



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103906501 A

(43) 申请公布日 2014. 07. 02

(21) 申请号 201280054471. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 09. 06

A61K 8/60 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 8/73 (2006. 01)

1102709 2011. 09. 06 FR

A61Q 19/08 (2006. 01)

61/538, 269 2011. 09. 23 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 05. 06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/FR2012/051991 2012. 09. 06

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/034855 FR 2013. 03. 14

(71) 申请人 莱雅公司

地址 法国巴黎

(72) 发明人 A. 波特 C. 巴尔唐内克 X. 舒尔茨

E. 普吕多姆

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 黄念 林森

权利要求书2页 说明书28页 附图2页

(54) 发明名称

角叉菜胶和C-糖昔的组合及其用途

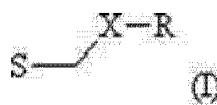
(57) 摘要

本发明涉及一种组合物，其在生理学可接受的介质中含有至少一种角叉菜胶和至少一种以下

通式(I)的C-糖昔的组合：S—X—R
①。本

发明还涉及一种用于改善皮肤的屏障功能或生物力学性能的美容治疗方法。

1. 一种组合物，其特征在于其在生理学可接受的介质中含有至少一种角叉菜胶和至少一种以下通式(I)的C-糖苷的组合：



其中：

- R代表饱和的C₁-C₁₀且特别为C₁-C₄烷基，其可以任选被至少一个选自OH、COOH或COOR”₂的基团取代，R”₂是饱和的C₁-C₄烷基，

- S代表吡喃糖和/或呋喃糖形式并具有L和/或D系列的单糖或包含最多20个糖单位，特别是最多6个糖单位的多糖，所述单糖或多糖有可能被必须为游离的羟基取代，且任选被一个或多个任选受保护的胺官能取代，和

- X代表选自-CO-、-CH(OH)-、-CH(NH₂)-、-CH(NHCH₂CH₂CH₂OH)-、-CH(NHPh)-和-CH(CH₃)-和特别为-CO-、-CH(OH)-或-CH(NH₂)-和更特别为-CH(OH)-的基团，

- 键S-CH₂-X代表具有C-端基异构性质的键，其可以是α或β，
以及其化妆品可接受盐、其溶剂合物如水合物、以及其光学与几何异构体。

2. 如权利要求1所要求保护的组合物，其特征在于该角叉菜胶选自μ、κ、ν、τ或λθ类型的角叉菜胶及其所有比例的混合物。

3. 如前述权利要求之一所要求保护的组合物，其特征在于至少一种角叉菜胶选自λ、κ或ι形式的角叉菜胶，其杂交物及其所有比例的混合物。

4. 如前述权利要求任一项所要求保护的组合物，其特征在于至少一种角叉菜胶提取自选自皱波角叉菜*Chondrus crispus*或长心卡帕藻*Kappaphycus alvarezii*的红藻。

5. 如前述权利要求任一项所要求保护的组合物，其特征在于该角叉菜胶具有5%至25%的硫含量，相对于角叉菜胶的总重量按重量计算。

6. 如前述权利要求任一项所要求保护的组合物，其特征在于该角叉菜胶浓度为该组合物总重量的大于或等于0.001%和小于1%。

7. 如前述权利要求任一项所要求保护的组合物，其特征在于该角叉菜胶浓度小于或等于0.1%。

8. 如前述权利要求任一项所要求保护的组合物，其特征在于该C-糖苷是式I的化合物，其中S代表选自D-葡萄糖、D-木糖、L-岩藻糖、D-半乳糖和D-麦芽糖，且尤其为D-木糖的单糖。

9. 如前述权利要求任一项所要求保护的组合物，其特征在于该C-糖苷/角叉菜胶重量浓度比大于25。

10. 如权利要求1至5任一项所定义的至少一种角叉菜胶和如权利要求1或5所定义的至少一种C-糖苷的协同组合，其特征在于该组合协同刺激角质细胞的编码角质化包膜的成熟。

11. 用于改善皮肤屏障功能、或用于提高皮肤弹性和/或柔软性、或用于改善皮肤的透明度和/或光泽的美容治疗方法，其特征在于向个体皮肤施加如权利要求1至9之一所要求保护的至少一种组合物或如权利要求10所要求保护的组合。

12. 如前述权利要求中所要求保护的方法，其特征在于其涉及抗击皮肤脱水。

13. 如权利要求 11 或 12 所要求保护的方法, 其特征在于还向皮肤施加至少一种促进角质细胞和 / 或成纤维细胞增殖的附加活性剂。

14. 如前述权利要求中所要求保护的方法, 其特征在于至少一种附加活性剂是选自甘露糖和鼠李糖及其混合物的单糖。

15. 如前述权利要求中所要求保护的方法, 其特征在于施加 C- β -D-木吡喃糖昔-2-羟基丙烷、角叉菜胶和鼠李糖的至少一种组合或含有该组合的组合物。

16. 如权利要求 14 或 15 所要求保护的方法, 其特征在于该单糖 / 角叉菜胶浓度比大于 1。

17. 如权利要求 10 所定义的角叉菜胶与至少一种式 I 的 C- 糖昔的至少一种协同组合的用途, 用于通过降低其粗糙度和 / 或通过提高皮肤透明度或光泽从而可存留地改善皮肤表面状态, 和用于可存留地提高其弹性。

角叉菜胶和 C- 糖昔的组合及其用途

[0001] 本发明涉及组合物，尤其是化妆品组合物，并涉及表现出对角质化包膜 (l'enveloppe cornée) 的成熟的改善作用的组合。本发明还涉及这些组合与组合物的用途，并还涉及一种美容治疗方法，尤其是用于促进皮肤保持优质屏障功能和最佳生物力学性能。

[0002] 皮肤是一种其中细胞结合在一起并整体彼此附着的组织。皮肤组织构成包含皮脂腺或汗腺以及毛囊的外覆层。皮肤且特别是头皮是不断更新的上皮细胞。这种更新或脱皮是一种导致难以觉察和不可见地除去表面细胞的协调且精细调控的过程。

[0003] 人类皮肤由两种区室构成，即上区室——表皮，和深层区室——真皮。

[0004] 表皮常规分为构成表皮胚层的角质细胞的基底层，由位于胚层上的几个多角细胞层组成的棘层，一个至三个由含有不同的细胞质内含物、角质透明蛋白粒的扁平细胞组成的“颗粒”层，以及最后的由处于其分化末期的角质细胞(称为角质细胞)组成的称为角化层(或角质层)的上层组合。

[0005] 角质细胞是主要由含有细胞角蛋白的纤维材料构成的无核细胞，其被角质化包膜围绕。新的角质细胞不断产生以补充表皮细胞通过称为“脱皮”的机理从角化层的持续损失。

[0006] 但是，基底层中细胞的产生与脱皮水平之间的不平衡尤其会导致在皮肤表面处形成鳞屑。类似地，角质层的细胞的终末分化不足出于各种原因会导致形成可以被肉眼看到的大而厚的细胞簇，称为“鳞屑”，或在其它情况下，导致角质层变薄。终末分化中的失调会导致表皮的脆性或甚至屏障功能失效、角质层的慢性脱水、失去机械弹性、紧绷以及皮肤缺乏光泽和透明度。

[0007] 作为促进皮肤表面肤质损伤的因素的实例，可以提及应激(stress)、冬季、多余的皮脂或缺乏滋润。这些失调也出现在老年人的干燥皮肤的情况下。

[0008] 因此，皮肤屏障的损伤可以出现在存在外部侵袭因素的情况下，所述外部侵袭因素例如刺激物(洗涤剂、酸、碱、氧化剂、还原剂、浓缩溶剂和有毒气体或烟雾)、机械应力(摩擦、冲击、擦伤、表面脱落、灰尘或粒子喷射、剃须或脱毛)、热或气候失衡(寒冷、干燥、辐射)、异生物体(有害微生物、过敏原)或内部侵袭因素如心理压力。

[0009] 角质层终末分化过程中的一个关键步骤是角质化包膜(CE)的蛋白质前体的交联。这种现象在在皮肤凝聚力的开发与保持以及皮肤的物理性质如屏障功能起到至关重要的作用，并且是终末分化过程中的关键步骤。

[0010] 角质化包膜是角质细胞的一个重要组成部分。在健康个体中，屏障功能受损(特别是面部)可能与角质层的上层中存在不成熟与脆性的角质化包膜有关(Hirao T. 等人，IFSCC Mag 2002；6(2)：103-109)。

[0011] CE 由角质层的深层向上层的成熟可以通过形态学和生物物理或机械参数来表征。

[0012] 常规使用的保湿剂如湿润剂、保湿聚合物或脂肪物质如凡士林暂时改变皮肤的表面性质。这些活性剂可以通过在皮肤表面形成薄膜而招致角质层的机械柔性、其滋润状态的提高、以及皮肤细微纹理的改善。

[0013] 通常,这些效果并不持久,仅能持续几个小时。此外,在清洁皮肤后,这些活性剂被除去,在皮肤上的机械柔性效果和皮肤纹理或其光学性质的改善均消失。

[0014] 此外,在皮肤上使用成膜剂,特别是使用湿润剂和高分子量亲水性多糖,常常导致在皮肤上的“紧绷(tenseur)”效果,提高了皮肤的弹性模量,这种表面硬化导致皮肤不适。

[0015] 这些聚合物(往往是带电荷的)还会导致制剂的过度增稠,并且它们的使用限制了配制能力和对新颖质地的探索。难以在制剂中以高浓度使用它们,这限制了它们的生物学影响。

[0016] 最后,通常采用保湿活性剂处理缺乏光泽的干燥皮肤,该保湿活性剂对角质层的分化和成熟有效果。这些活性剂极少具有增生抗衰老作用,极少具有刺激表皮再生作用,并极少导致活体表皮厚度的增加(抗衰老作用)。这两种机理通常是对立的。

[0017] 因此需要改善皮肤特别是干燥或衰老皮肤的表面状态的活性剂,同时避免对使用者的紧绷和不舒适感觉;需要还改善质地性质与肤色光泽的活性剂。

[0018] 显示正确成熟的角质化包膜的保持或复原对维持优质屏障功能而言至关重要,所述屏障功能确保了针对外部侵袭的防护与皮肤特别是表皮的持久保湿。

[0019] 已经出乎意料地发现,这些目的和其它目的可以用角叉菜胶(carraghénanes)与C-糖苷(C-glycoside)的组合实现,该组合具有促进角质细胞的角质化包膜成熟的改善性质;这种诱导分化能够持久改善皮肤的表面品质和/或其生物物理性质。此类组合由此可用于许多应用,特别是在化妆品领域。

[0020] 专利申请 WO 02/051 828 描述了新型 C- 糖苷衍生物及其用于促进经由皮肤成纤维细胞合成 GAG 从而抗击皮肤老化与干燥迹象的用途。

[0021] 专利申请 FR 2 903 003 描述了使用 C- 糖苷衍生物增强屏障功能。

[0022] 角叉菜胶是从海藻中提取的多糖,用于食品部门作为胶凝剂。

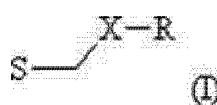
[0023] FR 2 917 971 描述了使用水解角叉菜胶或琼脂获得的寡糖作为减肥活性剂。

[0024] EP 1 402 874 描述了含有天然或半合成硫酸化多糖作为渗透剂或作为促进头发再生的药剂的酸性组合物,用于漂白皮肤、促进头发染色或用于在皮肤上的立即张紧效果。

