蔻酸苜基醚	. 润肤剂	1.00
	. 根据本发明的成分		. 活性物	3.00
	<u>E部分:</u>			
	. H ₂ O	/	/	6.00
	. 乳酸	. 乳酸	. pH调节剂	0.60

[0360] 另外一种或多种成分的实例:

[0361] -抗氧化剂/抗衰老成分,例如:

[0362] MAJESTEM™,由Sederma销售,基于通过体外细胞培养获得的高山火绒草(Leontopodium alpinum)的植物细胞并在绒花酸(Leontopodic acid)中滴定;中和氧化应激(污染,UV辐射)并恢复皮肤张力。

[0363] SENESTEM™,由Sederma销售,包括通过长叶车前的体外细胞培养获得的植物细胞。

[0364] -保湿成分,例如:

[0365] **Crodarom®Honey**,由Crodarom销售,基于蜂蜜。

[0366] 5) 油性乳霜形式,例如用于制作夜用面膜

原始材料	INCI名称	作用	%
[0367] <u>A部分:</u>			
. H ₂ O	/	/	qsp100

<p>. Volarest™ FL</p> <p>. 山梨酸钾</p> <p>. 亚硫酸钠</p>	<p>. 丙烯酸酯/山梨醇聚醚-25 甲基丙烯酸酯共聚物</p> <p>. 山梨酸钾</p> <p>. 亚硫酸钠</p>	<p>. 流变改性剂</p> <p>. 防腐剂</p> <p>. 抗氧化剂</p>	<p>2.50</p> <p>0.10</p> <p>0.01</p>
<u>B部分:</u>			
<p>. Arlatel™ LC</p> <p>. 甘油</p> <p>. 丙二醇</p> <p>. 苯氧乙醇</p> <p>. Tween™ 20</p>	<p>. 山梨醇硬脂酸酯(和)山梨醇月桂酸酯</p> <p>. 甘油</p> <p>. 黄原胶</p> <p>. 苯氧乙醇</p> <p>. 聚山梨醇酯20</p>	<p>. 乳化剂</p> <p>. 保湿剂</p> <p>. 保湿剂</p> <p>. 防腐剂</p> <p>. 乳化剂</p>	<p>1.70</p> <p>5.00</p> <p>5.00</p> <p>0.80</p> <p>1.00</p>
<u>C部分:</u>			
<p>. Crodamol™ ISIS</p> <p>. Crodamol™ GTIS</p> <p>. Crodamol™ AB</p> <p>. Cromollient™ DP3A</p> <p>. Crodamol™ SSA</p>	<p>. 异硬脂酸异硬脂酸酯</p> <p>. 三异硬脂精 (triisostearin)</p> <p>. C12-15苯甲酸烷基酯</p> <p>. Di-PPG-3肉豆蔻基醚己二酸酯</p> <p>. 异硬脂酸癸酯(和)异硬脂酸异硬脂酯</p>	<p>. 润肤剂</p> <p>. 润肤剂</p> <p>. 润肤剂</p> <p>. 润肤剂</p> <p>. 润肤剂</p>	<p>3.00</p> <p>2.00</p> <p>1.50</p> <p>1.00</p> <p>1.00</p>

[0368]

[0369]	. 根据本发明的成分	/	. 活化物	3.00
	. Tween™ 60	. 聚山梨醇酯60	. 乳化剂	1.00
	D部分:			
	. H ₂ O	/	/	2.00
	. 氢氧化钠30%	. 氢氧化钠	. pH调节剂	0.20

[0370] 另外一种或多种成分的实例:

[0371] -保湿/舒缓成分,例如:

[0372] Optim Hyal™,由Sederma销售,含有乙酰化葡糖醛酸的低聚糖,具有类似于透明质酸的片段的结构。

[0373] -作用于眼袋和黑眼圈的成分,例如:

[0374] HALOXYL™,由Sederma销售,将2种matrikine,Pal-GHK和Pal-GQPR与N-羟基琥珀酰亚胺和黄酮类化合物chrysine组合。

[0375] EYELISS™,由Sederma销售,组合3种组分:橙皮苷甲基查尔酮(hesperidine methyl chalcone)、二肽缬氨酰色氨酸(VW)和脂肽Pal-GQPR。

[0376] PRODIZIA™,由Sederma销售,包含合欢(Albizia julibrissin)的提取物,其可通过修复和保护皮肤免受糖化的损害,帮助减轻可见的疲劳迹象:黑眼圈、眼袋、暗沉肤色和憔悴(drawn)面部特征。

[0377] 6)模糊(blur)乳剂形式,光漫射

原始材料	INCI名称	作用	%
A部分:			
. Microcare ^(R)	. C30-45烷基二甲硅油	. O/W共乳化剂	2.00
. Silicone W3045			
. Microcare ^(R)	. 十六烷基	. O/W乳化剂	2.00

[0379]

