



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104822424 A

(43) 申请公布日 2015.08.05

(21) 申请号 201380062313.3

(74) 专利代理机构 北京同达信恒知识产权代理

(22) 申请日 2013.09.27

有限公司 11291

(30) 优先权数据

代理人 黄志华 石磊

1259213 2012.09.28 FR

(51) Int. Cl.

A61Q 19/00(2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 8/02(2006.01)

2015.05.28

A61K 8/31(2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61K 8/34(2006.01)

PCT/IB2013/058928 2013.09.27

A61K 8/35(2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61K 8/49(2006.01)

W02014/049561 EN 2014.04.03

A61K 8/67(2006.01)

(71) 申请人 伊诺瓦实验室

A61K 8/97(2006.01)

地址 法国阿尼埃尔市

(72) 发明人 娜塔莉·皮卡尔迪

权利要求书2页 说明书18页

(54) 发明名称

局部施用类视黄醇化合物后增强皮肤耐受性的口服组合物

(57) 摘要

本发明涉及口服组合物的用于增强个体对于局部施用类视黄醇化合物的皮肤耐受性的美容的或非治疗的用途，所述口服组合物包括至少一种类胡萝卜素、至少一种植物雌激素和维生素C。本发明还涉及用于增强个体对于局部施用类视黄醇化合物的皮肤耐受性的美容的或非治疗的方法，包括所述个体口服施用包含至少一种类胡萝卜素、至少一种植物雌激素和维生素C的口服组合物的至少一个步骤。最后，本发明还涉及用于同时的、分开的或顺序的施用的成组产品，所述成组产品包括：局部涂敷的第一美容组合物，所述第一美容组合物包括在生理上可接受的介质中的至少一种有效量的类视黄醇化合物；以及口服施用的第二组合物，用于增强利用所述第一组合物治疗的个体的皮肤耐受性，所述第二组合物包括至少一种类胡萝卜素、至少一种植物雌激素以及维生素C。

1. 口服组合物的用于增强个体对于局部施用类视黄醇化合物的皮肤耐受性的美容的或非治疗的用途，所述口服组合物包括至少一种类胡萝卜素、至少一种植物雌激素和维生素 C。

2. 根据前一项权利要求所述的用途，其特征在于，所述类视黄醇化合物选自视黄酸、维甲酸、异维甲酸、视黄醇、视黄醛、阿达帕林、他扎罗汀和阿利维甲酸。

3. 根据权利要求 1 和 2 中任一项所述的用途，用于增强对于局部施用至少一种类视黄醇化合物能够引起的皮肤疾病的皮肤耐受性，尤其用于抵抗皮肤衰老。

4. 根据权利要求 3 所述的用途，其特征在于，所述皮肤疾病表现为皮肤的发红、皮肤的瘙痒、皮肤的干燥或脱皮、热、发热或灼热感和 / 或刺痛感、瘙痒感或者甚至紧绷感觉。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的用途，其特征在于，所述至少一种类胡萝卜素为番茄红素。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的用途，其特征在于，所述至少一种植物雌激素为异类黄酮，尤其选自异黄酮、异黄酮类、类鱼藤酮、紫檀素、异黄烷、异黄-3-烯、3-芳基香豆素、3-芳基-4-羟基香豆素、香豆素类、苯并呋喃色酮、 α -甲基脱氧安息香和 2-芳基苯并呋喃的异类黄酮。

7. 根据前一项权利要求所述的用途，其特征在于，所述异类黄酮选自染料木甙、大豆昔、染料木黄酮、大豆昔元、黄豆黄昔、雌马酚、芒柄花黄素、库恩阿嗪、异樱黄素和樱黄素、木豆素、二羟四氢黄酮、红车轴草素、檀黄素、刺柏甙元 A、黄豆黄素、阿佛洛莫生、瑞士黄酮、鸢尾黄素、尼泊尔鸢尾异黄酮、牙买加菜树苦素、及其类似物和 / 或代谢物，且尤其选自大豆昔、大豆昔元、染料木甙和染料木黄酮、或其混合物。

8. 根据权利要求 5 和 6 中任一项所述的用途，其特征在于，所述异类黄酮为异黄酮，尤其是以大豆异黄酮的提取物的形式。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的用途，其特征在于，所述口服组合物适于每日施用包括 (i) 1mg 至 25mg 的类胡萝卜素、(ii) 10mg 至 300mg 的植物雌激素和 (iii) 10mg 至 1000mg 的维生素 C 的化合物的组合。

10. 一种用于增强个体对于局部施用类视黄醇化合物的皮肤耐受性的美容的或非治疗的方法，包括所述个体口服施用包含至少一种类胡萝卜素、至少一种植物雌激素和维生素 C 的口服组合物的至少一个步骤。

11. 根据前一项权利要求所述的方法，其特征在于，所述局部施用和所述口服施用至少部分地一起进行。

12. 根据权利要求 10 和 11 中任一项所述的方法，其特征在于，所述局部施用和所述口服施用同时地、间歇地或顺序地进行。

13. 根据权利要求 10 至 12 中任一项所述的方法，其特征在于，所述方法包括 (i) 包括施用如权利要求 1 和 5 至 9 中任一项所限定的口服组合物、没有局部施用类视黄醇化合物的第一时间段，所述第一时间段之后为 (ii) 第二时间段，所述第二时间段包括同时或间歇施用所述口服组合物和局部施用的类视黄醇化合物。

14. 根据权利要求 10 至 13 中任一项所述的方法，其特征在于，所述方法包括同一时间段，所述同一时间段包括如权利要求 1 和 5 至 8 中任一项所限定的口服组合物和局部施用的所述类视黄醇化合物的同时或间歇施用。

15. 根据权利要求 10 至 14 中任一项所述的方法, 其特征在于, 所述方法用于更年期女性。

16. 一种用于同时的、分开的或顺序的施用的成组产品, 所述成组产品包括: 用于局部涂敷的第一美容组合物, 所述第一美容组合物包括在生理上可接受的介质中的至少一种有效量的类视黄醇化合物; 以及用于口服施用的第二组合物, 所述第二组合物用于增强利用所述第一组合物治疗的个体的皮肤耐受性, 所述第二组合物包括至少一种类胡萝卜素、至少一种植物雌激素、以及维生素 C, 所述至少一种植物雌激素优选异类黄酮。

