



(10) 授权公告号 CN 110022850 B

(45) 授权公告日 2022.10.04

(21) 申请号 201780073558.4

(22) 申请日 2017.11.24

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 110022850 A

(43) 申请公布日 2019.07.16

(30) 优先权数据  
1661644 2016.11.29 FR

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2019.05.28

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/EP2017/080404 2017.11.24

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02018/099830 EN 2018.06.07

(73) 专利权人 莱雅公司  
地址 法国巴黎

(72) 发明人 S.埃洛 I.博桑 B.伦诺

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
72001  
专利代理师 张慧 黄念

(51) Int.Cl.  
A61K 8/60 (2006.01)  
A61Q 19/08 (2006.01)  
A61K 8/9728 (2006.01)

(56) 对比文件  
CN 104856928 A, 2015.08.26  
FR 2946253 A1, 2010.12.10  
WO 2016007461 A1, 2016.01.14  
US 2014045777 A1, 2014.02.13  
审查员 葛瀚麟

权利要求书2页 说明书14页

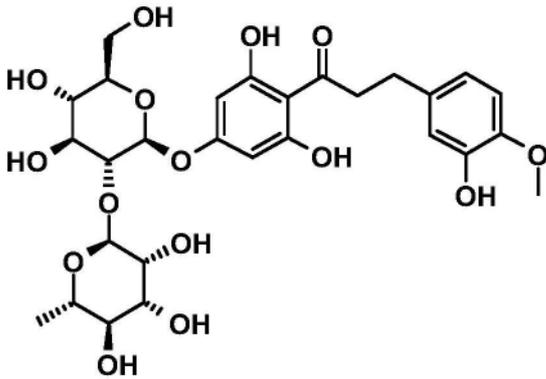
(54) 发明名称

包含松露提取物和新橙皮苷二氢查耳酮的组合物

(57) 摘要

本申请涉及用于局部施用的组合物、尤其是化妆品和/或皮肤病学组合物,其包含含水的、含水-含醇的或含水-含二醇的松露提取物与新橙皮苷二氢查耳酮(新橙皮苷DHC)的组合。本发明还涉及所述组合物的化妆用途,并且特别是用于护理、保健、保护和/或化妆身体或面部的皮肤的化妆用途,或用于护理头发的化妆用途,优选用于护理身体或面部的皮肤的化妆用途。

1. 一种用于局部施用的化妆品和/或皮肤病学组合物,其包含至少一种含水的松露提取物和具有下式的新橙皮苷二氢查耳酮:



其中所述新橙皮苷二氢查耳酮以如下活性材料量存在,所述活性材料量相对于所述组合物的总重量在按重量计0.01%至10%的范围内;

其中所述松露选自白松露和黑松露,及其混合物;

其中所述松露提取物以如下活性材料量存在,所述活性材料量相对于所述组合物的总重量在按重量计0.0001%至1%的范围内;

其中新橙皮苷二氢查耳酮与松露提取物的重量比是在10/1与1/100之间。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述新橙皮苷二氢查耳酮以如下活性材料量存在,所述活性材料量相对于所述组合物的总重量按重量计0.01%至0.2%的范围内。

3. 根据权利要求1或2所述的组合物,其中所述松露提取物是含水且含醇的。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的组合物,其中所述松露提取物是含水且含二醇的。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的组合物,其中所述松露提取物通过微波辅助提取,提取溶剂是水;通过蒸汽夹带;或通过用水/丙三醇混合物提取来获得。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的组合物,其中所述松露提取物以如下活性材料量存在,所述活性材料量相对于所述组合物的总重量在按重量计0.0001%至0.1%的范围内。

7. 根据权利要求1至5中任一项所述的组合物,其中所述松露提取物以如下活性材料量存在,所述活性材料量相对于所述组合物的总重量在按重量计0.0001%至0.01%的范围内。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的组合物,其中新橙皮苷二氢查耳酮与松露提取物的重量比是在1/1与1/10之间。

9. 根据权利要求1至7中任一项所述的组合物,其中新橙皮苷二氢查耳酮与松露提取物的重量比是在1/1与1/5之间。

10. 一种用于护理角蛋白材料的非治疗性化妆处理方法,所述方法包括如权利要求1至9中任一项所定义的组合物局部施用于这些角蛋白材料。

11. 根据权利要求10所述的方法,其用于对抗表皮的时间生物学老化和/或光诱导老化的迹象。

12. 根据权利要求10和11中任一项所述的方法,其用于增加皮肤的柔软度和/或皮肤的光泽度。

13. 至少一种如权利要求1至9中任一项所定义的组合物用于制备用于护理和/或化妆身体或面部的皮肤或用于护理头发的化妆品的用途。

14. 根据权利要求13所述的用途,其用于对抗表皮的时间生物学老化和/或光诱导老化的迹象。

15. 根据权利要求13和14中任一项所述的用途,其用于增加皮肤的柔软度和/或皮肤的光泽度。

## 包含松露提取物和新橙皮苷二氢查耳酮的组合物

[0001] 本申请涉及用于局部施用的组合物、尤其是化妆品和/或皮肤病学组合物,其包含含水的、含水-含醇的或含水-含二醇的松露提取物与新橙皮苷二氢查耳酮(新橙皮苷DHC)的组合。

[0002] 本发明还涉及所述组合物的化妆用途,并且特别是用于护理、保健、保护和/或化妆身体或面部的皮肤的化妆用途,或用于护理头发的化妆用途,优选用于护理身体或面部的皮肤的化妆用途。

[0003] 本发明涉及皮肤上的老化和与其相关迹象的领域。本发明特别涉及调节表皮细胞的增殖与分化之间的平衡。

[0004] 女性和男性目前倾向于希望尽可能久地显得年轻并且因此寻求缓和皮肤老化迹象,这些老化迹象尤其反映在皱纹和细纹,表皮变薄和/或松弛和干枯的皮肤外观上。在这方面,广告和时尚行业提及用于尽可能久地保持有光泽和无皱纹皮肤、年轻皮肤迹象的产品,因为外表对灵魂和/或精神面貌具有影响,所以更是如此。