[0025] JP 05051311 描述了几种类型的角叉菜胶和刺槐豆胶的混合物作为皮肤湿润剂。

[0026] 但是,就本发明人的知识,从未提议这些化合物用于持久改善皮肤的表面性质和促进角质化包膜的成熟。

[0027] 这是为什么本发明的一个主题是一种组合物,其在生理学可接受的介质中含有至少一种角叉菜胶和至少一种以下通式(I)的 C- 糖苷的组合:



其中:

- R 代表饱和的 C₁-C₁₀ 且特别为 C₁-C₄ 烷基,其可以任选被至少一个选自 OH、COOH 或 COOR" 的基团取代, R" 是饱和的 C₁-C₄ 烷基,

- S 代表吡喃糖和/或呋喃糖形式并具有 L 和/或 D 系列的单糖或包含最多 20 个糖单位,特别是最多 6 个糖单位的多糖,所述单糖或多糖有可能被必须为游离的羟基取代,且任选被一个或多个任选受保护的胺官能取代,和

- X 代表选自 -CO-、-CH(OH)-、-CH(NH₂)-、-CH(NHCH₂CH₂CH₂OH)-、-CH(NHPh)- 和 -CH(CH₃)-

- 和特别为 $-CO-$ 、 $-CH(OH)-$ 或 $-CH(NH_2)-$ 和更特别为 $-CH(OH)-$ 的基团，

- 键 $S-CH_2-X$ 代表具有 C- 端基异构 (C-anomérique) 性质的键, 其可以是 α 或 β ,
以及其化妆品可接受盐、其溶剂合物如水合物、以及其光学与几何异构体。

[0028] 本发明的一个主题还是至少一种如上定义的 C- 糖昔衍生物与至少一种角叉菜胶的协同组合, 所述组合协同刺激该角质化包膜的成熟。

[0029] 本发明还涉及此类组合或包含至少一种 C- 糖昔与至少一种角叉菜胶的组合物用于通过降低皮肤的粗糙度和 / 或通过提高其透明度或光泽从而有利地以可存留 (rémanent) 方式改善皮肤表面状态和用于提高皮肤弹性的用途, 这种效果优选是可存留的。

[0030] 本发明的另一主题是用于改善皮肤的屏障功能、或用于提高皮肤的弹性和 / 或柔软性、或用于改善皮肤的透明度和 / 或光泽的美容治疗方法, 包括将至少一种本发明的组合物或组合施加到个体的皮肤上。

[0031] 现在已经证实角叉菜胶与 C- 糖昔的组合具有促进角质化包膜的成熟且更通常用于改善导致形成角质层的分化过程的协同效应。含有它们的组合或组合物由此能够改善皮肤特别是表皮的生物物理性质和 / 或对抗其降低。改善的性质尤其反映为皮肤屏障功能的改善, 也可反映为皮肤表面粗糙度的降低和 / 或柔软性的提高。

[0032] 在本发明中已经表明, 具有良好成熟的角质细胞(反映为角质化包膜具有构成的脂质包膜, 允许用尼罗红可测量地染色) 具有比未成熟角质细胞低大约 2 倍的粗糙度 : 成熟角质细胞的粗糙度为大约 42 nm, 不成熟角质细胞为大约 72 nm。这些不成熟的角质细胞具有脆性和刚性的包膜, 起因于未充分交联的蛋白质包膜和未构成的脂质包膜(其因此不可以通过用尼罗红染色来识别, 但可通过外皮蛋白特异性免疫组织化学来识别)。这些成熟和不成熟的角质细胞的粗糙度尤其可以通过原子力显微镜法 (AFM) 和形貌图像分析来显示。

[0033] 此外, 角质化包膜完全成熟的角质细胞与不成熟角质细胞相比不那么厚。

[0034] 角质细胞的这些性质对皮肤的视觉外观具有很大影响 : 当表面粗糙度和角质细胞厚度降低时皮肤的光透射和反射将更好, 获得具有提高的光泽和透明度的皮肤。

[0035] 此外, 已经令人惊讶地显示, 与具有不成熟的角质化包膜的角质细胞相比, 具有成熟角质化包膜的角质细胞更坚硬 (dureté)。成熟角质细胞的损耗参数也小于不成熟角质细胞。这种性质将影响皮肤的感觉 : 载体的机械弹性和硬度越高, 损耗越低, 并且感觉越柔软和越滑润 (glissant)。

[0036] 还改善了皮肤的柔顺感。

[0037] 这些性质即使在非常低的吸湿性条件下也能保留。

[0038] 面对极端条件保持机械性质确保了在极度干燥的条件或外部条件的强烈变化下保持皮肤的物理性质。

[0039] 本发明的组合与组合物能够改善角质细胞的硬度和弹性, 降低它们的厚度和它们的粗糙度。实施本发明有助于角质细胞的优质成熟。本发明由此以持久方式给出了对皮肤有益的性质, 特别是 :

- 有效的屏障功能,
- 保湿效果,

- 皮肤的弹性、柔软性和光滑质地，
- 具有低粗糙度的表面形貌、良好的组织凝聚力和皮肤及其透明度的视觉外观的改善。

[0040] 以持久方式向皮肤提供这些性质，即它们持续数天和 / 或数周，即使皮肤已经不再与本发明的组合与组合物接触。

[0041] 本发明的一个主题还是一种用于改善皮肤的屏障功能和 / 或保湿作用和 / 或耐污染性的美容治疗方法，其特征在于向所述皮肤施加有效量的如上定义的至少一种组合或组合物。

[0042] 已知的是，通常伴随着年龄观察到皮肤干燥的提高，但是此类皮肤干燥状态也可以出现在年轻人身上。具体地，皮肤干燥状态是可能存在于年轻人的生理状态，没有任何病理原因。这种干燥可能是固有的，通常在具有苍白、薄和 / 或脆性皮肤的个体的情况下。

[0043] 此外，许多外部因素会导致皮肤干燥或加重已经为干性的皮肤的状态。在这些因素中，可以提到严酷的气候条件如日光，或暴露于某些化学或治疗剂。

[0044] 在生理方面，干燥皮肤通常与皮肤保湿水平降低和屏障功能损失有关，这可以通过经表皮水份丢失来测得。在感官方面，干燥皮肤的特征尤其在于紧绷感和 / 或皮肤张力。出于显而易见的原因，这些表现导致不适或甚至疼痛。

[0045] 现在，在某些情况下，无论是皮肤老化、光化性老化、营养失调、反复的物理或化学侵袭因素(如紫外线、污染、风、寒冷或空调处理空气)或心理因素(疲劳、应激(stress))，可以在其组成和 / 或在其脂质合成方面定性或定量地改变人类表皮。

[0046] 本发明的组合物、方法和用途由此证明能够特别有效地：

- 治疗皮肤干燥状态，
- 治疗干性皮肤，
- 治疗与干性皮肤相关的瘙痒和 / 或紧绷，
- 生理恢复角质层的适当保湿，
- 治疗低脂溢性干性皮肤，
- 预防和 / 或减少与皮肤干燥有关的皱纹，
- 改善干性皮肤和干性头皮的舒适性，
- 对抗干燥导致的皮肤的暗沉和 / 或无生气的外观，
- 治疗经受化学产品例如脱皮组合物引发的或通过辐射脱皮引发或机械引发(尤其通过摩擦，例如剃须)的干燥外源性应激的皮肤。

[0047] 特别地，该组合和组合物可用作改善皮肤保湿的试剂。

[0048] 根据本发明的一个实施方案，本发明的方法或用途将涉及预防和 / 或治疗干性皮肤和 / 或减轻与皮肤干燥相关的体征，无论其是固有的或是获得的。

[0049] 在一个实施方案中，本发明由此涉及强化皮肤对内部和 / 或外部压力(stress internes et/ou externes)的耐受性。

[0050] 本发明的方法尤其可应用于超过 40 岁且特别超过 50 岁的个体。

[0051] 根据再一方面，本发明涉及角叉菜胶与 C- 糖昔的组合用于强化皮肤对外部侵袭因素，特别是对污染和污染物(如粒子、臭氧、氮氧化物、硫氧化物和 / 或重金属尤其如钴、铬或汞)或对自由基、对温度或大气相对湿度的骤然变化、对风、对空调处理空气、对机械

应力、尤其对某些粗糙织物或过于积极的卫生护理造成的刺激的耐受性的用途或使用它们以强化皮肤对此类外部侵袭因素的耐受性的方法；该使用还可以用于强化皮肤对内部压力(stress internes)的抗性，尤其改善由于心理压力导致的变化或改善皮肤表面状态反映出的疲劳。

[0052] 术语“生理学可接受的介质”是指可以与角蛋白材料，特别是皮肤、黏膜、头发、身体毛发和指甲相容的介质。其特别是化妆品或皮肤病学可接受的介质。

[0053] 术语“皮肤”是指整个皮肤覆盖物，包括黏膜和头皮。

[0054] 可用于实施本发明的式(I)的C-糖昔特别是其中R表示饱和直链C₁-C₆，特别是C₁-C₄和优选C₁-C₂烷基且更优选甲基的那些。

[0055] 在适用于本发明的烷基中尤其可以提及甲基、乙基、异丙基、正丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、戊基、正己基、环丙基、环戊基和环己基。

[0056] 根据本发明的一个实施方案，可以使用符合式(I)的C-糖昔衍生物，其中S可以代表吡喃糖和/或呋喃糖形式并具有L和/或D系列的单糖或包含最多6个糖单位的多糖，所述单糖或多糖含有至少一个必须为游离的羟基官能和/或任选一个或多个必须为受保护的胺官能，除此之外X和R保留所有先前给出的定义。

[0057] 有利地，本发明的单糖可以选自D-葡萄糖、D-半乳糖、D-甘露糖、D-木糖、D-来苏糖、L-岩藻糖、L-阿拉伯糖、L-鼠李糖、D-葡萄糖醛酸、D-半乳糖醛酸、D-艾杜糖醛酸、N-乙酰基-D-葡萄糖胺和N-乙酰基-D-半乳糖胺，并有利地表示D-葡萄糖、D-木糖、N-乙酰基-D-葡萄糖胺或L-岩藻糖，特别是D-木糖。

[0058] 更特别地，本发明的含有最多6个糖单元的多糖可以选自D-麦芽糖、D-乳糖、D-纤维二糖、D-麦芽三糖，结合选自D-艾杜糖醛酸或D-葡萄糖醛酸的糖醛酸与选自D-半乳糖胺、D-葡萄糖胺、N-乙酰基-D-半乳糖胺和N-乙酰基-D-葡萄糖胺的己糖胺的二糖，含有至少一个木糖的寡糖，其有利地选自木二糖、甲基-β-木二糖昔、木三糖、木四糖、木五糖和木六糖且尤其为木二糖，其由经1-4键连接的两个木糖分子组成。

[0059] 更特别地，S可以代表选自D-葡萄糖、D-木糖、L-岩藻糖、D-半乳糖和D-麦芽糖且尤其为D-木糖的单糖。

[0060] 优选使用式(I)的C-糖昔衍生物，其中：

- R代表未取代的直链C₁-C₄烷基，尤其是C₁-C₂，特别是甲基；
- S代表如前所述的单糖，特别选自D-葡萄糖、D-木糖、N-乙酰基-D-葡萄糖胺或L-岩藻糖，特别是D-木糖；
- X代表选自-CO-、-CH(OH)-和-CH(NH₂)-且优选为-CH(OH)-的基团。

[0061] 本发明所述化合物的可接受的盐包括所述化合物的常规无毒盐，如由有机或无机酸形成的那些。可以提及的实例包括无机酸的盐，无机酸如硫酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸或硼酸。还可以提及有机酸的盐，其可以包含一个或多个羧酸、磺酸或膦酸基团。它们可以是直链、支链或环状的脂族酸，或芳族酸。这些酸还可以包括一个或多个选自O和N的杂原子，例如以羟基的形式。尤其可以提及丙酸、乙酸、对苯二甲酸、柠檬酸和酒石酸。