Silicone E9016	PEG/PPG-10/1 二甲 基硅油		
. Microcare^(R)	. 十六烷基二甲硅油	. 乳化稳定剂	5.00
Silicone M1600			
. ArlamolTM HD	. 异十六烷	. 润肤剂	4.00
. Xiameter[®] PMX 200 5cs	. 二甲硅油	. 硅油	2.00
. Covabead Velvet 10	. 聚甲基丙烯酸甲酯	. 聚光聚合物	2.00
. KSG-016F	. 二甲硅油 (和) 二 甲硅油/乙烯基二甲 硅油交联聚合物	. 具有吸油作用 的硅弹性体	12.00
. SH219	. 二氧化硅 (和) 二 氧化钛	. 聚光粉	6.00
. Coviox[®] T70	. DI α生育酚	. 抗氧化剂	0.10
. 根据本发明的成分	/	. 活性物	3.00
<u>B部分:</u>			
. H₂O	/	/	qsp 100
. Sodium Chlorure	. 氯化钠	. 稳定剂	1.00
. 山梨酸钾	. 山梨酸钾	. 防腐剂	0.10
<u>C部分:</u>			
. 甘油	. 甘油	. 保湿剂	5.00
. 苯氧乙醇	. 苯氧乙醇	. 防腐剂	0.80

[0380] 另外一种或多种成分的实例:

[0381] -全球抗衰老成分,例如:

[0382] RENOVATM,由Sederma销售,基于替普瑞酮(teprenone)。[0383] 7) 粘贴(stick)形式,例如在脸部“T”区域的局部效果

原始材料	INCI名称	作用	%
A部分:			
. Crodacol™ C90	. 鲸蜡醇	. 构建剂	24.00
. Syncrowax™ HRC	. 三山嵛精 (Tribehenin)	. 构建剂	7.00
. Span™ 60	. 山梨糖醇硬脂 酸酯	. 乳化稳定剂	2.00
. 根据本发明的成分	/	. 活性物	3.00
B部分:			
. 丁二醇	. 丁二醇	. 保湿剂	qsp 100
. 苯氧乙醇	. 苯氧乙醇	. 防腐剂	0.80
. Crodesta™ F160	. 蔗糖硬脂酸酯	. 乳化剂	3.00

[0385] 另外的成分的实例:

[0386] -防晒成分,例如:

[0387] Solaveil™ CT-300(二氧化钛(和)辛酸/癩酸甘油三酯(和)聚羟基硬脂酸(和)硬脂酸铝(和)氧化铝),由Croda销售。

[0388] -活肤成分,例如:

[0389] Floral Nectar™,由Crodarom销售,Combretum farinosum的花的提取物。

[0390] -抗污染成分,例如:

[0391] CITYSTEM™,由Sederma销售,基于体外获得的欧夏至草的植物细胞,具有高浓度的连翘苷B;用于抵御污染攻击:皮肤更舒缓和更光滑,皮肤颗粒细化,可见的黑头粉刺减少,使皮肤有光泽和纯净。

[0392] 8) 透明油状香膏形式

[0393]

原始材料	INCI名称	作用	%
A部分:			
. Oleocraft™ LP-20	. 聚酰胺8	. 结构油性聚合物	25.00
. Crodamol™ AB	. C12-15烷基苯甲 酸酯	. 轻柔润肤剂	Qsp 100
. Prisorine™ 3515	. 异硬脂醇	. 清洁润肤剂	7.00
. Arlasolve™ DMI PC	. 二甲基异山梨酯	. 润肤剂	4.00
. 戊二醇	. 戊二醇	. 润肤剂	3.00
. Crodamol™ OP	. 棕榈酸乙基己酯	. 润肤剂	10.00
. Arlamol™ HD	. 异十六烷	. 润肤剂	3.00
. DI Alpha Tocophérol		. 抗氧化剂	0.50
. 根据本发明的 成分	/	. 活性物	3.00
B部分:			
. Span™ 120	. 山梨糖异硬脂酸 酯	. 乳化剂	3.00
. Cithrol™ 10GTIS	. PEG-20甘油三异 硬脂酸酯	. 乳化剂	15.00

[0394]	. H ₂ O	/	/	3.00
	<u>C部分:</u>			
	. 苯氧乙醇	. 苯氧乙醇	. 防腐剂	0.40

[0395] 9) 滋养液(tonic)形式

原始材料	INCI名称	作用	%
<u>A部分:</u>			
. H ₂ O	/	/	Qsp 100
. 山梨酸钾	. 山梨酸钾	. 防腐剂	0.10
<u>B部分:</u>			
. Croduret™ 54	. PEG-54氯化蓖麻油	. 表面活性剂	4.50
. Tween™ 60	. 聚山梨醇酯60	. 增溶剂	3.00
. Cromollient™ SCE	. Di-PPG-2 Myteth-10 己二酸酯	. 润肤剂	1.00
. 根据本发明的成分	/	. 活性物	3.00
<u>C部分:</u>			
. 丙二醇	. 丙二醇	. 保湿剂	5.00
. 苯氧乙醇	. 苯氧乙醇	. 防腐剂	0.80

[0397] 另外一种或多种成分的实例:

[0398] -滋养成分,例如:

[0399] CHRONODYN™,由Sederma销售,其是细小裸藻(Euglena gracilis)的生物技术提取物,滋养和增强皮肤,消除疲劳痕迹。

[0400] E) 体内功效测试

[0401] 被测产品: 上面的盖仑性的点D)的乳霜1)。

[0402] 原理: 在研究中总共对31名志愿者进行了混合物相对于安慰剂功效的评估, 以通过以下参数来测量皮肤质量的改善: 重新致密、紧致度、状态表面和焕新 (re-pulping) 效果。

[0403] 几种补充技术已经用于研究不同的参数:

[0404] -用皮肤弹性测试仪执行对粘弹特性的评估;

[0405] -用Translucymeter进行皮肤密度的评估;

[0406] -通过共聚焦激光显微镜对毛孔支持组织的评估; 和

[0407] -通过**Goniolux®**和硅树脂印痕分析执行对表面质地的评估。

[0408] 方案:

[0409] 具体纳入标准

[0410] 研究在平均年龄为47岁 (35-58岁) 的31位女性志愿者的小组进行, 通过存在轻微扩张的毛孔肉眼呈现皮肤致密化的降低。在测试之前三个月和测试期间, 要求她们具有激素一致性。此外, 志愿者们必须观察10天的洗掉 (wash-out) 期, 使用保湿剂并排除任何用力擦洗或面膜类型的美容行为。

[0411] 研究类型、持续时间、应用

[0412] 志愿者们不知道所测试的两种产品的组成, 它们在感官和视觉上都是相同的。将乳霜应用于面部, 每个志愿者在面部的一侧应用根据本发明的乳霜, 在面部的另一侧应用安慰剂乳霜。每天两次按摩应用面霜, 持续8周。

[0413] 研究的概要可以根据下图进行总结

	T0	T4 周	T8 周
	----->		
	质地 (Goniolux®/Prints)	质地 (Goniolux®/Prints)	
[0414]	皮肤弹性测试仪		皮肤弹性测试仪
	Translucymeter		Translucymeter
	激光共聚焦显微镜		激光共聚焦显微镜

[0415] 统计

[0416] 使用学生t检验或 (如果需要) 非参数Wilcoxon检验执行统计学研究。检验在匹配的系列上进行。

[0417] 方法和结果

[0418] 评估脸颊的粘弹特性

[0419] **Cutometer®**MPA580 (Courage&Khazaka) 用于测量志愿者脸颊上的粘弹性参数。该装置测量重复受到吸出的机械应激的皮肤区域 () 的变形以及其恢复能力。该设备提供了皮肤变形随时间变化的图, 如图3所示。在此图中指示了选择的参数Ur/Ue、Ur/Uf和Ur,

分别称为紧致度、弹性和色调,随年龄而变化。在T0和T8周进行了三次独立的采集。

[0420] 结果:

[0421] 表19:脸颊的紧致度、弹性和色调的变化-本发明的混合物和安慰剂的效果。(n=30vol;n=3次测量)

Cutometer®	安慰剂					
	紧致度		弹性		色调	
	Ur/Ue		Ur/Uf		Ur	
	T0	T8s	T0	T8s	T0	T8s
平均+/-标准偏差	0.394 +/-	0.399 +/-	0.275 +/-	0.277 +/-	0.0982 +/-	0.0975 +/-

	0.059	0.071	0.044	0.037	0.0166	0.0176
[0423] %变化 vs. T0		+1.3%		+0.7%		-0.7%
显著性		<i>nsd</i>		<i>nsd</i>		<i>nsd</i>

Cutometer®	根据本发明的乳霜					
	紧致度		弹性		色调	
	Ur/Ue		Ur/Uf		Ur	
	T0	T8s	T0	T8s	T0	T8s
平均+/-标准偏差	0.388 +/-	0.420 +/-	0.269 +/-	0.288 +/-	0.0961 +/-	0.1005 +/-
[0424]	0.069	0.065	0.041	0.038	0.0162	0.0131
%变化 vs. T0		+8.2%		+7.1%		+4.6%
显著性		<i>p<0.05</i>		<i>p<0.05</i>		<i>p<0.05</i>
最大		55%		47%		35%
应答者		77%		73%		77%
显著性 vs. 安慰剂	<i>p<0.05</i>	<i>p<0.05</i>	<i>p<0.05</i>			

[0425] 上表中的结果显示了所研究的三个参数的净增加。

[0426] 因此,这些结果显示了与根据本发明的乳霜的焕新作用有关的脸颊的粘弹性参数的明显改善,紧致度+8.2%;弹性+7.1%和色调+4.6%。与安慰剂相比,这种改善是显著的($p < 0.05$)。这些结果与体外获得的显示环肽激活胶原蛋白I合成并缓和抗基质剂的“串扰”的结果一致。

[0427] 评估脸颊的皮肤密度

[0428] 原理:

[0429] 如上所解释的,皮肤密度作为抗衰老策略的一部分非常重要。使用声音测量(例如超声波)或通过不同类型的光(UV、可见光、IR)对皮肤的质量进行了长时间的无创性评估,其可以在皮肤上和皮肤中进行测量。使用**Translucymer®** TLS 850(Diastron)测量皮肤中的光路径。像许多材料一样,皮肤既不是完全透明的(透射清晰的图像),也不是完全不透明的(没有透射光):它是半透明的。半透明的程度取决于对于进入其中的光,材料的吸收系数和色散。

[0430] **Translucymer®**以窄彩色光束照射皮肤。这些光穿透到皮肤内,在那里它们遇到各层(角质层和表皮,表皮-真皮…之间的交界)和大分子(尤其是代表皮肤质量80%的胶原蛋白纤维)。这些纤维具有大为不同的密度和质量,取决于深度和年龄。光线将或多或少地沿不同方向被吸收或偏转,或者返回到探针(反向散射),后者分析信号并将其转换为光水平。

[0431] 结果:

[0432] 对31名志愿者($n=3$)在T2个月执行测量,这些志愿者已经将根据本发明的乳霜应用于面部的一侧并且安慰剂在对侧。

[0433] 表20:31名志愿者脸上红光减弱的变化

Translucymer®	根据本发明的乳霜	安慰剂
任意单位		
平均+/- 标准偏差	225.2 +/- 12.4	219.9 +/- 14.3
[0434] %变化 vs.安慰剂	+ 2.4%	
显著性	$p < 0.01$	
最大	11.8%	
应答者**	71%	

[0435] **在用根据本发明的乳霜处理过的一侧有差异的人%。

[0436] 可以看出,与接受安慰剂的一侧相比,接受了根据本发明的乳霜两个月的脸的一侧上光的减弱值显著增加了+2.4% ($p < 0.01$)。这些数据表明,用根据本发明的乳霜处理的一侧比另一侧更致密。

[0437] 通过激光共聚焦显微镜的面部毛孔支持组织

[0438] 原理:

[0439] 如上所解释的,支持组织随着年龄的增长而失去密度,这导致皮肤毛孔更加打开的认识。在中间时间(T1个月),对在T0具有清晰可见的毛孔的人(n=23)进行了研究:使用共聚焦激光显微镜(**VivaScope®**3000,Mavig GmbH)制作了皮肤的水平光学切面。

[0440] 该相机可在皮肤的不同深度拍摄照片并允许以完全无痛且无创的方式在皮肤中“游走”至乳头状真皮(表皮附近)。由此产生的光学切面彼此之间仅相隔2.6微米(μm)深。

[0441] 在两个毛孔的真皮水平上拍摄的一组水平照片使提取毛孔的外围区域成为可能。获得由其支持组织包围的垂直通道的图像,该图像允许对支持组织的密度进行分析和定量。

[0442] 结果:

[0443] 在志愿者上拍摄的照片示出了在T0至T2个月根据本发明的乳霜对毛孔开放参数的影响。在这些志愿者中,应用后皮肤的外观有明显变化。

[0444] 表21:在应用根据本发明的乳霜后胶原鞘的强度的变化(n=2次测量,23名志愿者)。

	根据本发明的乳霜		安慰剂	
	T0	T4 周	T0	T4 周
平均	57.8	66.1	62.8	64.3
标准偏差	14.5	18.1	12.2	13.3
%变化 vs. T0		+14.4%		+2.4%
显著性		$p<0.01$		<i>nsd</i>
最大		+50%		
应答者		78%		
显著性 vs. 安慰剂	$p<0.05$			

[0445] 针对安慰剂:参数检验,单侧; $p<0.09$ 双侧。

[0447] 结果表明,仅施用根据本发明的乳霜四周就使得在一个月内在将外周毛孔组织的致密化提高14.4%成为可能,与不显著改善该组织(+2.4%,*nsd*)的安慰剂相比,这十分显著($p<0.05$)。这些结果证实了使用皮肤弹性测试仪和translucometer所获得的结果:证实了与安慰剂相比,根据本发明的乳霜更好地并且显著地使皮肤支持组织重新浆化和重新致密化。在T0两侧之间没有观察到显著差异。

[0448] 通过**Goniolux®**评估质地

[0449] 原理:

[0450] 随着年龄增长,皮肤表面会失去其均匀性,这尤其是因为微粗糙度的增加和毛孔的扩大。质地规则且均匀的年轻皮肤可以更好地反射接收到的光并给皮肤带来缎面效果。

质地均匀的丧失改变了其反射光的方式并可使皮肤变得暗淡无光。根据本发明的乳霜除了具有真皮的丰盈作用外还具有使皮肤重铺表面(resurface)的有益作用。

[0451] 对在皮肤表面光散射的定量可以通过以下进行:1)通过临床观察,这在很大程度上取决于操作者;2)通过提取照片上的亮光成分,该方法与捕获这种光泽的照片的质量密切相关,或3)通过测角计类型的计量光学手段,此方法通过使用**Goniolux®** (Orion Technoloabtm,法国)在此保留。

[0452] **Goniolux®**测量从不同角度反射的光的强度。它的圆柱体以受控方式应用于选定的皮肤区域。它的照明系统发出的光的返回是通过规则分布在半球上的几根光纤收集的。皮肤反射的光分解为镜面反射光(镜面效果)和漫反射光(缎面效果),这是已使用过的参数。装置的计量以任意单位表示并且然后转换为百分比(因此从0到100)。在白种人皮肤上,动态变化很小:对于非常发亮的皮肤为35%,非常缎面效果的皮肤为45%。使用此计量表示差异。

[0453] 结果:

[0454] 表22:在施用根据本发明的乳霜或其安慰剂之后,皮肤的缎面效果方面的变化(n=3次测量,31名志愿者)

[0455]	散射光率 (%)	根据本发明的乳霜		安慰剂	
		T0	T4 周	T0	T4 周
	平均值	40.0	42.2	40.0	40.8
	标准偏差	0.4	0.8	0.3	0.6
	差异		2.2		0.8
[0456]	生理变化		22%		8%
	显著性		<i>p<0.01</i>		<i>p<0.01</i>
	最大		+40%		
	应答者		100%		
	显著性 vs 安慰剂	<i>p<0.01</i>			