[0005] 皮肤构成身体与其周围环境之间的物理屏障。它由两种组织构成:表皮和真皮。

[0006] 真皮为表皮提供固体支撑。它也是表皮的营养要素。它主要由成纤维细胞和细胞外基质构成,该细胞外基质本身主要由胶原、弹性蛋白和被称为基质的物质构成,这些组分由成纤维细胞合成。其中还发现了白细胞、肥大细胞或另外的组织巨噬细胞。它还含有血管和神经纤维。

[0007] 表皮是平均厚度为100 $\mu$ m的脱落的多层上皮,并且常规地被分为:构成表皮生发层的角质化细胞的基底层、由位于生发细胞上的若干多面体细胞层构成的棘层、由含不同细胞质内容物的扁平细胞构成的粒层、透明角质颗粒、以及最后被称作角质层(或角化层)的上层(由在其分化末期的角质化细胞(被称作角质层细胞)构成)。这些是由角质化细胞衍生的木乃伊化的无核细胞。这些角质层细胞的堆叠构成了尤其负责表皮的屏障功能的角化层,即它构成抵御外部攻击,尤其是化学、机械或感染性攻击的屏障,并且它还使得可以保护身体免于失水。

[0008] 表皮分化遵循连续和定向成熟的过程,其中基底角质化细胞在迁移时转化,从而导致角质层细胞(完全角质化的死细胞)的形成。这种分化是完美协调现象的结果,其将导致表皮的厚度保持恒定,并且因此确保表皮的稳态。这通过调节进入分化过程的细胞数量和脱落细胞数量进行。在正常脱落过程中,只有最表面的角质层细胞从表皮表面脱落。

[0009] 角蛋白是由上皮细胞产生的呈结构上良好组织的细丝形式的不溶性蛋白质。这些蛋白质是分化的主要标志物,因为在整个表皮分化过程中,角质化细胞将或多或少地表达各种类型的角蛋白。

[0010] 与角蛋白相关的其他蛋白质在皮肤中起着非常重要的作用。丝聚合蛋白(Filaggrin或filagrin)(存在于透明角质颗粒中的蛋白质)在表皮分化的最后阶段产生。它通过使I型和II型角蛋白能够排列成圈状而尤其参与角质层的成熟过程。因此,该蛋白质使得能够形成表面角质层细胞的细胞质基质,该细胞质基质尤其赋予了皮肤其正常的厚度,其光滑的外观和其反光特性。此外,通过其在角质层细胞内的降解,丝聚合蛋白提供具

有高渗透力的水溶性物质(天然保湿因子或NMF),这些物质使得能够保持皮肤角质层的良好水合并因此避免“干燥皮肤”的感觉。因此,丝聚合蛋白使得能够保持表皮的屏障功能,并且使得可以避免皮肤干燥。

[0011] 在时间生物学老化过程中,表皮的厚度减小,角质化细胞的成熟不完全,并且角质化不再导致产生平坦且均匀的角质层。还已知延长和/或重复暴露于太阳在表皮上产生非常相似的结果。这是光诱导的老化。还已知在更年期,皮肤老化加速,表皮的厚度减小,女性抱怨她们的皮肤变紧,并且它呈现“干性皮肤”的外观,或甚至出现干燥症外观。

[0012] 令人惊讶的是,本发明人已经证明,将松露提取物和适当选择的二氢查耳酮组合显著增加角质化细胞中的丝聚合蛋白表达。由于丝聚合蛋白是角质化细胞分化的标志物,该组合具有刺激这些细胞分化并因此刺激角质层成熟的作用。因此,它使皮肤能够保持或恢复正常的厚度,还具有光滑的外观,也就是说相比于其使用前没有或具有更少的皱纹和细纹,并且具有更有光泽、更少暗沉的肤色。

[0013] 此外,由于丝聚合蛋白通过增加该蛋白质在角质化细胞中的表达来参与皮肤水合过程,所以松露提取物和适当选择的二氢查耳酮的组合使皮肤能够充分发挥其屏障功能,同时尤其避免其干燥。因此,它使得可以重建或保持皮肤的良好水合。

[0014] 因此,松露提取物和适当选择的二氢查耳酮的组合证明特别有利于对抗皮肤老化迹象的出现和对抗皮肤干燥,无论这是否与其老化有关。

[0015] 松露由于其极其丰富的芳香(赋予它们极具特色的香味和味道)自古以来就受到了美食家特别的青睐。

[0016] 最近,松露已经在化妆品中得到应用。尤其已知使用松露提取物用于抗老化应用。例如,在专利申请WO 2016/007461中,松露被描述为用于减少可能对细胞具有有害作用的反应性氧物种的产生,用于增加三磷酸腺苷的产生和用于增加外部应激(例如暴露于UV辐射)后的细胞活力的试剂。在专利申请EP2599492中,其被描述为用于促进脱氢表雄酮(DHEA)产生的试剂,脱氢表雄酮是尤其在皮肤老化过程中起作用的激素。

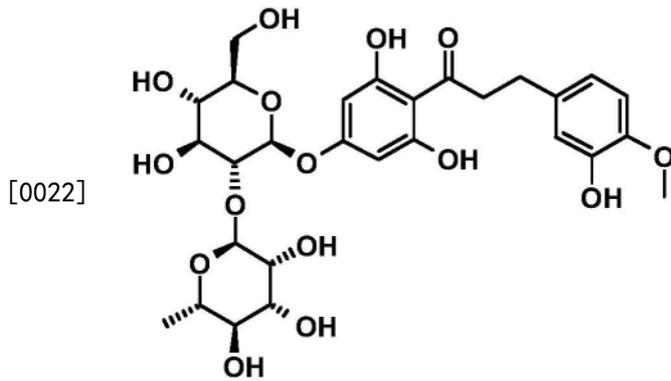
[0017] 此外,松露提取物因其抗炎特性而闻名,该特性使得它们能够用于旨在用于敏感皮肤的舒缓产品和用作皮脂生成促进剂以补偿非常干燥的皮肤的需要。

[0018] 新橙皮苷及其衍生物因其抗氧化作用而闻名。新橙皮苷二氢查耳酮尤其在专利申请FR 2 946 253中进行了描述,其中它与维生素C(也具有抗氧化特性的化合物)组合以对抗与细胞中反应性氧物种形成有关的老化。