[0062] 当式(I)的化合物包含酸性基团时，可以用无机碱如LiOH、NaOH、KOH、Ca(OH)₂、NH₄OH、Mg(OH)₂或Zn(OH)₂中和酸基团；或用有机碱如伯、仲或叔烷基胺，例如三乙胺或丁胺。该伯、仲或叔烷基胺可以包含一个或多个氮和/或氧原子并由此包含例如一个或多

个醇官能；尤其可以提及 2- 氨基 -2- 甲基丙醇、三乙醇胺、2- 二甲基氨基丙醇和 2- 氨基 -2-(羟基甲基)-1,3- 丙二醇。还可以提及赖氨酸或 3-(二甲基氨基) 丙胺。

[0063] 本发明所述化合物的可接受的溶剂合物包含常规溶剂合物，例如因存在溶剂而在制备所述化合物的最后步骤中形成的那些。例如可以提及由于存在水或直链或支链醇如乙醇或异丙醇而形成的溶剂合物。

[0064] 在根据本发明使用的式(I)的 C- 糖昔衍生物中，下面是最特别予以考虑的：

1. C-β-D- 木吡喃糖昔 - 正丙 -2- 酮；
2. C-α-D- 木吡喃糖昔 - 正丙 -2- 酮；
3. 1-[2-(3- 羟基丙基氨基) 丙基]-C-β-D- 吡喃木糖；
4. 1-[2-(3- 羟基丙基氨基) 丙基]-C-α-D- 吡喃木糖；
5. C-β-D- 木吡喃糖昔 -2- 羟基丙烷；
6. C-α-D- 木吡喃糖昔 -2- 羟基丙烷；
7. C-β-D- 木吡喃糖昔 -2- 氨基丙烷；
8. C-α-D- 木吡喃糖昔 -2- 氨基丙烷；
9. C-β-D- 木吡喃糖昔 -2- 苯基氨基丙烷；
10. C-α-D- 木吡喃糖昔 -2- 苯基氨基丙烷；
11. 3- 甲基 -4-(C-β-D- 木吡喃糖昔) 丁酸乙酯；
12. 3- 甲基 -4-(C-α-D- 木吡喃糖昔) 丁酸乙酯；
13. 6-(C-β-D- 木吡喃糖昔)-5- 酮基己酸；
14. 6-(C-α-D- 木吡喃糖昔)-5- 酮基己酸；
15. 6-(C-β-D- 木吡喃糖昔)-5- 羟基己酸；
16. 6-(C-α-D- 木吡喃糖昔)-5- 羟基己酸；
17. 6-(C-β-D- 木吡喃糖昔)-5- 氨基己酸；
18. 6-(C-α-D- 木吡喃糖昔)-5- 氨基己酸；
19. 6-(C-β-D- 木吡喃糖昔)-5- 苯基氨基己酸；
20. 6-(C-α-D- 木吡喃糖昔)-5- 苯基氨基己酸；
21. 1-(C-β-D- 木吡喃糖昔) 己 -2,6- 二醇；
22. 1-(C-α-D- 木吡喃糖昔) 己 -2,6- 二醇；
23. 5-(C-β-D- 木吡喃糖昔)-4- 酮基戊酸；
24. 5-(C-α-D- 木吡喃糖昔)-4- 酮基戊酸；
25. 5-(C-β-D- 木吡喃糖昔)-4- 羟基戊酸；
26. 5-(C-α-D- 木吡喃糖昔)-4- 羟基戊酸；
27. 5-(C-β-D- 木吡喃糖昔)-4- 氨基戊酸；
28. 5-(C-α-D- 木吡喃糖昔)-4- 氨基戊酸；
29. 5-(C-β-D- 木吡喃糖昔)-4- 苯基氨基戊酸；
30. 5-(C-α-D- 木吡喃糖昔)-4- 苯基氨基戊酸；
31. 1-(C-β-D- 木吡喃糖昔) 戊 -2,5- 二醇；
32. 1-(C-α-D- 木吡喃糖昔) 戊 -2,5- 二醇；
33. 1-(C-β-D- 吡喃岩藻糖昔) 丙 -2- 酮；

34. 1-(C- α -D- 吡喃岩藻糖苷)丙-2-酮；
35. 1-(C- β -L- 吡喃岩藻糖苷)丙-2-酮；
36. 1-(C- α -L- 吡喃岩藻糖苷)丙-2-酮；
37. 1-(C- β -D- 吡喃岩藻糖苷)-2-羟基丙烷；
38. 1-(C- α -D- 吡喃岩藻糖苷)-2-羟基丙烷；
39. 1-(C- β -L- 吡喃岩藻糖苷)-2-羟基丙烷；
40. 1-(C- α -L- 吡喃岩藻糖苷)-2-羟基丙烷；
41. 1-(C- β -D- 吡喃岩藻糖苷)-2-氨基丙烷；
42. 1-(C- α -D- 吡喃岩藻糖苷)-2-氨基丙烷；
43. 1-(C- β -L- 吡喃岩藻糖苷)-2-氨基丙烷；
44. 1-(C- α -L- 吡喃岩藻糖苷)-2-氨基丙烷；
45. 1-(C- β -D- 吡喃岩藻糖苷)-2-苯基氨基丙烷；
46. 1-(C- α -D- 吡喃岩藻糖苷)-2-苯基氨基丙烷；
47. 1-(C- β -L- 吡喃岩藻糖苷)-2-苯基氨基丙烷；
48. 1-(C- α -L- 吡喃岩藻糖苷)-2-苯基氨基丙烷；
49. 3-甲基-4-(C- β -D- 吡喃岩藻糖苷)丁酸乙酯；
50. 3-甲基-4-(C- α -D- 吡喃岩藻糖苷)丁酸乙酯；
51. 3-甲基-4-(C- β -L- 吡喃岩藻糖苷)丁酸乙酯；
52. 3-甲基-4-(C- α -L- 吡喃岩藻糖苷)丁酸乙酯；
53. 6-(C- β -D- 吡喃岩藻糖苷)-5-酮基己酸；
54. 6-(C- α -D- 吡喃岩藻糖苷)-5-酮基己酸；
55. 6-(C- β -L- 吡喃岩藻糖苷)-5-酮基己酸；
56. 6-(C- α -L- 吡喃岩藻糖苷)-5-酮基己酸；
57. 6-(C- β -D- 吡喃岩藻糖苷)-5-羟基己酸；
58. 6-(C- α -D- 吡喃岩藻糖苷)-5-羟基己酸；
59. 6-(C- β -L- 吡喃岩藻糖苷)-5-羟基己酸；
60. 6-(C- α -L- 吡喃岩藻糖苷)-5-羟基己酸；
61. 6-(C- β -D- 吡喃岩藻糖苷)-5-氨基己酸；
62. 6-(C- α -D- 吡喃岩藻糖苷)-5-氨基己酸；
63. 6-(C- β -L- 吡喃岩藻糖苷)-5-氨基己酸；
64. 6-(C- α -L- 吡喃岩藻糖苷)-5-氨基己酸；
65. 1-(C- β -D- 吡喃岩藻糖苷)己-2,6-二醇；
66. 1-(C- α -D- 吡喃岩藻糖苷)己-2,6-二醇；
67. 1-(C- β -L- 吡喃岩藻糖苷)己-2,6-二醇；
68. 1-(C- α -L- 吡喃岩藻糖苷)己-2,6-二醇；
69. 5-(C- β -D- 吡喃岩藻糖苷)-4-酮基戊酸；
70. 5-(C- α -D- 吡喃岩藻糖苷)-4-酮基戊酸；
71. 5-(C- β -L- 吡喃岩藻糖苷)己-2,6-二醇)-4-酮基戊酸；
72. 5-(C- α -L- 吡喃岩藻糖苷)己-2,6-二醇)-4-酮基戊酸；

73. 5-(C- β -D- 吡喃岩藻糖昔)-4- 羟基戊酸；
74. 5-(C- α -D- 吡喃岩藻糖昔)-4- 羟基戊酸；
75. 5-(C- β -L- 吡喃岩藻糖昔)-4- 羟基戊酸；
76. 5-(C- α -L- 吡喃岩藻糖昔)-4- 羟基戊酸；
77. 5-(C- β -D- 吡喃岩藻糖昔)-4- 氨基戊酸；
78. 5-(C- α -D- 吡喃岩藻糖昔)-4- 氨基戊酸；
79. 5-(C- β -L- 吡喃岩藻糖昔)-4- 氨基戊酸；
80. 5-(C- α -L- 吡喃岩藻糖昔)-4- 氨基戊酸；
81. 1-(C- β -D- 吡喃岩藻糖昔) 戊-2,5- 二醇；
82. 1-(C- α -D- 吡喃岩藻糖昔) 戊-2,5- 二醇；
83. 1-(C- β -L- 吡喃岩藻糖昔) 戊-2,5- 二醇；
84. 1-(C- α -L- 吡喃岩藻糖昔) 戊-2,5- 二醇；
85. 1-(C- β -D- 吡喃葡萄糖基)-2- 羟基丙烷；
86. 1-(C- α -D- 吡喃葡萄糖基)-2- 羟基丙烷；
87. 1-(C- β -D- 吡喃葡萄糖基)-2- 氨基丙烷；
88. 1-(C- α -D- 吡喃葡萄糖基)-2- 氨基丙烷；
89. 1-(C- β -D- 吡喃葡萄糖基)-2- 苯基氨基丙烷；
90. 1-(C- α -D- 吡喃葡萄糖基)-2- 苯基氨基丙烷；
91. 3- 甲基-4-(C- β -D- 吡喃葡萄糖基) 丁酸乙酯；
92. 3- 甲基-4-(C- α -D- 吡喃葡萄糖基) 丁酸乙酯；
93. 6-(C- β -D- 吡喃葡萄糖基)-5- 酮基己酸；
94. 6-(C- α -D- 吡喃葡萄糖基)-5- 酮基己酸；
95. 6-(C- β -D- 吡喃葡萄糖基)-5- 羟基己酸；
96. 6-(C- α -D- 吡喃葡萄糖基)-5- 羟基己酸；
97. 6-(C- β -D- 吡喃葡萄糖基)-5- 氨基己酸；
98. 6-(C- α -D- 吡喃葡萄糖基)-5- 氨基己酸；
99. 6-(C- β -D- 吡喃葡萄糖基)-5- 苯基氨基己酸；
100. 6-(C- α -D- 吡喃葡萄糖基)-5- 苯基氨基己酸；
101. 1-(C- β -D- 吡喃葡萄糖基) 己-2,6- 二醇；
102. 1-(C- α -D- 吡喃葡萄糖基) 己-2,6- 二醇；
103. 5-(C- β -D- 吡喃葡萄糖基)-4- 酮基戊酸；
104. 5-(C- α -D- 吡喃葡萄糖基)-4- 酮基戊酸；
105. 5-(C- β -D- 吡喃葡萄糖基)-4- 羟基戊酸；
106. 5-(C- α -D- 吡喃葡萄糖基)-4- 羟基戊酸；
107. 5-(C- β -D- 吡喃葡萄糖基)-4- 氨基戊酸；
108. 5-(C- α -D- 吡喃葡萄糖基)-4- 羟基戊酸；
109. 5-(C- β -D- 吡喃葡萄糖基)-4- 苯基氨基戊酸；
110. 5-(C- α -D- 吡喃葡萄糖基)-4- 苯基氨基戊酸；
111. 1-(C- β -D- 吡喃葡萄糖基) 戊-2,5- 二醇；