[0457] 在应用根据本发明的乳霜一个月之后,观察到与测试开始时相比和与安慰剂相比,在生理学计量上,散射光的水平显著提高了22% ($p<0.01$)。同时,使用安慰剂进行按摩也改善缎面效果方面但更缓和(+8%)。

[0458] 这导致了更像缎面的脸,其中光散射到皮肤的表面并产生更自然柔和的发光。

[0459] 通过印迹分析评估脸颊的皮肤质地

[0460] 原理:

[0461] 使用另一种有力且经过验证的技术来测量质地的变化,该技术完美地补充了以前使用的方法和对照片的观察。在每个时间,使用硅酮聚合物对志愿者的脸颊皮肤进行凹模

(negative molding)。然后通过阴影技术(Visioline, Monaderm)采集,然后使用专用软件进行分析。

[0462] 为了反映皮肤微凹陷网络的质地,选择了各向同性参数。已知年轻的皮肤具有高的表面均质性,各向同性。这种皮肤可以更好地漫射光,因为它具有良好呈现并朝向所有方向的微槽,它还具有较少的表面缺陷并且变差程度较小。保留了28名志愿者的印迹(footprint)。

[0463] 结果:

[0464] 表23:在脸颊上应用根据本发明的乳霜或其安慰剂后,各向同性的变化。(n=28)

	根据本发明的乳霜		安慰剂	
	T0	T4 周	T0	T4 周
平均	31.8	35.0	36.3	35.3
标准偏差	7.1	7.1	7.5	6.9
[0465] %变化 vs. T0		+10%		-2.7%
显著性		$p<0.05$		<i>nsd</i>
最大		+121%		
应答者		71%		
显著性 vs 安慰剂	$p<0.06$			

[0466] 表23的数据指示仅1个月后,脸颊皮肤各向同性在应用根据本发明的乳霜后突出且显著地增加了10% ($p<0.05$ vs T0, $p<0.06$ vs 安慰剂)。相反,安慰剂的应用降低该参数但没有显著性(-2.7%, *nsd*)。用Goniolux®和照片获得的这些结果证明皮肤的质地得到了改善。这尤其与改善下层皮肤的质量(紧致度、色调、弹性),增强周围支持组织对皮肤毛孔的作用以及能量动态有关。

- [0001] 序列表
- [0002] <110> SEDERMA
- [0003] <120> 环肽在美容中的用途
- [0004] <130> CELINO PCT
- [0005] <150> FR1850845
- [0006] <151> 2018-02-01
- [0007] <160> 32
- [0008] <170> PatentIn version 3.5
- [0009] <210> 1
- [0010] <211> 5
- [0011] <212> PRT
- [0012] <213> 人工序列
- [0013] <220>
- [0014] <223> 合成肽
- [0015] <220>
- [0016] <221> MOD_RES
- [0017] <222> (1) .. (1)
- [0018] <223> 通过N末端端上的棕榈酰链酰胺化
- [0019] <400> 1
- [0020] Lys Thr Thr Lys Ser
- [0021] 1 5
- [0022] <210> 2
- [0023] <211> 4
- [0024] <212> PRT
- [0025] <213> 人工序列
- [0026] <220>
- [0027] <223> 合成肽
- [0028] <220>
- [0029] <221> MOD_RES
- [0030] <222> (1) .. (1)
- [0031] <223> 通过N末端端上的棕榈酰链酰胺化
- [0032] <400> 2
- [0033] Gly Gln Pro Arg
- [0034] 1
- [0035] <210> 3
- [0036] <211> 5
- [0037] <212> PRT
- [0038] <213> 人工序列

[0039]	<220>	
[0040]	<223>	合成肽
[0041]	<220>	
[0042]	<221>	MISC_FEATURE
[0043]	<222>	(1) .. (1)
[0044]	<223>	Xaa是1-氨基环己烷羰基
[0045]	<220>	
[0046]	<221>	MISC_FEATURE
[0047]	<222>	(1) .. (5)
[0048]	<223>	环肽
[0049]	<400>	3
[0050]	Xaa	Arg Gly Asp Phe
[0051]	1	5
[0052]	<210>	4
[0053]	<211>	8
[0054]	<212>	PRT
[0055]	<213>	合成肽或亚麻
[0056]	<220>	
[0057]	<221>	MISC_FEATURE
[0058]	<222>	(1) .. (1)
[0059]	<223>	M可以氧化成亚砷或砷
[0060]	<220>	
[0061]	<221>	MISC_FEATURE
[0062]	<222>	(1) .. (8)
[0063]	<223>	环肽
[0064]	<400>	4
[0065]	Met	Leu Val Phe Pro Leu Phe Ile
[0066]	1	5
[0067]	<210>	5
[0068]	<211>	9
[0069]	<212>	PRT
[0070]	<213>	合成肽或亚麻
[0071]	<220>	
[0072]	<221>	MISC_FEATURE
[0073]	<222>	(1) .. (1)
[0074]	<223>	M可以氧化成亚砷或砷
[0075]	<220>	
[0076]	<221>	MISC_FEATURE
[0077]	<222>	(1) .. (9)