局部施用类视黄醇化合物后增强皮肤耐受性的口服组合物

技术领域

[0001] 本发明旨在提供一种出于增大关于采用至少一种类视黄醇化合物局部美容处理的对象的皮肤耐受性目的的口服组合物的新用途。

背景技术

[0002] 在本发明的背景下,所考虑的美容处理更具体地是那些致力于作用于皮肤的美容处理。

[0003] 术语“皮肤”用于指人体的全部皮肤,包括覆盖有体毛的皮肤的区域。因此,尤其,目标在于面部皮肤、领口皮肤、手臂和腿的皮肤、唇部和头皮。

[0004] 人类皮肤由三个区域组成,即作为表皮的表面区域、真皮和作为皮下组织的深层区域。表皮是角质化的、分层的扁平上皮。它主要由、即 90% 由角化细胞以及其他细胞构成,且搁在将其与真皮分隔的基膜上。

[0005] 真皮为结缔组织。它的结构源自于细胞外基质和成纤维细胞的成分之间的布置和相互作用,其执行真皮的合成和降解。真皮构成了大部分的皮肤。真皮由胶原纤维和弹性纤维、以及粘多糖 (GAG) 和蛋白聚糖构成。这些不同的结构形成了复杂的网络,其在皮肤的生物力学性能方面发挥着重要作用。

[0006] 遗憾地是,皮肤的该组性能并非不受影响。

[0007] 首先,皮肤持续地暴露在物理的、化学的、机械的或传染性的外部攻击下,尤其是由气候、紫外辐射、烟草、污染和 / 或外源性物质如微生物所生成的外部攻击。

[0008] 最终,皮肤不能恢复地经受生物钟老化以及光诱导老化或阳光老化。这些老化现象通过一系列的发生在皮肤(皮肤长期暴露在光下)上的特有的临床症状来表现它们:不均匀的色素沉着、色素斑、暗黄肤色、松弛、皱纹、干燥、粗糙等。

[0009] 在组织学上,真皮中的主要变化尤其表现为弹性组织变性、营养不良的弹性纤维构成的块。

[0010] 从生物化学观点看,成纤维细胞的代谢活性的破坏与细胞外基质组分、弹性蛋白、胶原和粘多糖的定向地和定量地异常合成相关。

[0011] 从致病性观点看,尽管现在已经很好地说明紫外线辐射尤其是紫外线 A 辐射在形成光诱导老化中的有害影响,但是所涉及的分子机制仍难于理解。由紫外线辐射诱导的氧化应激可能在形成真皮损害成纤维细胞的遗传程序的变更、以及基质金属蛋白酶的激活中起到关键作用,基质金属蛋白酶是参与细胞外基质降解的酶。

[0012] 此外,在更年期,皮肤老化加速且真皮和表面的厚度减小。另外,已知与更年期相关的激素缺乏伴随有细胞代谢的总体减缓。因此,女性经历“干燥皮肤”或紧绷皮肤的感觉,并且观察到表面皱纹和细线的加重。当触诊时,皮肤具有粗糙的感觉。最终,皮肤呈现出减小的柔韧性。

[0013] 上文描述的全部现象引起皮肤老化的症状的出现。表述“皮肤老化的症状”用于指由于老化而引起的皮肤外观的全部改变,无论是时间生物学的和 / 或光诱导的还是与更年

期相关的,例如,皱纹和细线、皱缩的皮肤、松弛的皮肤、变薄的皮肤、缺乏光泽的黯淡皮肤、皮肤缺乏弹性和 / 或张力。

[0014] 出于明显的原因,一般出于审美原因,皮肤老化的全部这些改变或症状对于个人是难于接受的。

[0015] 类视黄醇或类视黄醇化合物保持用于皮肤老化的参考局部药物处理,无论它是生物钟还是光诱导的,尤其减少深度皱纹和细线、皮肤松弛和色素沉着过度。

[0016] 然而,关于任何局部产品,类视黄醇对皮肤老化的症状的效果只有在处理 6 个月后才真正有效,且大多数处理远远超过 6 个月。当发生这一点时,这些活性剂不是没有副作用,该副作用限制了患者的皮肤耐受性。

[0017] 因此,需要能够增强个体的对于采用至少一种类视黄醇化合物局部美容处理的皮肤耐受性的产品,该至少一种类视黄醇化合物能够产生副作用(尤其紧绷、发红、脱皮、灼热感和如在下文中列出的不适感觉),尤其是皮肤疾病。

[0018] 仍需要能够提供利用类视黄醇化合物并行进行局部处理的对象舒适感觉的美容产品和方法,该类视黄醇化合物能够产生副作用,尤其是皮肤疾病。

发明内容

[0019] 本发明的目的是满足这些需求。

[0020] 根据本发明的第一方面,本发明涉及口服组合物用于增强个体的对于局部施用类视黄醇化合物的皮肤耐受性的美容或非治疗用途,所述口服组合物包括至少一种类胡萝卜素、至少一种植物雌激素和维生素 C。

[0021] 优选地,所述至少一种类胡萝卜素是番茄红素。

[0022] 优选地,所述至少一种植物雌激素是异类黄酮。

[0023] 类视黄醇化合物的局部施用可被用于抵抗皮肤老化的全部症状,即生物钟的老化或者光诱导老化,或者可替选地与更年期有关的皮肤老化。

[0024] 因此,本发明还涉及包含至少一种类胡萝卜素、至少一种植物雌激素和维生素 C 的口服组合物的美容或非治疗用途,用于改善对于局部施用尤其用于抵抗皮肤老化的至少一种类视黄醇化合物所引起的皮肤疾病的皮肤耐受性。

[0025] 出于本发明的目的,表述“增强皮肤耐受性”指减少或甚至防止局部施用类视黄醇活性剂所产生的对于皮肤的副作用或者不良的皮肤疾病的表现。

[0026] 出于本发明的目的,所考虑的皮肤疾病,当将类视黄醇化合物涂覆到皮肤上时通过反应而出现的皮肤疾病,可尤其表现为发红和 / 或瘙痒的形式。皮肤疾病还可通过皮肤的干燥或脱皮来显现。最后,皮肤疾病可表现为热、发热或灼热感和 / 或刺痛感觉、瘙痒感觉或甚至紧绷的感觉。全部的这些皮肤疾病也根据皮肤刺激或可替选地皮肤不适反应的通用术语而被组合在一起。

[0027] 因此,令人吃惊地和出人意料地,发明人注意到,施用根据本发明的口服组合物可以显著地增加对象的皮肤耐受性阈值,该对象同时接收使用具有潜在的刺激性质的至少一种类视黄醇化合物的局部美容处理。通过施用根据本发明的口服组合物而获得的由这些处理引起的副作用的降低,能够更好地坚持被处理的对象所进行的所述处理。