112. 1-(C- α -D- 吡喃葡萄糖基) 戊-2,5-二醇；
113. 1-(C- β -D- 吡喃半乳糖基)-2-羟基丙烷；
114. 1-(C- α -D- 吡喃半乳糖基)-2-羟基丙烷；
115. 1-(C- β -D- 吡喃半乳糖基)-2-氨基丙烷；
116. 1-(C- α -D- 吡喃半乳糖基)-2-氨基丙烷；
117. 1-(C- β -D- 吡喃半乳糖基)-2-苯基氨基丙烷；
118. 1-(C- α -D- 吡喃半乳糖基)-2-苯基氨基丙烷；
119. 3-甲基-4-(β -D- 吡喃半乳糖基) 丁酸乙酯；
120. 3-甲基-4-(α -D- 吡喃半乳糖基) 丁酸乙酯；
121. 6-(C- β -D- 吡喃半乳糖基)-5-酮基己酸；
122. 6-(C- α -D- 吡喃半乳糖基)-5-酮基己酸；
123. 6-(C- β -D- 吡喃半乳糖基)-5-羟基己酸；
124. 6-(C- α -D- 吡喃半乳糖基)-5-羟基己酸；
125. 6-(C- β -D- 吡喃半乳糖基)-5-氨基己酸；
126. 6-(C- α -D- 吡喃半乳糖基)-5-氨基己酸；
127. 6-(C- β -D- 吡喃半乳糖基)-5-苯基氨基己酸；
128. 6-(C- α -D- 吡喃半乳糖基)-5-苯基氨基己酸；
129. 1-(C- β -D- 吡喃半乳糖基) 己-2,6-二醇；
130. 1-(C- α -D- 吡喃半乳糖基) 己-2,6-二醇；
131. 6-(C- β -D- 吡喃半乳糖基)-5-酮基戊酸；
132. 6-(C- α -D- 吡喃半乳糖基)-5-酮基戊酸；
133. 6-(C- β -D- 吡喃半乳糖基)-5-羟基戊酸；
134. 6-(C- α -D- 吡喃半乳糖基)-5-羟基戊酸；
135. 6-(C- β -D- 吡喃半乳糖基)-5-氨基戊酸；
136. 6-(C- α -D- 吡喃半乳糖基)-5-氨基戊酸；
137. 6-(C- β -D- 吡喃半乳糖基)-5-苯基氨基戊酸；
138. 6-(C- α -D- 吡喃半乳糖基)-5-苯基氨基戊酸；
139. 1-(C- β -D- 吡喃半乳糖基) 戊-2,6-二醇；
140. 1-(C- α -D- 吡喃半乳糖基) 戊-2,6-二醇；
141. 1-(C- β -D- 呋喃岩藻糖基) 丙-2-酮；
142. 1-(C- α -D- 呋喃岩藻糖基) 丙-2-酮；
143. 1-(C- β -L- 呋喃岩藻糖基) 丙-2-酮；
144. 1-(C- α -L- 呋喃岩藻糖基) 丙-2-酮；
145. 3'-(乙酰胺基-C- β -D- 吡喃葡萄糖基) 丙-2'-酮；
146. 3'-(乙酰胺基-C- α -D- 吡喃葡萄糖基) 丙-2'-酮；
147. 1-(乙酰胺基-C- β -D- 吡喃葡萄糖基)-2-羟基丙烷；
148. 1-(乙酰胺基-C- β -D- 吡喃葡萄糖基)-2-氨基丙烷；
149. 1-(乙酰胺基-C- β -D- 吡喃葡萄糖基)-2-苯基氨基丙烷；
150. 1-(乙酰胺基-C- α -D- 吡喃葡萄糖基)-2-苯基氨基丙烷；

151. 3- 甲基 -4-(乙酰胺基 -C- β -D- 吡喃葡萄糖基) 丁酸乙酯 ;
152. 3- 甲基 -4-(乙酰胺基 -C- α -D- 吡喃葡萄糖基) 丁酸乙酯 ;
153. 6-(乙酰胺基 -C- β -D- 吡喃葡萄糖基)-5- 酮基己酸 ;
154. 6-(乙酰胺基 -C- α -D- 吡喃葡萄糖基)-5- 酮基己酸 ;
155. 6-(乙酰胺基 -C- β -D- 吡喃葡萄糖基)-5- 羟基己酸 ;
156. 6-(乙酰胺基 -C- α -D- 吡喃葡萄糖基)-5- 羟基己酸 ;
157. 6-(乙酰胺基 -C- β -D- 吡喃葡萄糖基)-5- 氨基己酸 ;
158. 6-(乙酰胺基 -C- α -D- 吡喃葡萄糖基)-5- 氨基己酸 ;
159. 6-(乙酰胺基 -C- β -D- 吡喃葡萄糖基)-5- 苯基氨基己酸 ;
160. 6-(乙酰胺基 -C- α -D- 吡喃葡萄糖基)-5- 苯基氨基己酸 ;
161. 1-(乙酰胺基 -C- β -D- 吡喃葡萄糖基) 己 -2, 6- 二醇 ;
162. 1-(乙酰胺基 -C- α -D- 吡喃葡萄糖基) 己 -2, 6- 二醇 ;
163. 6-(乙酰胺基 -C- β -D- 吡喃葡萄糖基)-5- 酮基戊酸 ;
164. 6-(乙酰胺基 -C- α -D- 吡喃葡萄糖基)-5- 酮基戊酸 ;
165. 6-(乙酰胺基 -C- β -D- 吡喃葡萄糖基)-5- 羟基戊酸 ;
166. 6-(乙酰胺基 -C- α -D- 吡喃葡萄糖基)-5- 羟基戊酸 ;
167. 6-(乙酰胺基 -C- β -D- 吡喃葡萄糖基)-5- 氨基戊酸 ;
168. 6-(乙酰胺基 -C- α -D- 吡喃葡萄糖基)-5- 氨基戊酸 ;
169. 6-(乙酰胺基 -C- β -D- 吡喃葡萄糖基)-5- 苯基氨基戊酸 ;
170. 6-(乙酰胺基 -C- α -D- 吡喃葡萄糖基)-5- 苯基氨基戊酸 ;
171. 1-(乙酰胺基 -C- β -D- 吡喃葡萄糖基) 戊 -2, 5- 二醇 ;
172. 1-(乙酰胺基 -C- α -D- 吡喃葡萄糖基) 戊 -2, 5- 二醇。

[0065] 作为更特别适用于本发明的 C- 糖昔衍生物的非限制性示例，尤其可以提及下列衍生物：

- C- β -D- 木吡喃糖昔 - 正丙 -2- 酮,
- C- α -D- 木吡喃糖昔 - 正丙 -2- 酮,
- C- β -D- 木吡喃糖昔 -2- 羟基丙烷,
- C- α -D- 木吡喃糖昔 -2- 羟基丙烷,
- 1-(C- β -D- 吡喃岩藻糖昔) 丙 -2- 酮,
- 1-(C- α -D- 吡喃岩藻糖昔) 丙 -2- 酮,
- 1-(C- β -L- 吡喃岩藻糖昔) 丙 -2- 酮,
- 1-(C- α -L- 吡喃岩藻糖昔) 丙 -2- 酮,
- 1-(C- β -D- 吡喃岩藻糖昔) -2- 羟基丙烷,
- 1-(C- α -D- 吡喃岩藻糖昔) -2- 羟基丙烷,
- 1-(C- β -L- 吡喃岩藻糖昔) -2- 羟基丙烷,
- 1-(C- α -L- 吡喃岩藻糖昔) -2- 羟基丙烷,
- 1-(C- β -D- 吡喃葡萄糖基) -2- 羟基丙烷,
- 1-(C- α -D- 吡喃葡萄糖基) -2- 羟基丙烷,
- 1-(C- β -D- 吡喃半乳糖基) -2- 羟基丙烷,

- 1-(C- α -D- 吡喃半乳糖基)-2- 羟基丙烷,
 - 1-(C- β -D- 吡喃岩藻糖基) 丙-2- 酮,
 - 1-(C- α -D- 吡喃岩藻糖基) 丙-2- 酮,
 - 1-(C- β -L- 吡喃岩藻糖基) 丙-2- 酮,
 - 1-(C- α -L- 吡喃岩藻糖基) 丙-2- 酮,
 - C- β -D- 麦芽糖昔 - 正丙-2- 酮,
 - C- α -D- 麦芽糖昔 - 正丙-2- 酮,
 - C- β -D- 麦芽糖昔-2- 羟基丙烷,
 - C- α -D- 麦芽糖昔-2- 羟基丙烷,
- 其异构体及其混合物。

[0066] 根据一个实施方案, C- β -D- 木吡喃糖昔-2- 羟基丙烷或 C- α -D- 木吡喃糖昔-2- 羟基丙烷, 更 C- β -D- 木吡喃糖昔-2- 羟基丙烷可以有利地用于制备本发明的组合物。

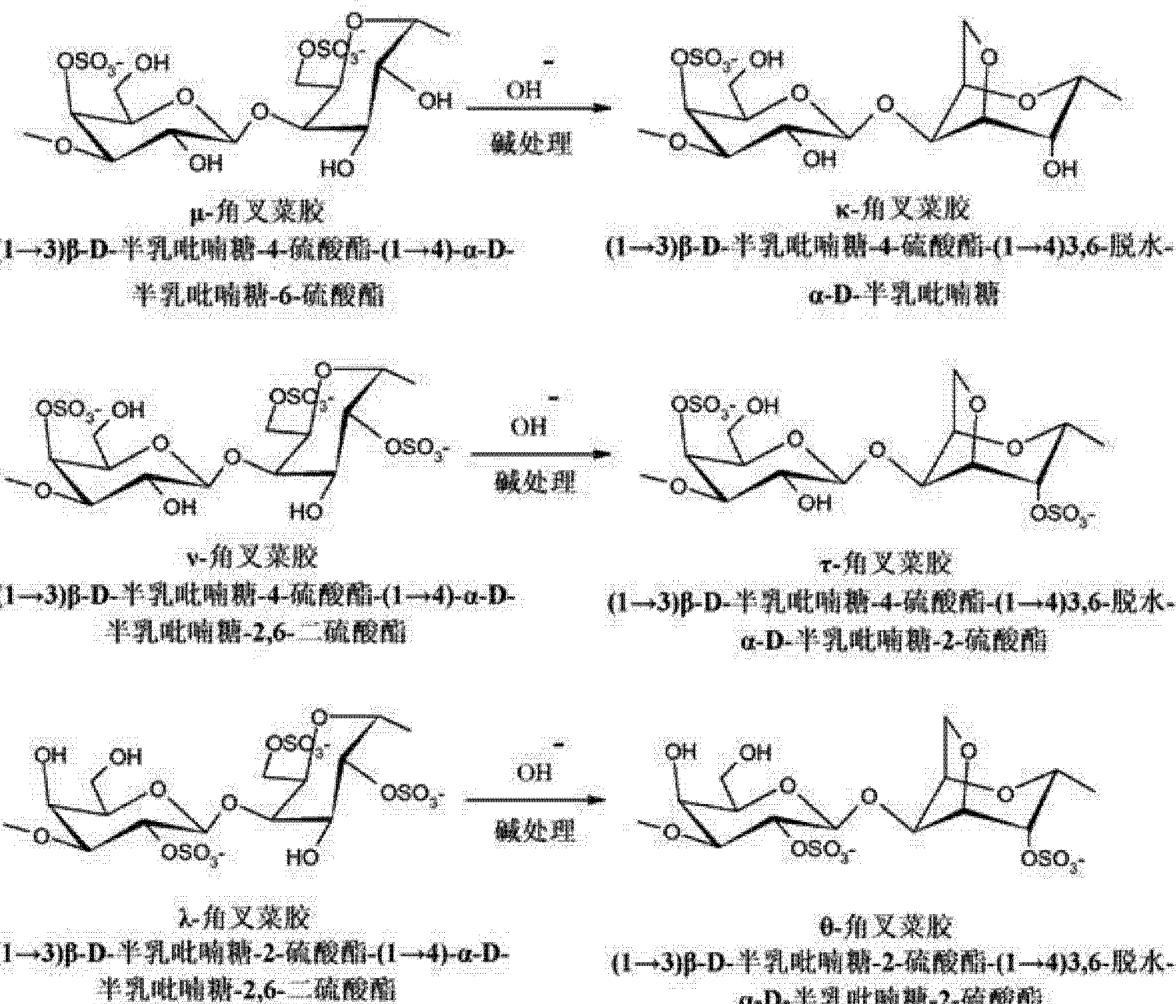
[0067] 根据特定实施方案, 该C- 糖昔衍生物可以是在水 / 丙二醇混合物(60 重量%/40 重量%) 中含有 30 重量% 活性材料的溶液形式的 C- β -D- 木吡喃糖昔-2- 羟基丙烷(或羟丙基四氢吡喃三醇)。