[0019] 在本发明的上下文内,已经在至少一种含水的、含水-含醇的或含水-含二醇的松露提取物和新橙皮苷二氢查耳酮的组合中观察到对角质化细胞中的丝聚合蛋白表达的协同作用,并因此对皮肤老化迹象和皮肤干燥(无论是否与其老化有关)减少的协同作用。

[0020] 在本发明的含义内,该组合所证明的作用被称为协同作用,只要证明它大于通过简单地将其每种成分的各自作用加在一起所预期的作用。

[0021] 因此,本发明的主题是用于局部施用的组合物,其包含至少一种含水的、含水-含醇的或含水-含二醇的松露提取物和具有下式的新橙皮苷二氢查耳酮:



[0023] 本发明的另一主题是用于护理角蛋白材料如皮肤的非治疗性化妆方法,所述方法包括向这些角蛋白材料局部施用至少一种含水的、含水-含醇的或含水-含二醇的松露提取物和新橙皮苷二氢查耳酮,或包含该组合的组合物。

[0024] 本发明的另一主题是所述组合物的化妆用途,并且特别是用于护理、保护和/或化妆身体或面部的皮肤的化妆用途,或用于护理头发的化妆用途,优选用于护理身体或面部的皮肤的化妆用途。

[0025] 术语“护理(care或caring for)”旨在意指能够产生美学效果然而不会预防或纠正身体皮肤的病理性功能障碍的非治疗性护理。

[0026] 在下文中,表达“至少一个/种”等同于“一个/种或多个/种”,并且除非另有说明,否则值范围的界限值包括在该范围内。

[0027] 松露提取物

[0028] 松露是给予外生菌根子囊菌纲真菌的可食用子实体的常用名称,其采取大体上球状的形式。该真菌可能产生若干种松露。

[0029] 松露是地下(地下生)真菌结果实的结果。这种子实体(称为子囊果)由肉(产孢体)和光滑或有疣的外皮(包被)构成。松露起源于菌丝(真菌的营养部分,由细丝构成),其与营养树的根部相关联地生存,所述营养树可以是例如橡树、山毛榉、榛树等,菌丝与所述营养树形成共生(外生菌根)。它对树木周围的植被有抗菌作用。

[0030] 这种关联借助于菌根(由基于较高叶绿素的植物和真菌菌丝的关联产生的混合器官)产生。当这种关联产生自接种时,参考菌根化和受控的菌根化。

[0031] 新的松露将源自菌根,且将耗费数月来生长。成熟期根据松露的种类而变化。

[0032] 可以在本发明的上下文中使用的一种或多种松露优选地是盘菌(Pezizales)目块菌(Tuberaceae)科块菌(Tuber)属的松露。存在其超过一百的种类。在后者中,尤其可以提及黑(佩里戈尔(Périgord))松露(黑孢块菌(Tuber melanosporum))、白(皮埃蒙特(Piedmont))松露(白块菌(Tuber magnatum))、白(夏季)松露(夏块菌(Tuber aestivum))、冬季松露(冬块菌(Tuber Brumale))、bianchetto松露(波氏块菌(Tuber borchii)),或者中国松露(中华块菌(Tuber sinensis)和印度块菌(Tuber indicum))。

[0033] 根据一个具体实施例,在本发明的上下文中使用的一种或多种松露选自白松露和黑松露。根据优选的实施例,在本发明的上下文中使用的一种或多种松露是黑(佩里戈尔)松露(黑孢块菌)、白(夏季)松露(夏块菌)、或两者的混合物。

[0034] 在本发明的上下文中,一种或多种松露提取物尤其可以通过使用选自从现有技术中熟知的提取技术的提取技术从提取溶剂中获得。在本发明的含义内,提取旨在意指使得

可以从含有化学物种的天然物质中获得该化学物种的方法。在传统的提取技术中,尤其可以提及过滤、压榨、煎煮、吸香、渗滤、泡制、浸渍、蒸汽夹带或水蒸馏、索氏提取、间歇搅拌提取、超声辅助提取、微波辅助提取、加速溶剂提取、亚临界或超临界流体提取。

[0035] 通常,提取溶剂选自水、水溶性或水混溶性溶剂(亲水性溶剂)、及其混合物。

[0036] 在亲水性溶剂中,尤其可以提及具有1至8个碳原子的基本上直链或支链的低级一元醇,例如乙醇、丙醇、丁醇、异丙醇或异丁醇;多元醇,如丙二醇、异戊二烯二醇、丁二醇、丙二醇、丙三醇、山梨糖醇,聚乙二醇及其衍生物;以及其混合物。

[0037] 当提取溶剂是水时,松露提取物被认为是含水的。

[0038] 当提取溶剂是具有1至8个碳原子的基本上直链或支链的低级一元醇时,松露提取物被认为是含醇的。

[0039] 当提取溶剂是多元醇时,松露提取物被认为是含二醇的。

[0040] 当提取溶剂是水和一种或多种具有1至8个碳原子的基本上直链或支链的低级一元醇的混合物时,提取物被认为是含水-含醇的。

[0041] 当提取溶剂是水和一种或多种多元醇的混合物时,提取物被认为是含水-含二醇的。

[0042] 在本发明的上下文中,一种或多种松露提取物从包含水的提取溶剂获得。于是,该一种或多种松露提取物是含水的,含水-含醇的或含水-含二醇的。优选地,该一种或多种松露提取物是含水的或含水-含二醇的。

[0043] 根据具体实施例,一种或多种松露提取物通过微波辅助提取(提取溶剂是水),通过蒸汽夹带,或通过用水/丙三醇混合物提取来获得。

[0044] 根据第一实施例,松露提取物通过微波辅助提取获得,提取溶剂是水。根据优选的方式,在过滤步骤之后,将丙二醇/水混合物加入到以这种方式获得的含水提取物中。甚至更优选的是,这是白(夏季)松露提取物(夏块菌)。举例来说,可以提及由Crodarom公司销售的产品白松露提取物PG,其是通过微波辅助提取获得的溶解在丙二醇/水混合物中的含水提取物,因此该产品包含在丙二醇/水(75.50/22.96)混合物中的按重量计1.53%的白(夏季)松露(夏块菌)活性材料。