[0028] 公认地,已经提供了与根据本发明所考虑的口服组合物有关的食品补充剂,且尤

其在申请 WO 02/34210 中被提供用于美容用途。然而,在这里这些补充剂基本出于它们对胶原蛋白合成的刺激效果和 / 或它们对胶原酶的抑制效果而被提出。鉴于该生物活性,建议将它们用于专门为预防和 / 或治疗皮肤老化症状的美容组合物中,这些组合物可以可选地还包含其他活性剂,尤其是消炎药、角质层分离剂、自由基清除剂或者其他调节皮肤的分化和 / 或增生和 / 或色素沉着的试剂,例如视黄酸和维生素 D、及其衍生物。

[0029] 因此,据发明人所知,用于减小或甚至预防由有关的美容处理诱导的不耐受反应的这种口服组合物的效果还未被描述,且出于这些目的的这些口服组合物的用途甚至更少被描述。

[0030] 当发生这一点时,如此后所示的测试中所出现的,注意到根据本发明的口服组合物的施用可以获得共同经受使用类视黄醇化合物的局部处理的对象的皮肤耐受性阈值的显著提高,该使用类视黄醇化合物的局部处理能够产生或推测产生副作用。尤其,已经示出口服施用如上所限定的组合物可以减小通过局部施用类视黄醇化合物的抗皮肤老化处理所引起的一般不适。而且,这种皮肤耐受性的获得绝不会损害美容处理的有效性,其被证实或者甚至提高。

[0031] 根据本发明的另一方面,本发明涉及用于增强个体对于局部施用类视黄醇化合物的皮肤耐受性的美容方法或非治疗方法,包括所述个体口服施用口服组合物的至少一个步骤,所述口服组合物包括至少一种类胡萝卜素、至少一种植物雌激素和维生素 C。

[0032] 根据该方面的一个特定实施方式,所述方法的特征在于局部施用和口服施用至少部分地一起进行。

[0033] 根据该方面的另一特定实施方式,所述方法的特征在于所述局部施用和所述口服施用同时、分开地、或者顺序地进行。

[0034] 根据本发明的另一方面,本发明涉及用于同时的、分开的或顺序的施用的成组产品,所述成组产品包括:用于局部涂覆的第一美容组合物,第一美容组合物包括在生理上可接受的介质中的至少一种有效量的类视黄醇化合物;以及用于口服施用的第二组合物,所述第二组合物用于增强利用第一组合物处理的个体的皮肤耐受性,所述第二组合物包括至少一种类胡萝卜素、至少一种植物雌激素(优选地异类黄酮)和维生素 C。

[0035] 类视黄醇化合物

[0036] 在类视黄醇化合物当中,可提到视黄醇及其酯、视黄醛、视黄酸及其衍生物,例如在文献 FR-A-2 570 377、EP-A-199 636、EP A-325 540 和 EP-A-402 072 中所述的那些,以及阿达帕林。

[0037] 在最通常用于皮肤老化处理的类视黄醇化合物当中,可尤其提到视黄酸、维甲酸、异维甲酸、视黄醇、视黄醛、阿达帕林、他扎罗汀和阿利维甲酸。视黄醇乙酸酯、视黄醇丙酸酯、视黄醇棕榈酸酯和 seletinoid G 也能够被引用,只要对这些类视黄醇衍生物已经进行研究,这些衍生物在皮肤老化的处理领域呈现出潜力。

[0038] 盐和衍生物,例如上文所提到的化合物的顺式或反式、外消旋混合物以及右旋的或左旋的形式也包括在用于本发明的“类视黄醇化合物”的定义中。

[0039] 相对于本发明的局部组合物的总重量,类视黄醇化合物可以按重量计 0.001% 至 0.15%、优选地按重量计 0.005% 至 0.1%、更好地按重量计 0.01% 至 0.05% 范围内的含量出现在用于该局部组合物中,尤其是也为本发明的主题的成组产品或成套产品中。

[0040] 类胡萝卜素

[0041] 在本发明中,术语“类胡萝卜素”用于指具有维生素 A 原活性的类胡萝卜素以及不具有维生素 A 原活性的类胡萝卜素。

[0042] 勿庸置疑,根据本发明,类胡萝卜素可为具有维生素 A 原活性的类胡萝卜素和不具有维生素 A 原活性的类胡萝卜素的混合物。该混合物可以是任意比例。

[0043] 根据本发明,具有维生素 A 原活性的类胡萝卜素可是具有维生素 A 原活性的类胡萝卜素的混合物。该混合物可是任意比例。在具有维生素 A 原活性的类胡萝卜素当中,可提到的示例包括 β -胡萝卜素或者 α -胡萝卜素,优选 β -胡萝卜素。

[0044] 根据本发明,不具有维生素 A 原活性的类胡萝卜素可是不具有维生素 A 原活性的类胡萝卜素的混合物。该混合物可是任意比例。在不具有维生素 A 原活性的类胡萝卜素当中,可提到的示例包括玉米黄质、隐黄质、叶黄素或番茄红素。

[0045] 更具体地,用于本发明的所述至少一种类胡萝卜素为番茄红素。

[0046] 虾青素也是适合于本发明的类胡萝卜素。

[0047] 本发明使用的类胡萝卜素可是天然来源的或合成来源的。术语“天然来源”用于指从天然元素、如植物提取物中获得的纯化形式或者溶液形式(与它在所述溶液中的浓度无关)的类胡萝卜素。例如,当类胡萝卜素为番茄红素时,尤其可使用番茄提取物。

[0048] 术语“合成来源”用于指通过化学合成获得的纯化形式或者溶液形式(与它在所述溶液中的浓度无关)的番茄红素。可用于本发明的番茄红素可具有顺式化学结构或反式化学结构。

[0049] 当类胡萝卜素为天然来源时,它可从活体培养的整株植物中得到的植物材料或者离体培养得到的植物材料中获得。

[0050] 术语“活体培养”用于指任何标准类型的培养,即在露天的土壤中、或在温室的土壤中、或者可替选地不用土的培养。

[0051] 术语“离体培养”用于指本领域技术人员已知的用于人工地获得植物或植物部分的全部技术。在植物细胞离体生长期间物理化学条件所施加的选择压力可以实现全年可以得到的标准化的植物材料,这与活体培养的植物相反。

[0052] 优选地,根据本发明,使用活体培养得到的植物。本领域技术人员已知的任何提取方法可被用于制备根据本发明所使用的类胡萝卜素。

[0053] 对于番茄红素而言,非常优选地,使用富集番茄红素的番茄提取物。

[0054] 番茄红素也存在于柠檬、番石榴和葡萄柚中。

[0055] 番茄红素可以在醇溶液中,尤其是在乙醇溶液中。类胡萝卜素也可以在脂的溶液或者脂醇的溶液中。

[0056] 作为举例,根据本发明,可使用由 Lycored 公司制备且以名称 LycOMato[®] 出售的富集番茄红素的番茄提取物,其包括包含 6% 至 10% 纯番茄红素的油树脂提取物。