[0068] 自不待言, 根据本发明, 符合式(I)的 C- 糖昔衍生物可以单独使用或与其它 C- 糖昔衍生物以任意比例混合使用。

[0069] 适于本发明的 C- 糖昔衍生物特别可以通过 WO 02/051828 中描述的合成方法获得。

[0070] 角叉菜胶是构成各种红藻的细胞壁的硫酸化多糖。在这些红藻中可以以非限制性方式提及的是长心卡帕藻(*Kappaphycus alvarezii*)、麒麟菜(*Eucheuma denticulatum*)、刺麒麟菜(*Eucheuma spinosum*)、皱波角叉菜(*Chondrus crispus*)、琼枝麒麟菜(*Betaphycus gelatinum*)、*Gigartina skottsbergii*、*Gigartina canaliculata*、*Sarcothalia crispata*、*Mazzaella laminaroides*、钩沙菜(*Hypnea musciformis*)、*Mastocarpus stellatus* 和 *Iridaea cordata*。

[0071] 它们包含二糖单元构成的半乳聚糖长链。这些多糖由交替的(1 → 3) β -D- 半乳吡喃糖(G 单元)和(1 → 4) α - 半乳吡喃糖(D 单元)或 3,6- 脱水- α - 半乳吡喃糖(AnGal 单元)组成。各糖单元可以在位置 2,3,4 或 6 处硫酸化一次或多次。沿着接枝到前述基础结构上的其它糖单元还可以发现甲基和丙酮酸基团。随它们在 KCl 中的溶解度并随后根据硫酸根基团的数量与位置以及在吡喃半乳糖基残基上存在 3', 6'- 脱水桥, 将角叉菜胶初始分为小类。列举了至少 15 种角叉菜胶, 其结构取决于来源的藻类和提取方法。在最常见的角叉菜胶中, 可以提及下列角叉菜胶:



[0072] 这些角叉菜胶由此通常以不同结构的混合物形式获得,如(非限制性方式) κ 、 β 、 κ 、 τ 和 κ 、 μ 形式的混合物。

[0073] 可以使用的角叉菜胶尤其可以选自 μ 、 κ 、 ν 、 τ 或 λ 、 θ 类型的角叉菜胶及其所有比例的混合物。特别适用于本发明的角叉菜胶是 λ 、 κ 或 ν 形式的角叉菜胶,其杂交物及其所有比例的混合物。尤其使用 λ 形式、 κ 形式和 / 或 ν 形式的角叉菜胶或其混合物,特别是衍生自皱波角叉菜(*Chondrus crispus*)或长心卡帕藻(*Kappaphycus alvarezii*)的角叉菜胶。

[0074] 本发明的角叉菜胶可以以酸形式或以成盐形式使用。可以以非限制性方式提及的可接受的盐包括锂、钠、钾、钙、锌和铵盐或与有机碱抗衡离子获得的盐,如伯、仲或叔烷基胺,尤其是三乙胺或丁胺。这些伯、仲或叔烷基胺可以包含一个或多个氮和 / 或氧原子并由此可以包含例如一个或多个醇官能;尤其可以提及氨基-2-甲基-2-丙醇、三乙醇胺和二甲基氨基-2-丙醇。还可以提及赖氨酸或3-(二甲基氨基)丙胺。这些硫酸化多糖还可以包含上文定义的那些抗衡离子的非限制性方式的混合物。

[0075] 这些角叉菜胶还可以经受朝向提高硫酸化单元比例的化学硫酸化或降低这些单元的比例的脱硫酸盐。多糖硫酸化方法是本领域技术人员已知的,但是可以以非限制性方式参考 Weiqi Li 的研究, Carbohydrate Polymer 605-612, 82(13), 2010。通常,通过令硫酸化剂如硫酸、氯磺酸或三氧化硫(SO₃)与叔胺(三乙胺、吡啶)的复合物在用于多糖的溶

剂(如水、二甲亚砜、甲酰胺、二甲基甲酰胺、吡啶等等)中反应来实施该硫酸化。另一方法包括使用磺基转移酶类型的酶,这能够经由硫酸根供体(通常为 3'-磷酸腺苷-5'-磷酰硫酸(PAPS))将硫酸酯基团接枝到多糖上。

[0076] 可用于本发明的多糖的分子量为 300 至 100×10^6 道尔顿。

[0077] 它们的分子量优选为 10×10^3 Da 至 10×10^6 Da。该角叉菜胶的硫含量优选为 5% 至 25% (相对于角叉菜胶的总重量按重量计算)且更优选为 7% 至 20%。角叉菜胶尤其可以具有大约 15% 至 20% 的硫含量。

[0078] 特别适用于本发明的角叉菜胶主要包含 λ 形式,或为 λ 形式。术语“主要”是指该类型链在产品组成中的百分比大于或等于 50%,该比例在某些实施方案中可能大于或等于 80%。

[0079] 此类角叉菜胶尤其可以提取自皱波角叉菜(*Chondrus crispus*),如 Cargill 公司分别以 Satiagum UTC 30 Carrageenan lamda Cargill 和 Satiagum UTC 10 Carrageenan lamda Cargill 为名销售的那些。

[0080] 根据本发明的一个变体,使用角叉菜胶和芳基糖昔衍生物的组合,如专利申请 EP 2 204 162 中描述的那些,尤其是选自以下的衍生物:

- 1-(α , β)-D- 吡喃木糖基-4-(4-羟基-3-甲氧基苯基)丁-2-醇;
- 1-(α , β)-D- 吡喃木糖基-4-(4-羟基-3-甲氧基苯基)丁-2-酮;
- 1-(α , β)-D- 吡喃木糖基-4-(4-羟基苯基)丁-2-醇;
- 1-(α , β)-D- 吡喃木糖基-4-苯基丁-2-酮;
- (3E)-1-(α , β)-D- 吡喃木糖基-4-苯基丁-3-烯-2-酮;
- (3E)-1-(α , β)-D- 吡喃木糖基-4-[4-羟基-3,5-二甲氧基苯基]丁-3-烯-2-酮;
- 1-(α , β)-D- 吡喃木糖基-4-[3,4-亚甲二氧基苯基]丁-2-醇。

[0081] 在本发明中已经证明,如前文中定义的组合或组合物特别可用于改善角质化包膜的成熟。实施本发明由此能够可存留地改善皮肤的屏障功能,由此防止或降低其退化,或恢复其完整性。本发明能够通过减少角质化包膜的成熟缺陷、延缓其发生和 / 或提高其消失的速度并恢复皮肤的生物物理性质来抗击与角质化包膜的成熟缺陷相关的体征。

[0082] 本领域技术人员将根据所系效果和所用制剂的类型调整各种活性剂的量。

[0083] 例如该 C-糖昔衍生物将以该组合物总重量的 0.001% 至 10 重量 % 的浓度使用。尤其可以使用大于或等于 0.002%、尤其大约 0.003% 的浓度;根据某些实施方案,将使用 0.1% 至 3% 的浓度。

[0084] 采用其中角叉菜胶浓度为组合物总重量的大于或等于 0.001% 且小于 1% 的组合和 / 或组合物获得良好的疗效。有利地,该角叉菜胶浓度为小于或等于 0.1%,尤其小于或等于 0.06%。例如使用 0.001% 至 0.03% 的角叉菜胶浓度。

[0085] 此类浓度避免了使用多糖如角叉菜胶导致的不舒服的张紧(tenseur)效果(这也是本文中所不希望的)。它们导致对角质细胞分化的生物学效应。

[0086] 获得了根据本发明使用的活性剂对皮肤的转型与角质层本身生物物理性质方面的改善的可存留功效;感知的益处不仅仅与施用该活性剂相关;特别地,这种益处甚至在漂洗皮肤并除去本发明的组合物或组合之后仍然存在。

[0087] 本发明特别可以用大于 25 的 C-糖昔 / 角叉菜胶浓度比实施;但是该比率可以小

于或等于 3000。

[0088] 为了实施本发明,该组合和 / 或含有其的组合物将每日或每日数次施加到待治疗的皮肤部分上,特别是面部、颈部或手部;根据所需效果在一段可变时期内每日重复该施加,通常为 3 至 6 周,但是这可以延长或持续进行。

[0089] 角叉菜胶和 C- 糖昔的组合将根据本发明用于局部施用的组合物中,该组合物还包选自以下的至少一种化合物:保湿剂;去色素剂;抗糖化剂;NO 合酶抑制剂;刺激真皮或表皮大分子合成和 / 或防止其降解的试剂;刺激成纤维细胞和 / 或角质细胞增殖或刺激角质细胞分化的试剂;肌肉松弛剂;张紧剂;防污剂和 / 或自由基清除剂、遮光剂及其混合物。

[0090] 特别地,本发明包括将减轻皮肤老化体征的附加活性剂施加到皮肤上;此类活性剂可以通过促进角质细胞和 / 或成纤维细胞增殖起作用,并尤其可以选自类视黄醇如视黄醇,维生素 C 及其衍生物,以及单糖。

[0091] 令人惊讶地,具有至少一种附加活性剂的如前文所定义的角叉菜胶与 C- 糖昔的组合作为整体对皮肤性质,尤其是对于抗击皮肤厚度降低具有改善的活性,所述附加活性剂是选自甘露糖和鼠李糖及其混合物的单糖。

[0092] 然而首先刺激分化的效果和其次刺激增殖的效果通常都被认为是拮抗性的,C- 糖昔和角叉菜胶与至少一种单糖如鼠李糖的组合引发了提高表皮厚度的有利效果,同时保留了刺激角质化包膜成熟的协同效应。

[0093] 甘露糖或鼠李糖能够通过刺激胶原合成,特别是 1 型前胶原的合成为提高角质细胞和 / 或成纤维细胞的数量,刺激成纤维细胞新陈代谢;由此抵消皮肤老化迹象,特别是与年龄相关的表皮和 / 或真皮萎缩。

[0094] 甘露糖是己糖,其是葡萄糖的 C2 差向异构体(épimère)。鼠李糖(或 D- 脱氧甘露糖)形式上构成甘露糖在 C6 处的脱氧产物。本发明的单糖是甘露糖和 / 或鼠李糖的 D 或 L 形式,或其混合物,各形式本身可能是 α 和 / 或 β 端基异构体(anomère)。根据本发明优选的形式是 D- 甘露糖或 L- 鼠李糖。