[0078] <223> 环肽
[0079] <400> 5
[0080] Met Leu Ile Pro Pro Phe Phe Val Ile
[0081] 1 5
[0082] <210> 6
[0083] <211> 9
[0084] <212> PRT
[0085] <213> 合成肽或亚麻
[0086] <220>
[0087] <221> MISC_FEATURE
[0088] <222> (1) .. (9)
[0089] <223> 环肽
[0090] <400> 6
[0091] Ile Leu Val Pro Pro Phe Phe Leu Ile
[0092] 1 5
[0093] <210> 7
[0094] <211> 8
[0095] <212> PRT
[0096] <213> 合成肽或亚麻
[0097] <220>
[0098] <221> MISC_FEATURE
[0099] <222> (1) .. (1)
[0100] <223> M可以氧化成亚砷或砷
[0101] <220>
[0102] <221> MISC_FEATURE
[0103] <222> (1) .. (8)
[0104] <223> 环肽
[0105] <220>
[0106] <221> MISC_FEATURE
[0107] <222> (3) .. (3)
[0108] <223> M可以氧化成亚砷或砷
[0109] <400> 7
[0110] Met Leu Met Pro Phe Phe Trp Ile
[0111] 1 5
[0112] <210> 8
[0113] <211> 8
[0114] <212> PRT
[0115] <213> 合成肽或亚麻
[0116] <220>

[0117]	<221>	MISC_FEATURE
[0118]	<222>	(1) .. (1)
[0119]	<223>	M可以氧化成亚砷或砷
[0120]	<220>	
[0121]	<221>	MISC_FEATURE
[0122]	<222>	(1) .. (8)
[0123]	<223>	环肽
[0124]	<400>	8
[0125]		Met Leu Leu Pro Phe Phe Trp Ile
[0126]		1 5
[0127]	<210>	9
[0128]	<211>	8
[0129]	<212>	PRT
[0130]	<213>	合成肽或亚麻
[0131]	<220>	
[0132]	<221>	MISC_FEATURE
[0133]	<222>	(1) .. (1)
[0134]	<223>	M可以氧化成亚砷或砷
[0135]	<220>	
[0136]	<221>	MISC_FEATURE
[0137]	<222>	(1) .. (8)
[0138]	<223>	环肽
[0139]	<220>	
[0140]	<221>	MISC_FEATURE
[0141]	<222>	(3) .. (3)
[0142]	<223>	M可以氧化成亚砷或砷
[0143]	<400>	9
[0144]		Met Leu Met Pro Phe Phe Trp Val
[0145]		1 5
[0146]	<210>	10
[0147]	<211>	6
[0148]	<212>	PRT
[0149]	<213>	人工序列
[0150]	<220>	
[0151]	<223>	合成肽
[0152]	<220>	
[0153]	<221>	MOD_RES
[0154]	<222>	(1) .. (1)
[0155]	<223>	通过N末端端上的棕榈酰链酰胺化

[0156] <400> 10
[0157] Val Gly Val Ala Pro Gly
[0158] 1 5
[0159] <210> 11
[0160] <211> 4
[0161] <212> PRT
[0162] <213> 人工序列
[0163] <220>
[0164] <223> 合成肽
[0165] <400> 11
[0166] Arg Ser Arg Lys
[0167] 1
[0168] <210> 12
[0169] <211> 4
[0170] <212> PRT
[0171] <213> 人工序列
[0172] <220>
[0173] <223> 合成肽
[0174] <400> 12
[0175] Gly Gln Pro Arg
[0176] 1
[0177] <210> 13
[0178] <211> 4
[0179] <212> PRT
[0180] <213> 人工序列
[0181] <220>
[0182] <223> 合成肽
[0183] <400> 13
[0184] Lys Thr Phe Lys
[0185] 1
[0186] <210> 14
[0187] <211> 4
[0188] <212> PRT
[0189] <213> 人工序列
[0190] <220>
[0191] <223> 合成肽
[0192] <400> 14
[0193] Lys Thr Ala Lys
[0194] 1

[0195]	<210>	15
[0196]	<211>	4
[0197]	<212>	PRT
[0198]	<213>	人工序列
[0199]	<220>	
[0200]	<223>	合成肽
[0201]	<400>	15
[0202]		Lys Ala Tyr Lys
[0203]		1
[0204]	<210>	16
[0205]	<211>	4
[0206]	<212>	PRT
[0207]	<213>	人工序列
[0208]	<220>	
[0209]	<223>	合成肽
[0210]	<400>	16
[0211]		Lys Phe Tyr Lys
[0212]		1
[0213]	<210>	17
[0214]	<211>	5
[0215]	<212>	PRT
[0216]	<213>	人工序列
[0217]	<220>	
[0218]	<223>	合成肽
[0219]	<400>	17
[0220]		Lys Thr Thr Lys Ser
[0221]		1 5
[0222]	<210>	18
[0223]	<211>	6
[0224]	<212>	PRT
[0225]	<213>	人工序列
[0226]	<220>	
[0227]	<223>	合成肽
[0228]	<400>	18
[0229]		Gly Lys Thr Thr Lys Ser
[0230]		1 5
[0231]	<210>	19
[0232]	<211>	6
[0233]	<212>	PRT