[0057] 番茄红素可在水悬浮液中。对于这,可使用由 Lycored 公司以名称 Lyc-o-Mato CWD 出售的在寒冷或热条件下水可分散的形式。

[0058] 任何其它较为复杂的基于番茄红素的成分也可用于实现本发明。

[0059] 因此,“较为复杂的成分”用于指例如包含番茄红素和乳清蛋白的主要组合物。该主要组合物在文献 WO 01/91588 中进行特别描述。该主要组合物也被称作乳番茄红素

(lactycopene)。该成分用于实施例 1 的食品补充剂。它具有增大番茄红素的生物利用率和 / 或易于配制在食品补充剂 (例如小袋、凝胶胶囊、片剂、糖衣片剂、软胶囊等形式) 中的优点。

[0060] 乳番茄红素可尤其由 Indena 公司出售。

[0061] 明显地,根据本发明可被使用的提取物的量取决于所期望的效果,且可在较大的范围内变化。

[0062] 为了给出一定的数量级,相对于根据本发明的口服组合物的总重量,番茄红素按重量计可以 0.0001% 至 50%、优选地 0.001% 至 10%、优选地 0.02% 至 5% 的量以纯形式使用。

[0063] 勿庸置疑,如果本领域技术人员使用溶液形式或植物提取物形式的类胡萝卜素,尤其是番茄红素,例如,他们知道如何调节用在他们的组合物中的溶液的量以使在所述组合物中类胡萝卜素的最终量与预定的可使用的量相一致。

[0064] 植物雌激素

[0065] 植物雌激素为由植物天然产生的一类非甾体化合物,其涵盖了异类黄酮以及包含在啤酒花中的植物雌激素、或木酚素,尤其是亚麻和五味子 (*Schizandra chinensis*) 的植物雌激素。

[0066] 异黄酮是属于类黄酮家族的天然物质 (杂环酚)。在大豆粒中,异黄酮 (大豆昔元和染料木黄酮) 或其糖基化形式 (大豆昔,染料木甙) 的浓度较高。利用他们与雌激素类型的雌性激素的结构相似性,染料木黄酮和大豆昔元也被称作植物雌激或者植物激素。与类黄酮相比较,它们仅存在于有限数量的植物中:大豆 (牛奶、粮食、膳食) 是主要来源。

[0067] 异类黄酮

[0068] 异类黄酮构成类黄酮的一个子类,其由 3- 苯基色满骨架构成,该 3- 苯基色满骨架可包括变化的取代基和不同的氧化程度。与类黄酮相比,它们仅存在于非常有限数目的植物中。

[0069] 异类黄酮涵盖了多类化合物,在这些化合物当中可提到异黄酮、异黄酮类、类鱼藤酮、紫檀素、异黄烷、异黄-3-烯、3-芳基香豆素、3-芳基-4-羟基香豆素、香豆素类、苯并呋喃色酮 (coumaronochromones)、 α -甲基脱氧安息香或 2-芳基苯并呋喃。

[0070] 为了全面的评论异类黄酮、它们的分析方法和它们的来源,本领域技术人员可有利地参考 Harbone 出版的 P. M. Dewick 编著的 The Flavonoids 中第 5 章“异类黄酮”,第 125-157 页 (1988)。

[0071] 适合用于本发明的异类黄酮可具有天然的来源或合成的来源。术语“天然的来源”用于指纯形式的或者在溶液中的各种浓度的异类黄酮,其通过多种提取方法从天然来源的成分,通常为植物中得到。术语“合成的来源”用于指纯形式的或者在溶液中的各种浓度的异类黄酮,其通过化学合成而得到。

[0072] 优选地使用天然来源的异类黄酮。在这些天然来源的异类黄酮当中,可提到大豆昔元、芒柄花黄素、库恩阿嗪 (cuneatin)、染料木黄酮,异樱黄素和樱黄素、木豆素 (cajanine)、二羟四氢黄酮、红车轴草素、檀黄素、刺柏甙元 (junipeginin)A、黄豆黄素、阿佛洛莫生 (afrormosin)、瑞士黄酮、鸢尾黄素、尼泊尔鸢尾异黄酮、牙买加菜树苦素 (jamaicaine)、及其类似物和 / 或代谢物。

[0073] 根据本发明，在异类黄酮当中，优选地使用异类黄酮，包括糖基化形式和糖昔配基形式。在异类黄酮中，优选最简单的异类黄酮，其中，为大豆昔元、大豆昔、染料木黄酮、染料木甙、雌马酚及其混合物。大豆昔、大豆昔元、染料木甙和染料木黄酮尤其存在于能够从 Archer Daniels Midland 公司以商品名 Novasoy[®] 得到的大豆提取物 (Glycina max) 中。

[0074] 在 WO 95/10530、WO 95/10512、US-5679 806、US-5554 519、EP-812 837 和 WO 97/26269 中特别描述了用于制备异类黄酮的方法。

[0075] 在根据本发明的一种组合物中，异类黄酮优选地选自异类黄酮、异黄酮类、类鱼藤酮、紫檀素、异黄烷、异黄-3-烯、3-芳基香豆素、3-芳基-4-羟基香豆素、香豆素类、苯并呋喃色酮、α-甲基脱氧安息香和 2-芳基苯并呋喃。

[0076] 尤其，异类黄酮可选自大豆昔元、芒柄花黄素、cuneatin、染料木黄酮、异樱黄素和樱黄素、cajanine、二羟四氢黄酮、红车轴草素、檀黄素、刺柏甙元 A、黄豆黄素、阿佛洛莫生、瑞士黄酮、鸢尾黄素、尼泊尔鸢尾异黄酮、牙买加菜树苦素，及其类似物和 / 或代谢物。

[0077] 此外，适合用在本发明中的异类黄酮可选自染料木甙、大豆昔、染料木黄酮、大豆昔元、glycitine、雌马酚、芒柄花黄素、cuneatin、异樱黄素和樱黄素、cajanine、二羟四氢黄酮、红车轴草素、檀黄素、刺柏甙元 A、黄豆黄素、阿佛洛莫生、瑞士黄酮、鸢尾黄素、尼泊尔鸢尾异黄酮、牙买加菜树苦素，及其类似物和 / 或代谢物。

[0078] 在某些实施方式中，所述异类黄酮为异黄酮、或者异黄酮的混合物。

[0079] 在某些实施方式中，所述异类黄酮选自大豆昔、大豆昔元、染料木甙和染料木黄酮，或其混合物。

[0080] 在某些实施方式中，所述异类黄酮选自大豆昔元和染料木黄酮、或其混合物。

[0081] 在某些实施方式中，所述至少一种异黄酮为异黄酮混合物的形式。

[0082] 在某些实施方式中，所述至少一种异黄酮为大豆异黄酮提取物的形式。

[0083] 作为说明，大豆异黄酮的提取物可为例如商品名为 Novasoy[®] 的从 Archer Daniels Midland 公司得到的大豆 (Glycina max) 提取物。