[0095] D- 甘露糖存在于植物中,特别是某些果实,包括蔓越莓,或在硬木中(山毛榉和桦木)。鼠李糖在自然界中以 L 形式存在。D- 甘露糖和 L- 鼠李糖例如购自 Danisco Sweeteners® 公司或购自 Symrise 公司。

[0096] 根据本发明的一个实施方案,该单糖 / 角叉菜胶且尤其是 [鼠李糖]/[角叉菜胶] 浓度比大于 1,特别是大于或等于 10;在某些实施方案中,该比率可以大于 50。单糖,尤其是鼠李糖的浓度通常将大于组合物总重量的 0.1 重量 % 且优选大于 1 重量 %;例如将使用 0.1% 至 5% 的鼠李糖浓度。

[0097] 本发明的主题由此还是包含至少一种角叉菜胶、至少一种 C- 糖昔衍生物和至少一种如前文所定义的单糖的组合,或含有其的组合物。特别地,该 C- 糖昔衍生物将是 C-β-D- 木吡喃糖昔 -2- 羟基丙烷。至少一种单糖优选将是鼠李糖。

[0098] 这些组合和组合物将显而易见地适于实施本发明的方法与用途。

[0099] 该角叉菜胶 +C- 糖昔 + 单糖三元组合能够同时具有:

- 对角质层品质的表面效果,对该层的成熟与分化的效果,皮肤的屏障功能、粗糙度、质地与光泽的可存留的改善;

- 对活体表皮厚度提高的抗老化效果,带来的影响将是减少皱纹和细纹。

[0100] 本发明的主题特别是一种减少皮肤老化迹象的美容治疗方法，其中将包含作为活性剂的至少一种角叉菜胶、至少 C-β-D-木毗喃糖昔-2-羟基丙烷和至少鼠李糖的组合施加到个体。

[0101] 本发明将特别适于个体，特别是至少 40 岁且尤其至少 50 岁的女性。

[0102] 老化迹象尤其可以选自皱纹和细纹、皮肤失去光泽、皮肤变薄、松弛的外观和皮肤失去弹性。

[0103] 根据本发明，术语“活性剂”和“活性成分”更具体是指一种化合物，该化合物当施用于个体，特别是人类个体时，对身体特别是对皮肤或其覆盖物产生直接的生物学作用，特别是并未改善本发明的组合物中存在的另一化合物的生物学或机械效果。

[0104] 本发明的组合物包含与生理学可接受的介质，特别是美容或药物可接受介质结合的如前定义的至少一种组成。

[0105] 通常，这种介质可以是无水的或含水的。其由此可以包含水相和 / 或脂肪相。

[0106] 其中可以使用本发明的化合物的生理学可接受的介质、其组分、它们的量、该组合物的盖仑制剂形式可以由本领域技术人员基于其一般知识根据所需组合物的类型选择。

[0107] 当该组合物是意在用于局部施用的组合物时，其可以有利地为以下形式：水溶液或水 - 醇溶液、水包油 (O/W) 或油包水 (W/O) 乳液或多重乳液 (三重 : W/O/W 或 O/W/O)、纳米乳液，特别是其中液滴尺寸小于 100nm 的 O/W 纳米乳液、水凝胶或脂肪相借助球粒在水相中的分散液，这些球粒有可能是聚合物纳米粒子如纳米微球和纳米胶囊或离子和 / 或非离子类型的脂质囊泡 (微脂囊、niosomes 或油质体 (oléosomes))。

[0108] 根据常见方法制备这些组合物。

[0109] 此外，根据本发明使用的组合物可以是大致流体，并可以具有白色或有色霜、油膏、乳液、洗液、浆液、糊料或泡沫外观。它们可以任选以气溶胶形式施加到皮肤上。它们也可以是固体形式，例如条状物形式。

[0110] 为了局部施用于头发或头皮，该组合物可以为水溶液、醇溶液或水 - 醇溶液形式；为霜剂、凝胶、乳液或摩丝的形式；为还包含加压推进剂的气雾剂组合物形式。

[0111] 当该组合物为水性形式时，尤其为水分散液、乳液或溶液形式时，其可以包含水相，水相可包含水、花水 (eau florale) 和 / 或矿物水。

[0112] 当该组合物为乳液时，脂肪相的比例可以为组合物重量的大约 5% 至 80 重量 % 且优选为大约 2% 至 50 重量 %。在乳液形式的组合物中使用的油、蜡、乳化剂和助乳化剂选自化妆品中常规使用的那些。该乳化剂和助乳化剂以组合物总重量的 0.3% 至 30 重量 % 和优选 0.5% 至 20 重量 % 的比例存在于该组合物中。该乳液还可以含有脂囊泡。

[0113] 当该组合物是油性溶液或凝胶时，该脂肪相可以占组合物总重量的超过 90%。

[0114] 该油相还可以包含如下所述的任何常用的脂溶性或脂分散性添加剂。

[0115] 其尤其可以包含脂肪物质如蜡、糊状化合物、脂肪醇或脂肪酸。该油相含有至少一种油，更特别为至少一种化妆品油。术语“油”是指在室温 (25°C) 下为液体的脂肪物质。

[0116] 作为本发明的组合物中可用的油类，例如可以提及：

- 动物来源的烃基油，如角鲨烷；
- 植物来源的烃基油，如包含 4 至 10 个碳原子的脂肪酸的液态甘油三酸酯，如庚酸或辛酸的甘油三酸酯，例如向日葵油、玉米油、豆油、骨髓油 (marrow oil)、葡萄籽油、芝麻油、

榛子油、杏仁油、澳大利亚坚果油、阿拉拉油、葵花油、蓖麻油、鳄梨油，辛酸 / 呋酸甘油三酸酯，如 Stearineries Dubois 公司出售的那些或 Dynamit Nobel 公司以 Miglyol 810、812 和 818 为名出售的那些，荷荷巴油、乳木果油和辛乙二醇；

- 合成的酯和醚，特别是脂肪酸的酯和醚，如式 R^1COOR^2 和 R^1OR^2 的油，其中 R^1 代表包含 8 至 29 个碳原子的脂肪酸或脂肪醇的残基， R^2 代表含有 3 至 30 个碳原子的支链或非支链烃基链，例如 PurCellin 油、硬脂酸 2-辛基十二烷酯、芥酸 2-辛基十二烷酯、异硬脂酸酯异十八烷酯；羟基化酯，如乳酸异十八烷酯、羟基硬脂酸辛酯、羟基硬脂酸辛基十二烷酯、苹果酸二异十八烷酯或柠檬酸三异十六烷酯；脂肪醇的庚酸酯、辛酸酯或癸酸酯；多元醇酯，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，如季戊四醇四异硬脂酸酯，或月桂酰基肌氨酸异丙酯，尤其由 Ajinomoto 公司以商品名 Eldew SL 205 销售；

- 矿物或合成来源的直链或支链烃，如挥发性或非挥发性液体石蜡及其衍生物、凡士林、聚癸烯、异十六烷、异十二烷、氢化聚异丁烯，如 Parleam 油，或由 Cognis 公司以名称 Cetiol UT 销售的正十一烷 (C11) 和正十三烷 (C13) 的混合物；

- 部分烃基和 / 或有机硅基氟代油，如文献 JP-A-2-295912 中描述的那些；

- 硅油，如挥发性或非挥发性的具有直链或环状有机硅基链的二聚二甲基硅氧烷 (PDMS)，其在环境温度下是液态或糊状的，特别是环聚二甲基硅氧烷(环甲基聚硅氧烷)，如六环硅氧烷和五环硅氧烷；包含在侧面或在该有机硅基链末端的含有 2 至 24 个碳原子的烷基、烷氧基或苯基的聚二甲基硅氧烷；苯基硅氧烷，如苯基三甲基聚硅氧烷、苯基二甲基聚硅氧烷、苯基三甲基甲硅烷氧基二苯基硅氧烷、二苯基二甲基聚硅氧烷、二苯基甲基二苯基三硅氧烷、2-苯基乙基三甲基甲硅烷氧基硅酸酯和聚甲基苯基硅氧烷；

- 及其混合物。

[0117] 上述油名单中的术语“烃基油”是指主要包含碳和氢原子，并任选包含酯、醚、氟、羧酸和 / 或醇基团的任何油。

[0118] 油相中可以存在的其它脂肪物质是例如，含有 8 至 30 个碳原子的脂肪酸，如硬脂酸、月桂酸、棕榈酸和油酸；蜡，如羊毛脂、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蜡；有机硅树脂，如三氟甲基 - C_{1-4} - 烷基二甲基聚硅氧烷和三氟丙基二甲基聚硅氧烷；和有机硅弹性体，如 Shin-Etsu 公司以 KSG 为名、Dow Corning 公司以 Trefil、BY29 或 EPSX 为名、或 Grant Industries 公司以 Gransil 为名出售的产品。

[0119] 本领域技术人员可以以各种方式选择这些脂肪物质以制备具有所需性质，例如稠度或质地的组合物。

[0120] 该乳状液通常含有至少一种选自两性的、阴离子型、阳离子型或非离子型乳化剂的乳化剂(单独或以混合物形式使用)和任选辅助乳化剂。根据要得到的乳状液(W/O 或 O/W)以合适的方式选择乳化剂。该乳化剂和辅助乳化剂在该组合物中通常以组合物总重量的 0.3 重量 % 至 30 重量 %，优选 0.5 重量 % 至 20 重量 % 的量存在。

[0121] 对于 W/O 乳状液，作为乳化剂，可以提及例如二甲基聚硅氧烷共聚醇，如 Dow Corning 公司以 DC 5225 C 为名出售的环甲基聚硅氧烷和二甲基聚硅氧烷共聚醇的混合物，和烷基二甲基聚硅氧烷共聚醇，如 Dow Corning 公司以 Dow Corning 5200 Formulation

Aid 为名出售的十二烷基甲基聚硅氧烷共聚醇和 Goldschmidt 公司以 Abil EM 90[®] 为名出售的鲸蜡基二甲基聚硅氧烷共聚醇。作为 W/O 乳状液用表面活性剂,也可以使用包含至少一种氧化烯基团的交联弹性体固体有机聚硅氧烷,如根据文献 US-A-5, 412, 004 的实施例 3、4 和 8 和文献 US-A-5, 811, 487 的实施例的程序获得的那些,尤其是专利 US-A-5, 412, 004 的实施例 3 (合成例) 的产品,如 Shin-Etsu 公司以 KSG 21 为名出售的产品。

[0122] 对于 O/W 乳状液,可以提及的乳化剂试剂包括非离子型乳化剂,如氧烯化的(更特别为聚氧乙烯化的)甘油脂肪酸酯;氧烯化的脱水山梨糖醇脂肪酸酯;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,如硬脂酸蔗糖酯;及混合物,如硬脂酸甘油酯和 PEG-40 硬脂酸酯的混合物。

[0123] 这些组合物还可以是用粒子稳定化的 O/W 乳液,所述离子例如专利 FR 2 760 641 中描述的聚合物粒子,或如专利申请 FR 2 853 543 与 FR 2 819 175 中描述的交联或非交联的两性聚合物。

[0124] 以已知方式,该化妆品组合物还可以含有化妆品中常见的辅助剂,如亲水性或亲脂性胶凝剂、亲水性或亲脂性添加剂、防腐剂、抗氧化剂、溶剂、香料、填料、吸味剂和染料。这些各种辅助剂的量时化妆品中常规采用的那些,并且例如为该组合物总重量的大约 0.01% 至 10%。根据其性质,这些辅助剂可以引入到脂肪相中、引入到水相中和 / 或引入到脂囊泡中。