[0234]	<213>	人工序列
[0235]	<220>	
[0236]	<223>	合成肽
[0237]	<400>	19
[0238]	Val Gly Val Ala Pro Gly	
[0239]	1	5
[0240]	<210>	20
[0241]	<211>	4
[0242]	<212>	PRT
[0243]	<213>	人工序列
[0244]	<220>	
[0245]	<223>	合成肽
[0246]	<220>	
[0247]	<221>	MOD_RES
[0248]	<222>	(1) .. (1)
[0249]	<223>	通过N末端端上的棕榈酰链酰胺化
[0250]	<400>	20
[0251]	Lys Thr Phe Lys	
[0252]	1	
[0253]	<210>	21
[0254]	<211>	4
[0255]	<212>	PRT
[0256]	<213>	人工序列
[0257]	<220>	
[0258]	<223>	合成肽
[0259]	<220>	
[0260]	<221>	MOD_RES
[0261]	<222>	(1) .. (1)
[0262]	<223>	通过N末端端上的Elaidoyl链酰胺化
[0263]	<400>	21
[0264]	Lys Thr Phe Lys	
[0265]	1	
[0266]	<210>	22
[0267]	<211>	4
[0268]	<212>	PRT
[0269]	<213>	人工序列
[0270]	<220>	
[0271]	<223>	合成肽
[0272]	<220>	

- [0273] <221> MOD_RES
[0274] <222> (1) .. (1)
[0275] <223> 通过N末端端上的Elaidoyl链酰胺化
[0276] <400> 22
[0277] Lys Thr Ala Lys
[0278] 1
[0279] <210> 23
[0280] <211> 4
[0281] <212> PRT
[0282] <213> 人工序列
[0283] <220>
[0284] <223> 合成肽
[0285] <220>
[0286] <221> MOD_RES
[0287] <222> (1) .. (1)
[0288] <223> 通过N末端端上的Elaidoyl链酰胺化
[0289] <400> 23
[0290] Lys Ala Tyr Lys
[0291] 1
[0292] <210> 24
[0293] <211> 4
[0294] <212> PRT
[0295] <213> 人工序列
[0296] <220>
[0297] <223> 合成肽
[0298] <220>
[0299] <221> MOD_RES
[0300] <222> (1) .. (1)
[0301] <223> 通过N末端端上的Elaidoyl链酰胺化
[0302] <400> 24
[0303] Lys Phe Tyr Lys
[0304] 1
[0305] <210> 25
[0306] <211> 5
[0307] <212> PRT
[0308] <213> 人工序列
[0309] <220>
[0310] <223> 合成肽
[0311] <220>

- [0312] <221> MOD_RES
[0313] <222> (1) .. (1)
[0314] <223> 通过N末端端上的棕榈酰链酰胺化
[0315] <220>
[0316] <221> MISC_FEATURE
[0317] <222> (5) .. (5)
[0318] <223> Xaa是脯氨酸P或亮氨酸L.
[0319] <400> 25
[0320] Tyr Gly Gly Phe Xaa
[0321] 1 5
[0322] <210> 26
[0323] <211> 6
[0324] <212> PRT
[0325] <213> 人工序列
[0326] <220>
[0327] <223> 合成肽
[0328] <220>
[0329] <221> MOD_RES
[0330] <222> (1) .. (1)
[0331] <223> 通过N末端端上的棕榈酰链酰胺化
[0332] <400> 26
[0333] Gly Lys Thr Thr Lys Ser
[0334] 1 5
[0335] <210> 27
[0336] <211> 6
[0337] <212> PRT
[0338] <213> 人工序列
[0339] <220>
[0340] <223> 合成肽
[0341] <220>
[0342] <221> MOD_RES
[0343] <222> (1) .. (1)
[0344] <223> 通过N末端端上的棕榈酰链酰胺化
[0345] <220>
[0346] <221> MISC_FEATURE
[0347] <222> (6) .. (6)
[0348] <223> Xaa是Trp, Phe, Tyr, Tic, 7-羟基-Tic或Tpi
[0349] <400> 27
[0350] His Leu Asp Ile Ile Xaa

[0351] 1 5
 [0352] <210> 28
 [0353] <211> 6
 [0354] <212> PRT
 [0355] <213> 人工序列
 [0356] <220>
 [0357] <223> 合成肽
 [0358] <220>
 [0359] <221> MOD_RES
 [0360] <222> (1) .. (1)
 [0361] <223> 乙酰化
 [0362] <220>
 [0363] <221> MOD_RES
 [0364] <222> (6) .. (6)
 [0365] <223> 酰胺化
 [0366] <400> 28
 [0367] Glu Glu Met Gln Arg Arg
 [0368] 1 5
 [0369] <210> 29
 [0370] <211> 5
 [0371] <212> PRT
 [0372] <213> 人工序列
 [0373] <220>
 [0374] <223> 合成肽
 [0375] <400> 29
 [0376] Tyr Ala Gly Phe Leu
 [0377] 1 5
 [0378] <210> 30
 [0379] <211> 4
 [0380] <212> PRT
 [0381] <213> 人工序列
 [0382] <220>
 [0383] <223> 合成肽
 [0384] <220>
 [0385] <221> MISC_FEATURE
 [0386] <222> (1) .. (1)
 [0387] <223> Xaa是beta-丙氨酸
 [0388] <220>
 [0389] <221> MOD_RES

[0390]	<222>	(1) .. (1)
[0391]	<223>	乙酰化
[0392]	<400>	30
[0393]	Xaa His Ser His	
[0394]	1	
[0395]	<210>	31
[0396]	<211>	6
[0397]	<212>	PRT
[0398]	<213>	人工序列
[0399]	<220>	
[0400]	<223>	合成肽
[0401]	<400>	31
[0402]	Ser Ile Lys Val Ala Val	
[0403]	1	5
[0404]	<210>	32
[0405]	<211>	6
[0406]	<212>	PRT
[0407]	<213>	人工序列
[0408]	<220>	
[0409]	<223>	合成肽
[0410]	<400>	32
[0411]	Gly Pro Gln Gly Pro Gln	
[0412]	1	5