[0084] 这种大豆异黄酮可以大豆提取物的形式用在根据本发明的组合物中，尤其是 ADM 公司出售的大豆异黄酮。

[0085] 番茄红素和大豆提取物也可在单个组分内用在根据本发明的组合物中，尤其是由 Indena 公司以商品名 Lycosyppremix 出售的。

[0086] 为了给出数量级，相对于根据本发明的口服组合物的总重量，大豆异黄酮按重量计可以 0.001% 至 50%、优选地 0.01% 至 30%、优选地 1% 至 15% 的量被利用。

[0087] 维生素 C

[0088] 根据本发明，维生素 C 或抗坏血酸和 / 或其类似物可被单独使用或者作为任何性质和任意比例的混合物被使用，且可为天然来源或合成来源。

[0089] 抗坏血酸通常是 L 形式，因为它在植物界尤其以这种形式被发现。

[0090] 根据本发明可被使用的维生素 C 的量明显地取决于所期望的效果，且从而可在较大的范围内变化。

[0091] 可用在根据本发明的口服组合物中的维生素 C 可尤其是 DSM 公司出售的维生素 C。

[0092] 为了给出数量级，在本发明的组合物中，相对于所述组合物的总重量，纯形式的维

生素 C 按重量计以 0.0001% 至 50%、优选地 0.1% 至 30%、优选地 0.2% 至 15% 范围内的含量存在。

[0093] 当然,如果维生素 C 以溶液形式存在,例如植物提取物,本领域技术人员会通晓如何调节该溶液在根据本发明的组合物中的量,以得到如上所述的维生素 C 浓度范围。

[0094] 另外的活性剂

[0095] 根据本发明的口服组合物有利地还可包含另外的、尤其是美容的、皮肤病用的或药用的活性剂。

[0096] 有利的,这种另外的美容的、皮肤病用的或药用的活性剂可用于对皮肤施加美容的、护理的或保健的效果。

[0097] 有利地,本领域技术人员选择另外的活性剂,使得它不会危害本发明的活性剂的效果。尤其,适合于本发明的另外的活性剂可选自用于增强皮肤屏障的活性剂。

[0098] 根据另一实施方式,可以将用于预防和 / 或治疗皮肤病变的活性剂与本发明的活性剂组合。

[0099] 作为根据本发明可被使用的另外的活性剂,可提到:

[0100] - 维生素,例如维生素 A、维生素 B5、维生素 B6、维生素 B8、维生素 D、维生素 E 或维生素 PP(维生素 B3 或烟酸),

[0101] - 抗氧化剂,例如类姜黄素、多酚化合物、类黄酮,如儿茶素;原花色素、花青素、OPC(低聚原花色素);泛醌、包含多酚和 / 或双萜的咖啡提取物;菊苣提取物;银杏提取物;富集原花色素的葡萄提取物;辣椒提取物,

[0102] - 矿物质,例如锌、钙、镁、铜、铁、碘、锰、硒和铬 (III),

[0103] - 糖,

[0104] - 氨基酸,尤其是包含硫的氨基酸,例如谷胱甘肽前体、牛磺酸和硒氨基酸,

[0105] - 3 多不饱和脂肪酸和 6 多不饱和脂肪酸,

[0106] - 益生素,尤其选自寡糖,例如由葡萄糖、半乳糖、木糖、麦芽糖、蔗糖、乳糖、淀粉、木聚糖、半纤维素、菊粉、阿拉伯树胶类型的胶、或其混合物制备的寡糖。更具体地,寡糖包括至少一种低聚果糖。更具体地,该益生素可包含低聚果糖和菊粉的混合物,

[0107] - 植物甾醇,

[0108] - 白藜芦醇,

[0109] - 橙皮苷,

[0110] - 或其混合物。

[0111] 作为在口服盖伦制剂中的另外的活性剂,也可考虑任何通常使用的和 / 或允许的组分。作为说明,可提到维生素、矿物质、必要脂、痕量元素、多酚、类黄酮、抗氧化剂(如硫辛酸和辅酶 Q10)、益生素、蛋白质和氨基酸、单糖和多糖、氨基糖、植物甾醇和植物来源的三萜醇。

[0112] 这可尤其涉及维生素 A、维生素 D、维生素 E 和维生素 PP 以及 B 组维生素,尤其是维生素 B5、维生素 B6 和维生素 B8。

[0113] 尤其使用的矿物质和痕量元素为锌、钙、镁、铜、铁、碘、锰、硒和铬 (III)。

[0114] 在多酚当中,也可尤其选择来自葡萄、茶、橄榄、可可、咖啡、苹果、蓝莓、接骨木、草莓、越橘和洋葱的多酚。

[0115] 优选地，在适合本发明的氨基酸当中，可选择牛磺酸、苏氨酸、半胱氨酸、色氨酸或蛋氨酸、或包含这些氨基酸的肽和蛋白质。

[0116] 优选地，在适合本发明的脂类当中，可选择属于包含单不饱和和多不饱和脂肪酸的油的脂类，单不饱和和多不饱和脂肪酸如油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸、十八碳四烯酸、长链鱼 ω -3脂肪酸（如EPA和DHA）和源自植物或动物的共轭脂肪酸，如CLA（共轭亚油酸）。

[0117] 因此，用于口服施用的组合物还可包含选自维生素E和多酚化合物的至少一种营养活性剂。

[0118] 本发明的口服组合物还可包含选自以下的其他的营养活性剂：

[0119] - 抗衰老营养活性剂，如食物抗氧化剂、具有自由基清除性质和外源抗氧化剂酶的辅因子的养分、维生素A和维生素E、叶黄素、某些矿物质（如，锌、铜、镁或硒）、硫辛酸、辅酶Q10、超氧化物歧化酶（SOD）或牛磺酸。在抗衰老活性剂当中，可尤其提到从植物（芦荟）来源的脂类中提取的不皂化部分、天然的或水解的海洋胶原蛋白、和富集 ω -3脂肪酸和 ω -6脂肪酸（包括 γ -亚麻酸）的植物油或水产动物油，

[0120] - 光保护营养活性剂，如抗氧化剂和自由基清除剂、维生素A和维生素E、叶黄素、某些矿物质（如，锌、铜、镁和硒）、辅酶Q10和超氧化物歧化酶（SOD），