[0125] 作为可用于本发明的溶剂,可以提及低级醇,尤其是乙醇、异丙醇、二丙二醇、丁二醇和丙二醇。

[0126] 作为可用于本发明的亲水性胶凝剂,可以提及的非限制性实例包括羧乙烯基聚合物(Carbomer[®])、丙烯酸共聚物如丙烯酸酯 / 烷基丙烯酸酯共聚物、聚丙烯酰胺、多糖如羟丙基纤维素、天然树胶和粘土,可提及的亲脂性胶凝剂包括改性粘土如 Bentones、脂肪酸的金属盐,例如硬脂酸铝,疏水性二氧化硅、乙基纤维素和聚乙烯。

[0127] 当该组合口服时,含有该组合的组合物可以有利地为凝胶胶囊、片剂或丸剂形式。当单糖经皮下注射给药时,含有该组合的组合物特别可以是无菌溶液的形式。

[0128] 本发明的组合物可以含有其他亲水性或亲脂性活性剂。这些附加活性剂尤其选自抗氧化剂、真皮松弛剂或防真皮收缩剂、抗老化剂、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细胞增殖和 / 或角质细胞分化的试剂、用于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。

[0129] 抗老化剂:

在已知用于抗击老化迹象,尤其是皮肤老化的该活性剂中,尤其可以提及:

维生素 B3、辅酶 Q10 (或泛醌)、维生素 B9、维生素 E、维生素 E 衍生物如磷酸衍生物,例如由 Showa Denko 公司销售的 TPNA[®],白藜芦醇或其衍生物,例如由 Estée Lauder 公司销售的 Resveratrate[®],视黄醇或其衍生物,及其混合物。

[0130] 抗糖化剂:

术语“抗糖化剂”是指预防和 / 或减轻皮肤蛋白质,特别是真皮蛋白质如胶原的糖化的化合物。

[0131] 抗糖化剂的实例包括石南科植物提取物,如蓝莓(狭叶越桔或欧洲越桔)提取物,例如 Cosmetochem 公司以 Blueberry Herbasol Extract PG 为名出售的产品,麦角硫因

及其衍生物、羟基均二苯乙烯及其衍生物,如白藜芦醇和 3,3',5,5' - 四羟基均二苯乙烯(这些抗糖化剂分别描述在专利申请 FR 2 802 425、FR 2 810 548、FR 2 796 278 和 FR 2 802 420 中)、二羟基均二苯乙烯及其衍生物、精氨酸和赖氨酸的多肽,如 Solabia 公司以 Amadorine® 为名出售的产品,肌肤盐酸盐(Exsymol 以 Alistin® 为名出售),向日葵提取物,例如来自 Silab 的 Antiglyskin®,葡萄酒提取物,如 Givaudan 公司以 Vin blanc déshydraté 2F 为名出售的在麦芽糊精载体上的粉状白葡萄酒提取物,硫辛酸(或 α - 硫辛酸)、熊果提取物和海产糖原的混合物,例如来自 Laboratoires Sérobiologiques 的 Aglycal LS 8777®,和红茶提取物,例如来自 Sederma 的 Kombuchka®,及其混合物。

[0132] 要提及的优选抗糖化剂包括蓝莓(欧洲越桔)提取物和红茶提取物。

[0133] 刺激真皮和 / 或表皮大分子合成和 / 或预防其降解的试剂

在刺激真皮大分子或预防其降解的活性剂中,可以提到下面这些,它们:

- 作用于胶原合成,如积雪草提取物、积雪草苷及其衍生物;合成肽,如 iamin、biopeptide CL 或 Sederma 公司出售的棕榈酰寡肽;从植物中提取的肽,如 Coletica 公司以商品名 Phytokine® 出售的大豆水解产物;大米肽,如来自 Silab 的 Nutripeptide®,甲基硅烷醇甘露糖醛酸酯,如 Exsymol 出售的 Algisium C®;植物激素,如苗长素和木酚素;叶酸;和紫花苜蓿(苜蓿)提取物,如 Silab 以 Vitanol® 为名出售的产品;榛子的肽提取物,如 Solabia 公司以 Nuteline C® 为名出售的产品;和精氨酸;

- 或作用于胶原降解的抑制,特别是作用于金属蛋白酶(MMPs),更特别如 MMP 1、2、3 或 9 的抑制的试剂。可以提到:类维生素 A 和衍生物、紫花苜蓿提取物,如来自 Sialb 的 Vitanol®,Atrium Biotechnologies 以 Lanablue® 为名出售的 *Aphanizomenon flos-aquae* (蓝藻)的提取物、寡肽和脂肪、脂氨基酸、Coletica 公司以商品名 Collalift® 出售的麦芽提取物;蓝莓或迷迭香提取物;番茄红素;异黄酮、其衍生物,或含有它们的植物提取物,特别是大豆提取物(例如 Ichimaru Pharcos 公司以商品名 Flavosterone SB® 出售)、红三叶草提取物、亚麻提取物或 kakkon 提取物;荔枝提取物;SEPPIC 以 Sepilift DPHP® 为名出售的二棕榈酰羟脯氨酸;*Baccharis genistelloides* 或 Silab 出售的 Baccharine、椒木属提取物,如来自 Cognis 的 Arganyl LS 9781®;专利申请 FR-A-2 812 544 中描述的来自唇形科的鼠尾草提取物(来自 Flacksmann 公司的 *Salvia officinalis*)、杜鹃花提取物、蓝莓提取物、和欧洲越桔提取物,如专利申请 FR-A-2 814 950 中描述的那些;

- 或作用于属于弹性蛋白科(弹性蛋白和微纤维蛋白)的分子的合成,如:视黄醇和衍生物,特别是棕榈酸视黄酯;LSN 公司以商品名 Cytovitin® 出售的酿酒酵母提取物;和 Secma 公司以商品名 Kelpadelie® 出售的巨藻的提取物;榛子的肽提取物,如 Solabia 公司以商品名 Nuteline C® 出售的产品;

- 或作用于弹性蛋白降解的抑制,如 LSN 公司以商品名 Parelastyl® 出售的豌豆种子的肽提取物;类肝素;和专利申请 WO 01/94381 中描述的 N- 酰氨基酰胺化合物,如 {2-[乙酰基(3-三氟甲基苯基)氨基]-3-甲基丁酰基氨基}乙酸,也称作 N-[N-乙酰基,N'-(3-三氟甲基)苯基缬氨酰]甘氨酸,或 N-乙酰基-N-[3-(三氟甲基)苯基]缬氨酰甘氨酸或乙酰基三氟甲基苯基缬氨酰甘氨酸,或其与 C₁-C₆ 醇的酯;大米肽提取物,如来自 Pentapharm 的 Colhibin®,或油柑提取物,如来自 Rona 的 Emblica®;

- 或作用于糖胺聚糖合成,如 Brooks 公司以商品名 Biomin Yoghurt® 出售的用

Lactobacillus vulgaris 发酵的乳产品 ;Alban Müller 公司以商品名 HSP3® 出售的褐藻 *Padina pavonica* 的提取物 ; 和尤其可以以商品名 Firmalift® 获自 Silab 公司或以商品名 Cytovitin® 获自 LSN 公司的酿酒酵母提取物 ;*Laminaria ochroleuca* 提取物, 如来自 Secma 的 Laminaine® ; 来自 Lucas Meyer 的 Mamaku 精华, 和水芹提取物 (来自 Silab 的 Odraline®) ;

- 或作用于纤连蛋白合成, 如 Seporga 公司以商品名 GP4G® 出售的 zooplankton *Salina* 的提取物 ; 尤其可以以商品名 Drieline® 获自 Alban Müller 公司的酵母提取物 ; 和 Sederma 公司以商品名 Matrixyl® 出售的棕榈酰五肽。

[0134] 在刺激表皮大分子, 如 fillagrin 和角蛋白的活性剂中, 尤其可提到 Silab 公司以商品名 Structurine® 出售的羽扇豆提取物 ; Gattefossé 公司以商品名 Gatuline® RC 出售的欧洲山毛榉芽提取物 ; 和 Seporga 公司以商品名 GP4G® 出售的 zooplankton *Salina* 提取物 ; 来自 Procyte 的铜三肽 ; *Voandzeia substerranea* 的肽提取物, 如 Laboratoires Sérobiologiques 公司以商品名 Filladyn LS 9397® 出售的产品。

[0135] 优选使用刺激真皮和 / 或表皮大分子合成和 / 或预防其降解的活性剂, 选自刺激葡萄糖胺聚糖的合成的试剂、抑制弹性蛋白降解的试剂、刺激纤连蛋白的合成的试剂、刺激表皮大分子的合成的试剂及其混合物。

[0136] 再更优选地, 使用刺激葡萄糖胺聚糖的合成的活性剂, 其选自褐藻 *Padina pavonica* 的提取物、酿酒酵母提取物、*Laminaria ochroleuca* 提取物、Mamaku 精华和水芹提取物, 及其混合物。

[0137] 作为刺激真皮和 / 或表皮大分子合成和 / 或预防其降解的优选活性剂, 可以提及 :

合成肽, 如 iamin、biopeptide CL 或 Sederma 公司出售的棕榈酰寡肽 ; 从植物中提取的肽, 如 Coletica 公司以商品名 Phytokine® 出售的大豆水解产物 ; 大米肽, 如来自 Silab 的 Nutriopeptide®, 甲基硅烷醇甘露糖醛酸酯, 如 Exsymol 出售的 Algisiun C® ; 叶酸 ; 紫花苜蓿(苜蓿)提取物, 如 Silab 以 Vitanol® 为名出售的产品 ; 榛子的肽提取物, 如 Solabia 公司以 Nuteline C® 为名出售的产品 ; 精氨酸 ; Atrium Biotechnologies 以 Lanablue® 为名出售的 *Aphanizomenon flos-aquae* (蓝藻)的提取物、Coletica 公司以商品名 Collalift® 出售的麦芽提取物、番茄红素 ; 荔枝提取物 ; 椒木属提取物, 如来自 Cognis 的 Arganyl LS 9781® ; 欧洲越桔提取物, 如专利申请 FR-A-2 814 950 中描述的那些 ; 视黄醇及其衍生物, 特别是棕榈酸视黄酯 ; 由 LSN 公司以商品名 Cytovitin® 销售的酿酒酵母提取物 ; 榛子的肽提取物, 如 Solabia 公司以 Nuteline C® 为名出售的产品 ; {2-[乙酰基 (3-三氟甲基苯基) 氨基]-3- 甲基丁酰基氨基 } 乙酸, 也称作 N-[N- 乙酰基 , N' -(3- 三氟甲基) 苯基缬氨酰] 甘氨酸, 或 N- 乙酰基 -N-[3-(三氟甲基) 苟基] 缬氨酰甘氨酸或乙酰基三氟甲基苯基缬氨酰甘氨酸, 或其与 C₁-C₆ 酒的酯 ; 大米肽提取物, 如来自 Pentapharm 的 Colhibin®, 或油柑提取物, 如来自 Rona 的 Emblica® ; Alban Müller 公司以商品名 HSP3® 出售的褐藻 *Padina pavonica* 的提取物 ; 尤其可以以商品名 Firmalift® 获自 Silab 公司或以商品名 Cytovitin® 获自 LSN 公司的酿酒酵母提取物 ; *Laminaria ochroleuca* 提取物, 如来自 Secma 的 Laminaine® ; 来自 Lucas Meyer 的 Mamaku 精华、Silab 公司以商品名 Structurine® 出售的羽扇豆提取物 ; Gattefossé 公司以商品名 Gatuline® RC 出售的欧洲山毛榉芽提取物。