[0045] 根据第二实施例,松露提取物通过蒸汽夹带获得。这优选是黑(佩里戈尔)松露(黑孢块菌)提取物。举例来说,可以提及由素莱碧雅公司(Solabia)销售的黑松露产品 **Végébios®NAT**,其是含有在水中的按重量计0.5%的黑(佩里戈尔)松露(黑孢块菌)活性材料的含水提取物。

[0046] 根据第三实施例,松露提取物通过用水/丙三醇混合物提取而获得。这优选是黑(佩里戈尔)松露(黑孢块菌)的提取物。举例来说,可以提及由素莱碧雅公司(Solabia)销售的黑松露产品 **Glycerolat®HG**,其是包含在丙三醇/水(50/48.8)混合物中的按重量计0.5%的黑(佩里戈尔)松露(黑孢块菌)活性材料的提取物。

[0047] 根据本发明的具体实施例,一种或多种松露提取物以如下原料量存在于组合物中,该原料量相对于该组合物的总重量在按重量计0.001%至5%、优选地按重量计0.01%至1%、并且甚至更优选地按重量计0.01%至0.5%的范围内。

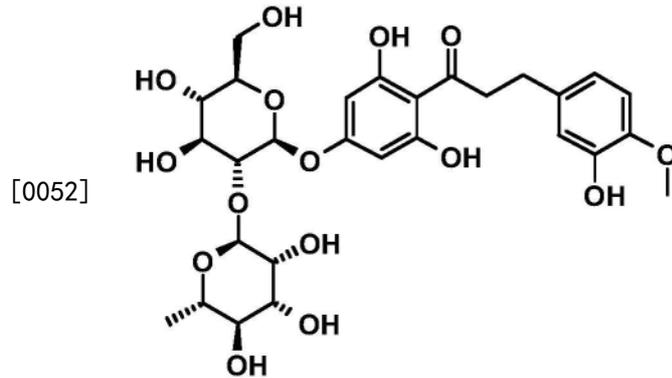
[0048] 根据本发明的具体实施例,一种或多种松露提取物以如下活性材料量存在于组合物中,该活性材料量相对于该组合物的总重量在按重量计 $1.10^{-5}$ %至1%、优选地按重量计

1.10<sup>-4</sup>%至0.1%、并且甚至更优选地按重量计1.10<sup>-4</sup>%至0.01%的范围内。

[0049] 新橙皮苷二氢查耳酮

[0050] 新橙皮苷二氢查耳酮(DHC)是天然氧多酚,在若干种自由基物种的极广谱范围内具有大的抗氧化能力,能够作用于三种细胞靶标:膜、核和细胞质。

[0051] 新橙皮苷二氢查耳酮(DHC)是二氢查耳酮家族的一部分,二氢查耳酮家族是类黄酮类(在植物中几乎普遍的色素)的一部分。新橙皮苷DHC是糖基化的类黄酮,其具有以下结构:



[0053] 它还以其以下IUPAC名称已知:1-(4-((2-O-[6-脱氧-α-L-吡喃甘露糖基]-β-D-吡喃葡萄糖基)氧基)-2,6-二羟基苯基)-3-[3-羟基-4-甲氧基苯基]-1-丙酮。

[0054] 新橙皮苷DHC(CAS号20702-77-6)尤其可以从新橙皮苷或从柚皮苷获得,所述新橙皮苷可以从酸橙(bitter orange或*Citrus aurantium*)提取,所述柚皮苷从葡萄柚(grapefruit或*Citrus paradisi*)获得。由提取的新橙皮苷合成涉及在碱性条件下在催化剂存在下氢化。由柚皮苷的合成基于其转化得到根皮乙酰苯-4'-β-新橘皮糖苷,其可与异香草醛(3-羟基-4-甲氧基苯甲醛)缩合产生新橙皮苷(参见以下参考文献: Borrego, F. *Sweeteners* [甜味剂] (第三版), 2007, 67-77和 Borrego, F; Montijano, H. *Food Science and Technology* [食品科学与技术], 2001, 112 (*Alternatives Sweeteners* [替代甜味剂]), 87-104)。

[0055] 新橙皮苷二氢查耳酮尤其可从Ferrer (Zoster)以商业参考新橙皮苷DC获得。

[0056] 新橙皮苷二氢查耳酮可以以水合物形式存在。

[0057] 根据具体实施例,新橙皮苷二氢查耳酮以如下活性材料量存在于根据本发明的组合中,该活性材料量相对于该组合物的总重量在按重量计0.01%至10%、优选地按重量计0.01%至1%、并且甚至更优选地按重量计0.01%至0.2%的范围内。

[0058] 根据本发明的具体实施例,新橙皮苷二氢查耳酮与松露提取物的重量比是在10/1与1/100之间,优选地在1/1与1/10之间,并且甚至更优选地在1/1与1/5之间。

[0059] “老化的皮肤迹象”或“皮肤老化的迹象”旨在意指由于老化(无论是时间生物学和/或光诱导的)的皮肤外观的任何改变,例如像皱纹和细纹、干枯性皮肤、弛缓性皮肤、松弛性皮肤、变薄的皮肤、干性皮肤、缺乏光泽的暗沉皮肤、肤色和皮肤表面的不均匀性。时间生物学或按时间顺序老化(也称为慢性老化)的迹象对应于由于个体的内源性老化导致的皮肤内部退化。光诱导老化(或光老化)的迹象对应于暴露于紫外线辐射后的皮肤内部退化。

[0060] 出于本发明的目的,“皮肤”旨在表示整个身体外层,并且尤其是皮肤、黏膜和头

皮。

[0061] 通过使用根据本发明的组合发生皮肤老化迹象的减少和/或其外观的延缓,特别是由于表皮细胞分化的增加或改善和/或尤其是表皮角质化细胞中丝聚合蛋白表达的增加或刺激。

[0062] 优选地,根据本发明使用的组合物是化妆品组合物,即它们旨在改善个体的美学外观。

[0063] 根据本发明的用途尤其对于对抗表皮的时间生物学老化和/或光诱导老化迹象、特别是美学迹象有效。通过本发明,将优选地以对抗皮肤的时间生物学老化迹象为目标。