[0121] - 具有湿润或免疫调节性质的营养组分，如白绒水龙骨（*Polypodium leucotomos*）的提取物、和富集 ω -3脂肪酸和 ω -6脂肪酸（包括 γ -亚麻酸）的植物油或水产动物油。

[0122] 根据另一实施方式，净化剂、尤其选自例如白桦提取物或黑萝卜提取物的净化剂，也可存在于根据本发明的口服组合物中。

成组产品或成套产品

[0124] 可替选地，根据本发明所考虑的口服组合物可用在成组产品中以同时的、分开的、或顺序的施用。

[0125] 这种成组产品可被封装在单独的包装物中，且可尤其封装在同一个包装物中。

[0126] 这种成组产品可包含：用于局部施用的第一美容组合物，该第一美容组合物包含在生理上可接受的介质中的至少一种有效量的类视黄醇化合物；以及用于口服施用的第二组合物，所述第二组合物用于增强利用第一组合物处理的个体的皮肤耐受性，所述第二组合物包含至少一种类胡萝卜素、至少一种植物雌激素和维生素C。

用途和方法

[0128] 根据本发明的组合物的口服施用可在局部施用视黄醇化合物之前、与局部施用视黄醇化合物一起和/或局部施用视黄醇化合物之后进行，对于此目的在于消除视黄醇化合物能够引起的不良的皮肤反应。

[0129] 在本发明的美容用途或方法的一些实施方式中，至少部分地一起进行所述局部施用和所述口服施用。

[0130] 在本发明的美容用途或方法的一些实施方式中，同时、间歇地、或随着时间分开地进行根据本发明的组合物的所述局部施用和所述口服施用。

[0131] 出于本发明的目的，当实施方法包括至少一个时间段时，类视黄醇化合物的所述局部施用以及根据本发明的化合物的所述口服施用同时进行，在该时间段期间，类视黄醇化合物的局部施用以及根据本发明的组合物的口服施用同时应用/施用，即，在同一 24 小

时期间,例如在同一天期间,在适当情况下,在同一 24 小时的不同时刻,例如在同一天的不同时刻。所述时间段可具有不同的持续时间,在该时间段期间,类视黄醇化合物的局部施用和口服组合物可被同时地应用 / 施用。

[0132] 出于本发明的目的,类视黄醇化合物的所述局部施用以及根据本发明的组合物的口服施用间歇进行,此时,类视黄醇化合物的所述局部施用以及根据本发明的组合物的口服施用随着交替地进行,即,以大于 24 小时间隔。当局部施用和口服施用间歇地进行时,(i) 在开始所述局部施用和结束所述局部施用之间的局部施用时间段,与(ii) 在开始所述口服治疗和结束所述口服治疗之间的口服施用时间段重叠。

[0133] 出于本发明的目的,所述局部涂敷和所述口服施用随着时间分开地进行,此时,包含至少一种类视黄醇化合物的所述局部组合物和根据本发明的所述口服组合物在从未重叠的时间段期间被施用。

[0134] 因此,当用于口服施用的所述组合物在所述美容处理之后施用时,上述用于口服施用的组合物可被顺利地用于部分地或完全地减小使用类视黄醇化合物的局部处理所导致的遗留的皮肤疾病。换句话说,用于口服施用的所述组合物可尤其在类视黄醇化合物处理后被顺利地使用。

[0135] 可替选地,在根据本发明的口服组合物初期施用后,开始使用类视黄醇化合物的局部处理可是有利的。

[0136] 根据本发明的有利实施方式,美容过程的特征在于它包括:

[0137] - 在第一时间段期间,口服施用根据本发明的所述口服组合物;

[0138] - 在第二时间段期间,局部施用至少一种类视黄醇化合物的施用;

[0139] 应理解到,所述第一时间段的至少一部分和所述第二时间段的至少一部分是同时进行的。

[0140] 所述第一时间段的至少一部分和所述第二时间段的至少一部分是同时进行的事实限定该两种组合物的施用的组合时期。

[0141] 在该情况下,所述口服施用可在每个时间段执行至少一次。优选地,所述时间段可分解成几个时间单元,尤其是相同持续期的时间单元,例如分解成几天或几周。通常,根据本发明的美容使用或方法可每天进行,例如,以如每天单次施用的频率、或者一天两次完成一个施用的频率,如早上一次和晚上一次。

[0142] 因此,根据一个实施方式,本发明的过程包括(i) 包括施用根据本发明的口服组合物的第一时间段,没有局部施用类视黄醇化合物;所述第一时间段后紧跟(ii) 第二时间段,第二时间段包括同时的或间歇的施用根据本发明的口服组合物和局部处理地类视黄醇化合物。

[0143] 根据另一实施方式,本发明的过程包括同一个时间段,该同一个时间段包括同时的或间歇的施用根据本发明的口服组合物和局部处理类视黄醇组合物。

[0144] 因此,在所述过程的一些实施方式中,所述口服美容组合物仅在类视黄醇化合物的局部施用持续期的一部分期间或者在类视黄醇化合物的整个局部施用持续期期间被施用。

[0145] 如先前所述,利用视黄酸的局部处理可持续几个月,尤其在 3 个月和 1 年之间,尤其大约 6 个月。

[0146] 因此,在 10 天至 360 天、尤其 30 天至 240 天、以及 60 天至 180 天范围的时期,例如 60 天,可连续地(即每天)或间歇地局部施用类视黄醇化合物,。

[0147] 有利地,在 10 天至 360 天、尤其 30 天至 240 天、以及 60 天至 180 天范围的时期,例如 60 天,可连续地(即每天)或间歇地口服施用根据本发明的组合物。

[0148] 根据一个特定的实施方式,根据本发明的过程用于更年期女性。

[0149] 口服组合物

[0150] 表述“口服施用的美容组合物”或者“口服美容组合物”用于指例如包含至少一种类胡萝卜素、至少植物雌激素和维生素 C 的营养的、营养医学的(nutraceutical)、或药用化妆的组合物。

[0151] 根据本发明的口服组合物包括生理学上、营养上或皮肤病学上可接受的介质。

[0152] 根据一个特定的实施方式,所述口服组合物适于每天施用包含(i)1mg 至 25mg 的类胡萝卜素、(ii)10mg 至 300mg 的植物雌激素和(iii)10mg 至 1000mg 的维生素 C 的化合物的组合。

[0153] 对于适合于口服施用的组合物而言,优选地使用可吸收的载体。根据所考虑的组合物的类型,所述可吸收的载体可具有不同的性质。

[0154] 对于吸收,口服组合物尤其是食品补充剂的多个实施方式是可能的。

[0155] 这种组合物可通过本领域技术人员已知的任何工艺进行配制。

[0156] 因此,根据本发明的组合物可优选地具有糖衣片、凝胶胶囊、混悬剂、凝胶、乳剂、口服液、用于吞咽或咀嚼的片剂、胶囊(尤其软胶囊或硬胶囊)、用于溶解的颗粒剂、糖浆、锭剂或食品补充剂的形式。