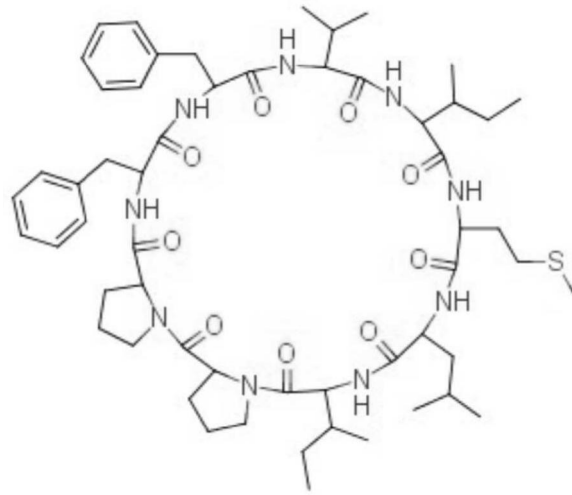
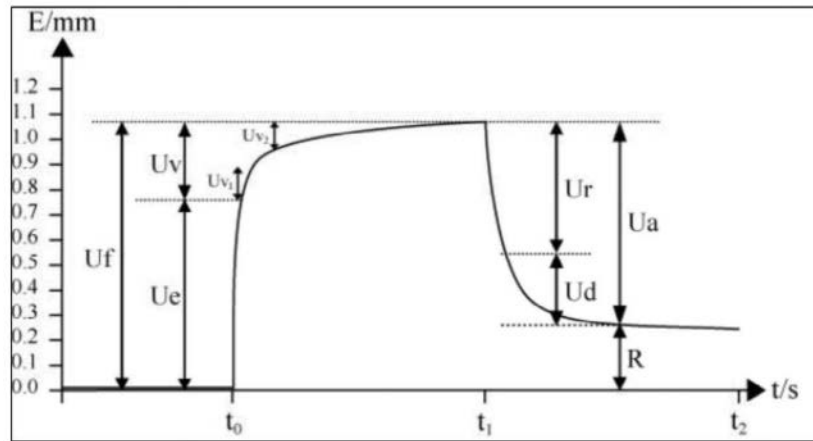


图1



作为时间的函数的皮肤变形

图3

SEQ ID	CAS 编号	化学式	分子量	命名	重量%
NO: 4	/	C ₅₁ H ₇₆ N ₈ O ₈ S	961.26	[1-8-NαC]-linusorb B1	22%
	222527-67-5	C ₅₁ H ₇₆ N ₈ O ₈ S	977.26	[1-8-NαC] ₁ [1-(Rs, Ss)-MetO]-linusorb B1	
NO: 5	193139-41-2	C ₅₆ H ₈₃ N ₉ O ₉ S	1058.37	[1-9-NαC]-linusorb B2	21%
	222527-65-3	C ₅₆ H ₈₃ N ₉ O ₁₀ S	1074.37	[1-9-NαC] ₁ [1-(Rs, Ss)-MetO]-linusorb B2	
NO: 6	33302-55-5	C ₅₇ H ₈₅ N ₉ O ₉	1040.34	[1-9-NαC]-linusorb B3	23%
NO: 7	/	C ₅₆ H ₇₅ N ₉ O ₈ S ₂	1066.38	[1-8-NαC]-linusorb A1	35%
	351417-17-9	C ₅₆ H ₇₅ N ₉ O ₉ S ₂	1082.38	[1-8-NαC] ₁ [1-(Rs, Ss)-MetO]-linusorb A1	
	351417-17-9	C ₅₆ H ₇₅ N ₉ O ₉ S ₂	1082.38	[1-8-NαC] ₁ [3-(Rs, Ss)-MetO]-linusorb A1	
	351417-16-8	C ₅₆ H ₇₅ N ₉ O ₁₀ S ₂	1098.38	[1-8-NαC] ₁ [1,3-(Rs, Ss)-MetO]-linusorb A1	
NO: 8	/	C ₅₇ H ₇₇ N ₉ O ₈ S	1048.34	[1-8-NαC]-linusorb A2	35%
	222527-66-4	C ₅₇ H ₇₇ N ₉ O ₉ S	1064.34	[1-8-NαC] ₁ [1-(Rs, Ss)-MetO]-linusorb A2	
NO: 9	/	C ₅₅ H ₇₃ N ₉ O ₈ S ₂	1052.35	[1-8-NαC]-linusorb A3	35%
	351417-18-0	C ₅₅ H ₇₃ N ₉ O ₉ S ₂	1068.35	[1-8-NαC] ₁ [1-(Rs, Ss)-MetO]-linusorb A3	
	351417-18-0	C ₅₅ H ₇₃ N ₉ O ₉ S ₂	1068.35	[1-8-NαC] ₁ [3-(Rs, Ss)-MetO]-linusorb A3	
	351417-15-7	C ₅₅ H ₇₃ N ₉ O ₁₀ S ₂	1084.35	[1-8-NαC] ₁ [1,3-(Rs, Ss)-MetO]-linusorb A3	

图2