[0064] 因此,本发明对任何人都有效,无论其年龄如何。当对抗时间生物学老化迹象时,优选靶向的个体将是超过30岁、优选超过40岁的个体。

[0065] 皮肤老化迹象优选地选自皮肤的皱纹和细纹出现和/或弱化和/或松弛和/或干枯和/或变薄和/或干燥和/或暗沉和/或无光泽外观和/或肤色和/或不均匀表面。

[0066] 通过本发明,因此获得具有更年轻的外观和更好的水合的皮肤。

[0067] 根据本发明的组合物,即旨在用于实施本发明的组合物,可以是根据设想的应用的化妆品或皮肤病学组合物,并且因此包含生理学上可接受的介质。

[0068] 出于本发明的目的,“生理学上可接受的介质”旨在意指适用于局部给予组合物并且与所有角蛋白材料相容的介质,所述角蛋白材料例如皮肤、头皮、指甲、黏膜、眼睛和角蛋白纤维如头发或睫毛,或任何其他身体皮肤区域。

[0069] 生理学上可接受的介质可以是皮肤病学上或化妆上可接受的介质;它优选是化妆上可接受的介质,即没有任何令人不愉快的外观或气味,并且其与局部给予途径完全相容。

[0070] 在本发明情况下,该组合物旨在局部给予,即通过施用于所考虑的角蛋白材料的表面,并且更特别是所考虑的皮肤表面。

[0071] 在本发明上下文中能够使用的化妆品或皮肤病学组合物通常包含生理学上可接受的介质、优选化妆上可接受的介质。

[0072] 根据本发明的组合物可以是呈常规用于局部施用的所有盖仑制剂形式,并且尤其是呈含水的或含水-含醇的溶液形式,水包油(O/W)、油包水(W/O)或三重(三重:W/O/W或O/W/O)乳液形式,含水凝胶形式或使用小球的脂肪相在水相中的分散体形式,这些小球可能是离子型 and/或非离子型脂质囊泡(脂质体、泡囊或油质体)。这些组合物根据通常方法制备。

[0073] 根据本发明的组合物可以包含至少一个水相。

[0074] 该水相含有水和任选地其他水溶性或水混溶性有机溶剂。

[0075] 适用于本发明的水相可包含例如选自天然泉水的水,诸如来自理肤泉(La Roche-Posay)的水、来自维特尔(Vittel)的水或来自维希(Vichy)的水或花露水。

[0076] 水相可包含至少一种亲水性溶剂,例如像,具有1至8个碳原子的基本上直链或支链的低级一元醇,例如乙醇、丙醇、丁醇、异丙醇或异丁醇;多元醇,例如丙二醇、异戊二烯二醇、丁二醇、丙三醇、山梨糖醇、聚乙二醇及其衍生物;以及其混合物。

[0077] 根据组合物的盖仑制剂形式,水相的量的范围可以是相对于该组合物的总重量按重量计0.1%至99%、优选地按重量计0.5%至98%、还更好地按重量计30%至95%并且甚至还更好地按重量计40%至95%。

[0078] 根据具体实施例,根据本发明的组合物包含水相。根据优选实施例,根据本发明的组合物是含水的或含水-含醇的溶液。

[0079] 根据本发明的组合物也可以是呈无水形式,例如像呈油状物的形式。“无水组合物”旨在意指含有按重量计小于1%的水、或甚至小于0.5%的水、并且尤其是不含水的组合物,该水不是在制备该组合物的过程中加入的而是对应于由混合的成分提供的残留水。

[0080] 有利地,根据本发明的组合物呈凝胶、乳液、粉末或糊剂的形式。

[0081] 另外,根据本发明的组合物可以大体上是流体并且可以具有白色或着色的乳膏、软膏、乳剂、洗液、精华液、糊剂、发泡凝胶、护理产品、滋补剂或泡沫的外观。其可以任选地以气溶胶形式被施用到皮肤上。其还可以呈固体形式,并且例如,呈棒状物的形式。

[0082] 当根据本发明使用的组合物包含油相时,其优选含有至少一种油状物。它还可能含有其他脂肪物质。

[0083] 作为可用于本发明组合物的油状物,可提及例如:

[0084] -动物来源的基于烃的油状物,例如全氢鲨烯;

[0085] -植物来源的基于烃的油状物,例如包含4至10个碳原子的液体脂肪酸甘油三酯,例如庚酸或辛酸甘油三酯,或者,例如葵花油、玉米油、大豆油、髓油(marrow oil)、葡萄籽油、芝麻油、榛果油、杏仁油、澳洲坚果油、阿拉拉油、葵花油、蓖麻油、鳄梨油、辛酸/癸酸甘油三酯(例如由Stéarineries Dubois公司出售的那些或者由沙索公司(Sasol)以名称Miglyol 810N和Miglyol 818出售的那些,以及由科瑞莱油脂公司(Cremer Oleo)以名称Miglyol 812N出售的那些)、霍霍巴油和乳木果油;

[0086] -合成酯和醚,尤其是脂肪酸的合成酯和醚,例如具有式 $R'COOR^2$ 和 $R'OR^2$ 的油,其中 $R'$ 表示包含8至29个碳原子的脂肪酸残基, $R^2$ 表示含有3至30个碳原子的支链或非支链烃基链,例如像Purcellin油、异壬酸异壬酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸2-乙基己酯、硬脂酸2-辛基十二烷酯、芥酸2-辛基十二烷酯或异硬脂酸异硬脂酯;羟基化酯,如乳酸异硬脂酯、羟基硬脂酸辛酯、羟基硬脂酸辛基十二烷酯、苹果酸二异硬脂酯或柠檬酸三异鲸蜡酯;脂肪醇庚酸酯、辛酸酯或癸酸酯;多元醇酯,例如丙二醇二辛酸酯、新戊二醇二庚酸酯和二乙二醇二异壬酸酯;和季戊四醇酯,例如季戊四醇四异硬脂酸酯;

[0087] -无机或合成来源的直链或支链烃,例如挥发性或非挥发性液体石蜡及其衍生物、凡士林、聚癸烯和氢化聚异丁烯如Parleam油;