[0157] 尤其,根据本发明的口服组合物可采用食品补充剂或者强化食品的形式,例如食品棒或压缩的或松散粉末。所述粉末可用水、苏打水、乳制品或大豆衍生物进行稀释,或者包含在食品棒中。

[0158] 根据一个优选的实施方式,根据本发明的口服施用的组合物可以以糖衣片、凝胶胶囊、凝胶、乳剂、片剂、胶囊、水凝胶、食品棒、压缩的或松散粉末、液体混悬剂或溶液、糖果产品、发酵牛奶、发酵乳酪、口香糖、牙膏或喷雾液的形式被配制。

[0159] 牛奶、酸奶、奶酪、发酵牛奶、基于牛奶的发酵产品、冰激凌、发酵的或未发酵的基于谷物的产品、基于牛奶的粉末、婴幼儿配方、尤其用于宠物的动物饲料、片剂或锭剂、液态细菌混悬剂、干形式的口服补剂、和液体形式的口服补剂,例如可适于作为食品自载体。

[0160] 所述口服组合物可是无水形式或含水的形式。

[0161] 根据本发明的口服组合物可利用普通的赋形剂和用于这种口服组合物的组分或食品补充剂进行配制,即,尤其是通常在食品部门中的脂肪组分和/或含水组分、湿润剂、增稠剂、防腐剂、纹理剂、矫味剂和/或涂覆剂、抗氧化剂、防腐剂和染料。

[0162] 用于口服组合物的制剂和赋形剂在本领域中是已知的且不是下文所详细描述的主题。

[0163] 尤其,根据本发明的组合物可为用于人消费的食品组合物。尤其,这可为营养完全食品、饮料、矿泉水、汤、膳食补剂和替代品或代食品、营养棒、糖果、基于牛奶的产品或发酵的基于牛奶的产品、酸奶、基于牛奶的粉末、肠营养产品、婴儿和/或幼儿组合物、发酵的或未发酵的基于谷物的产品、冰激凌、巧克力、咖啡、“烹饪”产品,如蛋黄酱、番茄酱或色拉酱。

具体实施方式

[0164] 下面的实施例说明本发明,但不限制本发明的范围。

[0165] 实施例

[0166] 实施例 1: 片剂形式的食品补充剂的配方

[0167] 剂量为 1 天 2 片。

[0168]

组分	供应商	单位组合物 (mg/ 片)
活性组分		
2% 乳番茄红素 (1)	Indena	150.00
大豆提取物 (2)	ADM	62.50
维生素 C(3)	DSM	43.33
赋形剂		
二水合磷酸氢钙	Univar/JRS	245.80
硅化微晶纤维素 2%	JRS	163.87
交联羧甲基纤维素钠	JRS	21.00
二氧化硅	Keyser&Mackay	7.20
胶态二氧化硅	Degussa	3.50
硬脂酸镁	Quimdis	2.80
欧巴代白	Colorcon	14.00
欧巴代粉红	Colorcon	21.42

[0169] (1) 相当于 3mg 番茄红素 / 片

[0170] (2) 相当于 25mg 异黄酮 / 片

[0171] (3) 相当于 30mg 维生素 C/ 片

[0172] 实施例 2: 片剂形式的食品补充剂的配方

[0173] 剂量为 1 天 2 片。

[0174]

组分	供应商	单位组合物 (mg/ 片)
活性组分		

Lycosoy premix(1%番茄红素)(1)	Indena	210.530
维生素 C(2)	DSM	28.890

[0175]

赋形剂		
二水合磷酸氢钙	Univar	76.790
微晶纤维素	SPCI	76.790
胶态二氧化硅	Degussa	6.000
交联羧甲基纤维素钠	JRS	4.000
硬脂酸镁	Quimdis	1.000
覆膜剂		
虫胶	Emiga	5.000
滑石粉	Dousselin	61.220
蔗糖	Unipex	264.153
二氧化钛	Lambert Rivière	0.510
巴西棕榈蜡	Unipex	0.140

[0176] (1) 相当于 2mg 番茄红素 / 片和相当于 16.67mg 异黄酮 / 片

[0177] (2) 相当于 20mg 维生素 C / 片

[0178] 实施例 3: 临床研究

[0179] 在增强皮肤耐受性方面,根据如下方案通过临床研究对实施例 1 的食品补充剂的有益效果进行评价:

[0180] 对 50 岁到 66 岁且在面部呈现出适度的光老化症状的更年期女性 (n = 203) 进行皮肤病控制研究 (30 名皮肤病专家)。

[0181] 这些女性被分成两个治疗组:

[0182] - 第一组,利用相对于组合物的总重量,按重量计 0.05% 的视黄酸进行治疗,以每天涂覆一次的频率持续 6 个月 (对照组),

[0183] - 第二组,利用相对于组合物的总重量,按重量计 0.05% 的视黄酸进行治疗,以每天涂覆一次的频率持续 6 个月,同时与每日摄取在实施例 1 中描述的食品补充剂结合。

[0184] 3.1 症状的评价

[0185] 在 60 天、120 天和 180 天后,一方面由皮肤病专家和另一方面由对象本身对与皮肤耐受性相关的症状进行评价。

[0186] 皮肤病专家评分表

[0187]

面部	零	少量的			中等的			大量的		
		+	++	+++	+	++	+++	+	++	+++
皮肤干燥症状	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
脱皮症状	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
发红症状	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
瘙痒	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
热感觉	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9

[0188] 表1:皮肤病专家对与视黄酸的副作用相关联的皮肤上症状的评价 (*p<0.05)。结果以平均分进行表示。

[0189]

		第一组	第二组
皮肤干燥症 状	D0	3.2	3
	D60	2.7	2.4
	D120	2.2	1.6*
	D180	1.7	1.1*
脱皮症状	D0	1.6	1.6
	D60	1.8	1.5
	D120	1.5	1.1
	D180	1.1	0.7
发红症状	D0	1.2	1.2
	D60	1.6	1.3
	D120	1.3	0.8*

[0190]

	D180	1.0	0.6*
瘙痒	D0	0.6	0.5
	D60	1.2	1.1
	D120	0.9	0.6*
	D180	0.6	0.4*

[0191] 在整个研究期间,与第一组相比,皮肤病专家观察到第二组对于治疗耐受性的较少的症状。因此,所测试的食品补充剂可以统计学上显著的方式限制局部涂敷视黄酸的副作用。

[0192] 患者评分

[0193] 在最后 2 个月期间,你是否在面部出现

[0194]

不适感觉	无	少量的	中等的	严重的
紧绷	无	少量的	中等的	严重的
瘙痒	无	少量的	中等的	严重的
脱皮	无	少量的	中等的	严重的
发红	无	少量的	中等的	严重的

[0195] 表 2:患者对与视黄酸的副作用相关联的皮肤上症状的评价 (*p<0.05)

[0196]

		第一组	第二组
不适症状	D60	43%(N)、 42%(Mi)、 15%(Mo)、0%(S)	48%(N)、46%(Mi)、 5%(Mo)、2%(S)
	D120*	52%(N)、 35%(Mi)、 13%(Mo)、0%(S)	68%(N)、29%(Mi)、 3%(Mo)、0%(S)

[0197]

	D180*	62%(N)、 31%(Mi)、 7%(Mo)、 0%(S)	75%(N)、 23%(Mi)、 2%(Mo)、 0%(S)
紧绷	D60	40%(N)、 49%(Mi)、 10%(Mo)、 1%(S)	51%、 41%、 7%、 1%
	D120	49%(N)、 43%(Mi)、 8%(Mo)、 0%(S)	63%(N)、 32%(Mi)、 5%(Mo)、 0%(S)
	D180*	57%(N)、 35%(Mi)、 7%(Mo)、 1%(S)	74%(N)、 23%(Mi)、 3%(Mo)、 0%(S)
瘙痒	J60*	37%(N)、 48%(Mi)、 15%(Mo)、 0%(S)	52%(N)、 47%(Mi)、 7%(Mo)、 1%(S)
	D120*	51%(N)、 42%(Mi)、 7%(Mo)、 0%(S)	71%(N)、 26%(Mi)、 3%(Mo)、 0%(S)
	D180*	61%(N)、 35%(Mi)、 4%(Mo)、 0%(S)	75%(N)、 22%(Mi)、 3%(Mo)、 0%(S)
脱皮	D60*	37%(N)、 41%(Mi)、 21%(Mo)、 1%(S)	48%(N)、 43%(Mi)、 9%(Mo)、 1%(S)

[0198]

	D120*	44%(N) 、 42%(Mi) 、 14%(Mo) 、 0%(S)	60%(N)、 31%(Mi)、 8%(Mo)、 1%(S)
	D180*	57%(N) 、 35%(Mi) 、 8%(Mo)、 0%(S)	71%(N)、 26%(Mi)、 3%(Mo)、 0%(S)
发红	D60	41%(N) 、 46%(Mi) 、 13%(Mo) 、 0%(S)	53%(N)、 39%(Mi)、 8%(Mo)、 0%(S)
	D120*	43%(N) 、 49%(Mi) 、 7%(Mo)、 1%(S)	68%(N)、 29%(Mi)、 3%(Mo)、 0%(S)
	D180*	59%(N) 、 35%(Mi) 、 6%(Mo)、 0%(S)	73%(N)、 26%(Mi)、 1%(Mo)、 0%(S)

[0199] N :无 ;Mi :少量的 ;Mo :中等的 ;S :严重的

[0200] 在整个研究期间,对象感觉到与第一组相比较第二组中较少的皮肤不适的症状。因此,所测试的食品补充剂可以在统计学上减少与局部涂敷视黄酸相关的皮肤不适的感觉。

[0201] 3.2耐受性的总体评价

[0202] 在 60 天、120 天和 180 天后,通过参与该研究的皮肤病专家和对象给出的调查表,检测对治疗的皮肤耐受性。

[0203] 表 1(皮肤病专家评价) 和表 2(对象自我评价) 汇总了在第一组和第二组中所得到的皮肤耐受性结果。通过回答下面问题“迄今为止你认为对于治疗的耐受性是”,结果以对象的百分数表示。可能的回答为优异、良好、一般和差。

[0204] 表 3:皮肤病专家对于第一组和第二组中的治疗的耐受性的评价

[0205]

	第一组			第二组		
	D60	D120	D180	D60	D120	D180
优异的	15%	20%	23%	34%	47%	53%
良好	62%	58%	63%	56%	49%	44%
一般	24%	23%	15%	10%	5%	3%
差	0%	0%	0%	0%	0%	0%
G1 对 G2	从 D60 开始的统计学上的显著差异支持 G2 ($p<0.001$)					

[0206] 表 4: 对象对于第一组和第二组中的治疗的耐受性的评价

[0207]

	第一组			第二组		
	D60	D120	D180	D60	D120	D180
优异的	18%	25%	30%	31%	40%	51%
良好	63%	54%	53%	55%	54%	43%
一般	20%	21%	15%	13%	6%	6%
差	0%	1%	2%	1%	0%	0%
G1 对 G2	从 D60 开始的统计学上的显著差异支持 G2 ($p<0.05$)					

[0208] 为了说明在 D180 的皮肤耐受性, 相对于在此后列出的各种症状, 对象给出自我评价, 如在此后的表 5 中所报道的:

[0209] 对于这些评价所选的症状为:

[0210] - 发红减少,

[0211] - 脱皮减少,

- [0212] - 瘙痒减少，
 [0213] - 紧绷减少，和
 [0214] - 皮肤不适减少。
 [0215] 表5：在D180处对象对症状的评价
 [0216]

	第一组	第二组
	D180	D180
发红	59% (N)、 35%(Mi)、 6%(Mo)、 0%(S)	73% (N)、 26%(Mi)、 1%(Mo)、 0%(S)
脱皮	57% (N)、 35%(Mi)、 8%(Mo)、 0%(S)	71% (N)、 26%(Mi)、 3%(Mo)、 0%(S)
瘙痒	61% (N)、 35%(Mi)、 4%(Mo)、 0%(S)	75% (N)、 22%(Mi)、 3%(Mo)、 0%(S)
紧绷	57% (N)、 35%(Mi)、 7%(Mo)、 1%(S)	74% (N)、 23%(Mi)、 3%(Mo)、 0%(S)
皮肤不适感觉	62% (N)、 31%(Mi)、 7%(Mo)、 0%(S)	75% (N)、 23%(Mi)、 2%(Mo)、 0%(S)

- [0217] N :无 ;Mi :少量存在 ;Mo :中等存在 ;S :严重存在
 [0218] 对于“发红”、“脱皮”、“瘙痒”和“皮肤不适感觉”，在 p<0.01 时差异是显著的，且对于“紧绷”，在 p<0.05 时，差异是显著的。
 [0219] 这些测试清楚地表明，根据本发明的口服组合物的施用对于增强个体对局部施用类视黄醇化合物的皮肤耐受性是有效的。