[0088] -具有8至26个碳原子的脂肪醇,例如鲸蜡醇、硬脂醇及其混合物(鲸蜡硬脂醇)、辛基十二烷醇、2-丁基辛醇、2-己基癸醇、2-十一烷基十五烷醇、油醇或亚麻醇;

[0089] -部分基于烃和/或基于硅酮的氟油,例如在文献JP-A-2-295912中描述的那些;

[0090] -硅油,例如具有直链或环状硅酮链的挥发性或非挥发性聚二甲基硅氧烷(PDMS),其在室温下是液体或糊状,尤其是环聚二甲基硅氧烷(环甲基硅油)如环己硅氧烷;包含在硅酮链的侧链或末端处的烷基、烷氧基或苯基基团的聚二甲基硅氧烷,这些基团具有2至24个碳原子;苯基硅酮,例如苯基聚三甲基硅氧烷、苯基聚二甲基硅氧烷、苯基三甲基硅氧基二苯基硅氧烷、二苯基聚二甲基硅氧烷、二苯基甲基二苯基三硅氧烷或2-苯基乙基三甲基硅氧基硅酸酯,和聚甲基苯基硅氧烷;

[0091] -其混合物。

[0092] 在上述油状物的列表中,术语“基于烃的油状物”旨在意指主要包含碳和氢原子以

及任选地酯、醚、氟、羧酸和/或醇基团的任何油状物。

[0093] 可存在于油相中的其他脂肪物质是,例如,包含8至30个碳原子的脂肪酸,例如硬脂酸、月桂酸、棕榈酸和油酸;蜡,例如羊毛脂蜡、蜂蜡、巴西棕榈蜡或小烛树蜡、石蜡、褐煤蜡或微晶蜡、纯地蜡或地蜡、和合成蜡,例如聚乙烯蜡和费托(Fischer-Tropsch)蜡;硅酮树脂,例如三氟甲基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基聚二甲基硅氧烷和三氟丙基聚二甲基硅氧烷;和硅酮弹性体,例如由信越(Shin-Etsu)公司以名称KSG销售的产品,由道康宁(Dow Corning)公司以名称Trefil、BY29或EPSX销售的产品,或由格苒特化工(Grant Industries)公司以名称Gransil销售的产品。

[0094] 本领域技术人员可以以各种方式选择这些脂肪物质,以便制备具有所需特性(例如稠度或质地)的组合物。

[0095] 根据本发明的一个具体实施例,根据本发明的组合物是油包水(W/O)或水包油(O/W)乳液。乳液的油相比比例范围可以是相对于该组合物的总重量按重量计5%至90%,并且优选地按重量计5%至60%。

[0096] 乳液通常含有至少一种选自以下各项的乳化剂:两性型、阴离子型、阳离子型或非离子型乳化剂(单独使用或作为混合物使用),以及任选的共乳化剂。根据要获得的乳液(W/O或O/W乳液)以适当的方式选择乳化剂。乳化剂和共乳化剂通常以相对于该组合物的总重量在按重量计0.3%至30%并且优选按重量计0.5%至20%范围内的比例存在于组合物中。

[0097] 对于W/O乳液,可提及的乳化剂的实例包括聚二甲基硅氧烷共聚多元醇,例如由道康宁公司(Dow Corning)以名称DC 5225C销售的环甲基硅油和聚二甲基硅氧烷共聚多元醇的混合物,和烷基聚二甲基硅氧烷共聚多元醇,例如由道康宁公司(Dow Corning)以名称Dow Corning 5200 Formulation Aid销售的月桂基聚甲基硅氧烷共聚多元醇,以及由施密特公司(Goldschmidt)以名称Abil EM 90®销售的十六烷基聚二甲基硅氧烷共聚多元醇。也可以使用交联的弹性体固体有机聚硅氧烷作为用于W/O乳液的表面活性剂,该有机聚硅氧烷包含至少一个氧烯化的基团,如根据文献US-A-5 412 004的实例3、4和8以及文献US-A-5 811 487的实例的程序得到的那些,尤其是专利US-A-5 412 004的实例3(合成实例)的产品,如由信越公司(Shin-Etsu)以参考号KSG 210销售的产品。

[0098] 对于O/W乳液,可以提及的乳化剂的实例包括非离子型乳化剂,诸如丙三醇的氧烯化的(更特别地聚氧乙烯化的)脂肪酸酯;脱水山梨糖醇的氧烯化的脂肪酸酯;氧烯化的(氧乙烯化的和/或氧丙烯化的)脂肪酸酯;氧烯化的(氧乙烯化的和/或氧丙烯化的)脂肪醇醚;糖酯,诸如蔗糖硬脂酸酯;及其混合物,例如硬脂酸甘油酯和PEG-40硬脂酸酯的混合物。

[0099] 根据本发明的组合物还可含有化妆品领域常用的辅助剂,例如亲水或亲脂胶凝剂、防腐剂、水、溶剂、芳香剂、填充剂、蜡、糊状脂肪物质、遮光剂或UV遮蔽剂、气味吸收剂、着色剂、碱性试剂、酸、螯合剂、多元醇或非离子型、阴离子型或阳离子型表面活性剂。

[0100] 这些不同的辅助剂的量是考虑的领域中通常使用的那些,例如该组合物的总重量的0.01%至20%。取决于它们的性质,可以将这些辅助剂引入脂肪相中、引入水相和/或引入脂囊泡中。

[0101] 根据本发明的组合物可以直接施用于皮肤,或者可替代地,施用于闭塞或非闭塞类型的化妆品载体(旨在局部施用于皮肤)。作为化妆品载体的非限制性实例,可特别提及贴剂、擦拭物(wipe)、滚抹物(roll-on)和笔。

[0102] 本发明的组合物可以含有除如上定义的松露提取物和新橙皮苷DHC之外的选自抗氧化剂的另外的活性剂,皮肤松弛剂(dermo-relaxing或dermo-decontracting agent)、老化剂、保湿剂、螯合剂、维生素、脱色剂、抗糖化剂、刺激真皮或表皮大分子合成和/或防止其降解的试剂、刺激成纤维细胞或角质化细胞增殖和/或角质化细胞分化的试剂,促进角质化包膜成熟的试剂、NO-合酶抑制剂、刺激细胞能量代谢的试剂和脱皮剂。

[0103] 用于根据本发明的组合物的用于护理角蛋白材料(例如皮肤)的另外的活性剂相对于组合物的总重量按重量计可以占0.0001%至20%,优选地0.01%至10%,并且还更好地0.01%至5%。

[0104] 化妆品组合物可以在施用于皮肤后任选地被冲洗。

[0105] 此外,在施用根据本发明的化妆品组合物之后,可以将包含一种或多种选自抗菌剂、抗真菌剂和/或粉末的活性剂的组合物施用于皮肤表面。

[0106] 根据本发明的一个具体实施例,还可以将旨在使皮肤的外观和/或质地更具吸引力的其他试剂添加到适用于本发明的组合物中。

[0107] 不用说,本领域的技术人员将小心地选择添加到根据本发明的组合物中的一种或多种任选的辅助剂,这样使得本质上与根据本发明的组合物相关联的有利的特性不会受到,或者基本上不会受到所设想的添加的不利的影响。

[0108] 以下实例将使本发明被更清楚地理解,然而本质上不是限制性的。除非另有说明,否则所示的量是原料的重量百分比。化合物的名称以INCI名称给出。

[0109] 实例

[0110] 实例1:根据本发明的组合的活性的证明

[0111] 研究了新橙皮苷二氢查耳酮(新橙皮苷DHC)和黑(佩里戈尔)松露(黑孢块菌)提取物和/或白(夏季)松露(夏块菌)提取物的组合对角质化细胞分化的体外作用。尤其研究了在培养的角质化细胞中丝聚合蛋白分化标志物的表达和定位,其因此使得可以评价这些组合增加这些细胞分化的能力。

[0112] 程序

[0113] 培养基和测试介质

[0114] 培养基是:

[0115] 角质化细胞-SFM,其补充有:

[0116] -0.25ng/ml的表皮生长因子(EGF);

[0117] -25μg/ml的垂体提取物(PE);

[0118] -25μg/ml的庆大霉素;

[0119] 测试介质是补充有25μg/ml庆大霉素的角质化细胞-SFM。

[0120] 培养和处理:

[0121] 将角质化细胞播种到96孔板中,并在培养基中培养168小时,其中在孵育24和96小时后更新培养基。然后用单独的(对照)或含有化合物之一或其待测化合物的每一种的组合之一的测试介质、或参照(CaCl<sub>2</sub>)替换培养基,然后将细胞孵育72小时。

[0122] 使用的参照是氯化钙溶液。由于已知氯化钙是角质化细胞分化的刺激物,因此将其用作该测试的参照分子。

[0123] 所有实验条件均以n=3进行,除了以n=6进行的对照条件。

[0124] 正常人类角质化细胞 (NHEK) 中蛋白质的表达-原位免疫标记

[0125] 孵育后,除去介质并冲洗、固定和透性化细胞。然后用针对感兴趣蛋白质(丝聚合蛋白)的一级抗体(参见表A)标记细胞。然后通过与荧光染料偶联的二级抗体(参见表A)显示该抗体。同时,用Hoechst 33258(双苯甲亚胺)染色细胞核。

[0126] 表A:一级抗体和二级抗体

蛋白质	一级抗体	二级抗体
[0127] 丝聚合蛋白	抗丝聚合蛋白, 圣克鲁兹 (Santa Cruz), ref. SC-66192	GAM-Alexa 488, 分子探针 (Molecular Probes), ref. A11001

[0128] 使用INCellAnalyzer™1000(通用电气医疗集团 (GE Healthcare)) 高分辨率成像系统进行图像采集。对于每个孔,针对每个免疫标记捕获10个数字化图像(x20物镜)。

[0129] 通过测量相对于Hoechst产品(使用通用电气医疗集团的Developer Toolbox 1.5 软件整合数字数据)鉴定的细胞数量的蛋白质荧光强度来限定标记。

[0130] 结果

[0131] 结果在下表中给出。

测试的化合物	浓度 (除非另有说明, 否则以活性材料的重量计)	平均丝聚合蛋白 (AU)	相对于对照的%	P <sup>(1)</sup>
对照		12261	100	-
CaCl <sub>2</sub> (用于验证研究的阳性对照)	1.5 mM	74795	610	***
黑松露提取物	4.5.10 <sup>-3</sup> %	15272	125	ns
[0132] 白松露提取物	4.5.10 <sup>-3</sup> %	17993	147	**
新橙皮苷 DHC	0.3 mg/ml	18840	154	*
黑松露提取物+新橙皮苷 DHC	4.5.10 <sup>-3</sup> % + 0.3 mg/ml	26825	219	***
白松露提取物+新橙皮苷 DHC	4.5.10 <sup>-3</sup> % + 0.3 mg/ml	31187	254	***
黑松露提取物+白松露提取物+新橙皮苷 DHC	4.5.10 <sup>-3</sup> % + 4.5.10 <sup>-3</sup> % + 0.3 mg/ml	29310	239	***

[0133] <sup>(1)</sup>P: 统计显著性的阈值

[0134] NS>0.05, 不显著

[0135] 0.01至0.05%, 显著

[0136] \*\*0.001至0.01, 非常显著

[0137] \*\*\* $<0.001$ , 极其显著

[0138] - 在该研究的实验条件下, 用氯化钙 (促分化参照分子) 处理显著增加了角质化细胞的丝聚合蛋白表达 (+510%, 相对于对照)。

[0139] - 单独测试的白松露和新橙皮苷DHC显著增加了丝聚合蛋白蛋白质表达: 新橙皮苷DHC的刺激作用 (+54%) 大于白松露的刺激作用 (+47%)。

[0140] - 单独测试的黑松露不显著增加丝聚合蛋白蛋白质表达 (+25%)。

[0141] - 当新橙皮苷DHC与白松露和/或黑松露组合进行测试时, 注意到比用单独测试的活性剂处理后观察到的效果显著更好的效果 (新橙皮苷+白松露: +154%; 新橙皮苷DHC+黑松露: +119%; 新橙皮苷DHC+白松露+黑松露: +139%)。

[0142] 结论

[0143] 因此, 根据本发明的新橙皮苷DHC与黑松露提取物和/或白松露提取物的组合显著增加正常人类表皮角质化细胞中的丝聚合蛋白蛋白质表达。

[0144] 如此获得的结果转化为表皮分化的增加。因此, 根据本发明的新橙皮苷DHC与黑松露提取物和/或白松露提取物的组合对正常人类角质化细胞具有促分化作用, 并且因此可以减少和/或延缓皮肤老化迹象。

[0145] 已经观察到新橙皮苷DHC与一种或多种松露提取物之间的协同作用, 用所测试的不同组合获得的作用大于单独测试的组合中每种化合物 (浓度与在组合中的浓度相同) 获得的作用的总和。

[0146] 实例2: 直接乳液形式的化妆品组合物

[0147] 生产以下组合物。

组合物	A	B
PEG-100 硬脂酸酯 (禾大公司 (Croda) - MYRJ 100-PA-(SG))	0.3%	-
鲸蜡硬脂醇 (和) 鲸蜡硬脂基葡糖苷 (赛比克公司 (SEPPIC) - MONTANOV 68)	0.32%	-
一种或多种遮蔽剂	20%	-
苯氧乙醇	0.7%	0.7%
新橙皮苷二氢查耳酮 (ZOSTER (FERRER) - NEOHESPERIDINE DC PH EUR)	0.02%	0.02%
丙三醇	7%	15%
异硬脂酸异丙酯	2%	-
聚丙烯酰胺 (和) C13-14 异链烷烃 (和) 月	1.5%	-

[0148]

	桂醇聚醚-7 (赛比克公司 (SEPPIC) - SEPIGEL 305)		
	聚二甲基硅氧烷 (和) 聚二甲基硅氧醇 (道康宁公司 (Dow Corning) - XIAMETER PMX-1503 FLUID)	5%	-
	黑孢块菌提取物 (素莱碧雅公司 (SOLABIA) - 黑松露的 VEGBIOS NAT)	0.1%	0.1%
	夏块菌提取物 (CRODAROM 公司-白松露提取物 PG)	0.1%	0.1%
	水	适量 (qs)	适量
[0149]	聚二甲基硅氧烷 (道康宁公司 (DOW CORNING) -DOW CORNING TORAY SH 200 C FLUID 10 CS)	-	1%
	PEG-20 甲基葡糖倍半硬脂酸酯 (路博润公司 (LUBRIZOL) - GLUCAMATE SSE-20 乳化剂)	-	1%
	白芒花籽油 (天然植物产品公司 (NATURAL PLANT PRODUCTS) -白池花籽油)	-	5%
	聚丙烯酰基二甲基牛磺酸铵 (科莱恩公司 (CLARIANT) -HOSTACERIN AMPS)	-	0.9%
	pH 调节剂	适量至 pH 5.5	适量至 pH 5.5
	醇	2%	5%

## [0150] 制备方法

[0151] 将脂肪相加热至65℃。

[0152] 将水相加热至65℃。

[0153] 将脂肪相轻轻倒在水相上。在约40℃下,使混合物凝胶化。

[0154] 用新橙皮苷DHC和15%水制备相,将该相加热至50℃、分散、均化。

[0155] 当混合物在约30℃时,加入活性剂(松露提取物和含有新橙皮苷DHC的相),然后加入醇。

[0156] 根据本发明的组合物A和B,当将其每天施用于面部时,使得可以对抗皮肤老化迹象。

## [0157] 实例3:含水凝胶形式的化妆品组合物

[0158] 生产以下组合物。

[0159]	组合物	C
--------	-----	---

[0160]	新橙皮苷二氢查耳酮 (ZOSTER (FERRER) - NEOHESPERIDINE DC PH EUR)	0.04%
	丙三醇	10%
	生物糖胶-1 (素莱碧雅公司 (SOLABIA) - FUCOGEL 1.5P)	6%
	黑孢块菌提取物(素莱碧雅公司(SOLABIA) - 黑松露的 VEGBIOS NAT)	0.2%
	夏块菌提取物 (CRODAROM 公司-白松露提取物 PG)	0.2%
	聚丙烯酰基二甲基牛磺酸铵 (科莱恩公司 (CLARIANT) -HOSTACERIN AMPS)	0.8%
	异硬脂醇 (ISOSTEARYL)	0.7%
	醇	4%
	水	适量

## [0161] 制备方法

[0162] 在烧杯中,加入水、丙三醇、新橙皮苷DHC和苯氧乙醇。将混合物加热至65℃。均化。冷却至约40℃,加入胶凝剂AMPS和fucogel。在约30℃下,加入松露提取物。然后加入醇。

[0163] 根据本发明的组合物C,当将其每天施用于面部时,使得可以对抗皮肤老化迹象。

## [0164] 实例4:乳化凝胶形式的化妆品组合物

[0165] 生产以下组合物。

[0166]	组合物	D
	新橙皮苷二氢查耳酮 (ZOSTER (FERRER) - NEOHESPERIDINE DC PH EUR)	0.04%
	丙三醇	10%
	生物糖胶-1 (素莱碧雅公司 (SOLABIA) - FUCOGEL 1.5P)	6%
	SOHEXADECANE (禾大公司 (CRODA) - ARLAMOL HD)	2%
	环己硅氧烷 (信越公司 (SHIN ETSU) - KF-996)	4%
	黑孢块菌提取物(素莱碧雅公司(SOLABIA) - 黑松露的 VEGBIOS NAT)	0.2%
	夏块菌提取物 (CRODAROM 公司-白松露提取物 PG)	0.2%
	聚丙烯酰基二甲基牛磺酸铵 (科莱恩公司 (CLARIANT) -HOSTACERIN AMPS)	0.8%
[0167]	异硬脂醇 (ISOSTEARYL)	0.7%
	醇	4%
	水	适量

## [0168] 制备方法

[0169] 将具有新橙皮苷DHC的水相加热至50℃。将脂肪相加热至约50℃。乳化:将脂肪相倒在水相上。使混合物在约40℃下凝胶化。在约30℃-35℃下加入活性剂(松露提取物)。在

约30°C下加入醇。

[0170] 根据本发明的组合物D,当将其每天施用于面部时,使得可以对抗皮肤老化迹象。