[0138] 刺激成纤维细胞或角质细胞增殖和 / 或角质细胞分化的试剂

本发明的组合物中可用的刺激成纤维细胞增生的试剂可以例如选自植物蛋白或多肽，尤其提取自大豆(例如 LSN 公司以 Eleseryl SH-VEG 8® 为名出售的或 Silab 公司以商品名 Raffermine® 出售的大豆提取物)；水解大豆蛋白提取物，如来自 Silab 的 Ridulisse®；和植物激素，如赤霉素和细胞分裂素；榛子的肽提取物，如 Solabia 公司以 Nuteline C® 为名出售的产品。

[0139] 优选使用促进角质细胞增殖和 / 或分化的试剂。

[0140] 本发明的组合物中可用的刺激角质细胞增殖的试剂尤其包括间苯三酚、绣球花叶提取物，例如来自 Ichimaru Pharcos 的 Amacha Liquid E®，酵母提取物，如来自 CLR 的 Stimoderm®；极叉开拉瑞阿提取物，如来自 Sederma 的 Capislow®，番木瓜、橄榄叶和柠檬的提取物的混合物，如来自 Vincience 的 Xyleine®，视黄醇及其酯，包括棕榈酸视黄酯、间苯三酚、Gattefossé 出售的 nut cake 提取物和马铃薯提取物，如 Sederma 出售的 Dermolectine®。

[0141] 刺激角质细胞分化的试剂包括例如矿物质，如钙；羽扇豆的肽提取物，如 Silab 公司以商品名 Structurine® 出售的产品；β - 谷甾醇硫酸钠，如 Seporga 公司以商品名 Phytocohésine® 出售的产品；和水溶性玉米提取物，如 Solabia 公司以商品名 Phytovityl® 出售的产品；*Voandzeia subterranea* 的肽提取物，如 Laboratoires Sérobiologiques 公司以商品名 Filladyn LS 9397® 出售的产品；和木酚素，如开环异落叶松酚葡萄糖昔 (secoisolariciresinol)，和视黄醇及其酯，包括棕榈酸视黄酯。

[0142] 作为优选的刺激成纤维细胞或角质细胞增殖和 / 或角质细胞分化的活化剂，可以提到植物蛋白或多肽，尤其提取自大豆(例如 LSN 公司以 Eleseryl SH-VEG 8® 为名出售的或 Silab 公司以商品名 Raffermine® 出售的大豆提取物)；水解大豆蛋白提取物，如来自 Silab 的 Ridulisse®；榛子的肽提取物，如 Solabia 公司以 Nuteline C® 为名出售的产品；间苯三酚、酵母提取物，如来自 CLR 的 Stimoderm®；羽扇豆的肽提取物，如 Silab 公司以商品名 Structurine® 出售的产品；水溶性玉米提取物，如 Solabia 公司以商品名 Phytovityl® 出售的产品；*Voandzeia subterranea* 的肽提取物，如 Laboratoires Sérobiologiques 公司以商品名 Filladyn LS 9397® 出售的产品；或视黄醇及其酯，包括棕榈酸视黄酯。

[0143] 角质化包膜成熟促进剂

在本发明的组合物中可以使用参与随年龄增长而受损并引起谷氨酰胺转移酶活性降低的角质化包膜成熟的试剂。可以提到的实例包括脲及其衍生物，特别是来自 National Starch 的 Hydrovance® 和 L'Oréal 申请 FR 2 877 220 中提及的其它活性剂。

[0144] NO- 合酶抑制剂

对 NO- 合酶具有抑制作用的试剂可选自 OPCs(procyanidol 低聚物)、葡萄属植物提取物，其尤其由 Euromed 公司以 Leucocyanidines de raisins extra 为名出售，或由 Indena 公司以 Leucoselect® 为名出售，或最后由 Hansen 公司以 Extrait de marc de raisin 为名出售；油橄榄属植物提取物，其优选获自橄榄树叶并尤其由 Vinyals 公司以干提取物形式出售，或由 Biologia & Technologia 公司以商品名 Euro1® BT 出售；和银杏属植物提取物，优选是 Beaufour 公司以商品名 Gingko biloba extrait standard 出售的这种植物的

干的水提物,和它们的混合物。

[0145] 刺激细胞能量代谢的试剂

刺激细胞能量代谢的活性剂可选自例如生物素、酿酒酵母提取物,如来自 Sederma 的 Phosphovital®,吡咯烷酮羧酸的钠、锰、锌和镁盐的混合物,例如来自 Solabia 的 Physiogenyl®、葡糖酸锌、铜和镁的混合物,如来自 SEPPIC 的 Sepitonic M3®,及其混合物;衍生自酿酒酵母的 β -葡聚糖,如 Mibelle AG Biochemistry 公司出售的产品。

[0146] 附加活性剂特别可以选自脱皮剂和真皮放松剂。

[0147] 优选地,本发明中的脱皮剂选自水杨酸、茉莉酸、龙胆酸或其衍生物,以及 α -或 β -羟基酸,尤其是例如乙醇酸或乳酸,或其盐。水杨酸化合物有利地选自水杨酸和 5-正辛酰基水杨酸。更特别使用 5-正辛酰基水杨酸。

[0148] 真皮放松剂将特别选自腺苷、及其衍生物和类似物。在根据本发明可以使用的腺苷类似物中,尤其可以提及腺苷受体激动剂和提高腺苷的细胞内或细胞外含量的化合物。腺苷类似物的实例包括:2'-脱氧腺苷;2',3'-异亚丙基腺苷;富加霉素;1-甲基腺苷;N-6-甲基腺苷;N-氧化腺苷;6-甲基巯嘌呤昔和 6-4 氯嘌呤核昔。优选使用腺苷。

[0149] 下面的实施例意在例示本发明。

[0150] 在这些实施例中,可以参照下列附图:

图 1:成熟角质化包膜含量相对于水对照物的提高

图 2:作为随湿度改变的成熟与不成熟角质细胞的测湿法机械损耗参数的函数的成熟与不成熟角质细胞的硬度。

[0151] 实施例 1:施加 C-糖昔和角叉菜胶对角质细胞包膜成熟的协同效应

Episkin 重构表皮用于评估分子对角质化包膜成熟的影响。

[0152] Episkin D7 样品用角叉菜胶和角叉菜胶 +C- β -D-木吡喃糖昔-2-羟基丙烷(羟基丙基四氢吡喃三醇)的组合培育 7 天。层分离后,提取角质化包膜。用专门开发的图像分析软件识别和计算三种类型的角质化包膜:成熟、中间和未成熟。

[0153] 测试材料:

各孔用 30 微升空白基质溶液或在空白基质中的活性剂处理。

[0154] 空白基质:Biochrom 超纯水

活性剂 1: λ 角叉菜胶(*Chondrus crispus* - Cargill) - Satiagum UTC 10

活性剂 2:C-糖昔:C- β -D-木吡喃糖昔-2-羟基丙烷(或 1,5-脱水-6,8-二脱氧-1-glucooctitol)

混合物:如下的活性剂混合物

活性剂浓度表

| 测试产品 | 名称 | CAS No. | 浓度 (%w/v) |
|-------|-----------------|-------------|--------------|
| 空白基质 | Biochrom 超纯水 | - | - |
| 活性剂 1 | Satiagum UTC 10 | 9000-07-01 | 0.01% |
| 活性剂 1 | Satiagum UTC 10 | 9000-07-01 | 0.1% |
| 活性剂 2 | C-糖苷 | 439685-79-7 | 2.5% |
| 组合 | C-糖苷 | 439685-79-7 | 2.5% |
| 组合 | Satiagum UTC 10 | 9000-07-01 | 0.01% |
| | C-糖苷 | 439685-79-7 | 2.5% |
| | Satiagum UTC 10 | 9000-07-01 | 0.1% |

[0155] 处理：

该 Episkin® 试剂盒在培养 7 天时接收。更换运输琼脂有利于分化介质。各样品用 30 微升溶剂或溶解在该溶剂中的活性剂处理。由此处理的试剂盒在潮湿烘箱中在 37℃ 下在 CO₂ 下培养。在 D7、D9、D10 和 D13 应用该程序(更换培养基并处理)。

[0156] 在第 14 天, 将样品打孔(冲孔直径 4 毫米)。冲头(punches)保留作病理切片(用 hematoxylin-eosin-saffron 染色)。回收剩余表皮并通过胰蛋白酶消化分离角质层(SC)(在室温下与 pH 8 的 Tris-HCl 缓冲液中 10% 的牛胰蛋白酶溶液放置接触 1 小时)。该 SC 在三个连续的超纯水浴中漂洗。随后在干燥箱(在 chameleon gel 的存在下)中干燥 24 小时。随后将该 SCs 打孔(冲孔直径 4 毫米)以制备该角质化包膜(CE)。

[0157] 进行细胞活性检测(MTT)。

[0158] 提取角质化包膜：

冲头放置在 2 毫升微管中并浸没在 1.5 毫升的变性缓冲液(Tris-HCl 100 mM pH 8.5, 二硫苏糖醇 20 mM, SLS 2%, EDTA 5 mM)。样品在干浴中在不搅拌的情况下在 100℃ 下保持 10 分钟。将它们离心(3000 rpm, 10 分钟, 20℃)。将丸粒回收。变性阶段施加三次。最后的丸粒溶解在 0.5 毫升的不含 Ca²⁺ 与 Mg²⁺ 的 PBS 缓冲液并涡旋。

[0159] 细胞悬浮液以 15×16 mm 孔(GeneFrame)中 100 μl 的速率沉积在官能化载玻片(SuperFrost Gold Plus)上, 并在室温下防尘干燥 24 小时。载玻片用甲醇在 -20℃ 下固定 10 分钟并在通风橱中干燥。

[0160] 定量各种类型的角质化包膜(成熟、中间和不成熟);外皮免疫标记和脂质复染;

程序：

免疫标记的载玻片在显微镜(DM6000B Leica)下以两种观察模式观察：相衬和荧光。

[0161] 相衬以灰度提供图像并能够观察存在于视野中的所有细胞。荧光模式(filtercube set)用于观察固定到样品上的荧光染料：

尼罗红是用于局部化疏水性区域, 更特别为脂质的荧光染料。其通过 N2.1 滤光片显示。

[0162] Alexa Fluor 488 是一种不具有特定特异性的荧光染料。其偶联到第二抗体上。后者识别外皮特异性第一抗体。借助 L5 滤光片实现可视化。

| Filtercube | 荧光染料 /filtercube 相关 | 激发范围 | 激发滤光片 | 双色镜 | 抑制滤波器 |
|------------|---------------------|------|-----------|-----|----------|
| N2. 1 | 尼罗红 | 绿 | BP515-560 | 580 | LP590 |
| L5 | AlexaFluor488 | 蓝 | BP480/40 | 505 | BP527/30 |

- [0163] - 载玻片在 DPBS 中在室温下水合 10 分钟
 - 在室温下在 DBPS/5%BS 中饱和 20 分钟
 - 在室温下在 DBPS/0.2%BSA 中饱和 10 分钟
 - 在黑暗中在潮湿介质中在温和搅拌下沉积 100 微升 AC1 ([单克隆抗外皮 Clone SY5]1/100) 1 小时
 o 在搅拌下在 DPBS 中漂洗 ×3 (3 次 5 分钟)
 - 在黑暗中在潮湿介质中在温和搅拌下沉积 100 微升 AC2 ([Alexa Fluor® 488 山羊抗小鼠 IgG (H+L) 2 毫克 / 毫升 - A11001 Invitrogen]1/100) 1 小时
 o 在搅拌下在 DPBS 中漂洗 ×3 (3 次 5 分钟)
 - 用 75% 甘油水溶液中的尼罗红在室温下染色 10 分钟
 o 在搅拌下在 DPBS 中漂洗 ×3 (3 次 5 分钟)
 o 用丙酮快速漂洗
 - 用 citifluor AF1 安装

采用宏观计数, 使用图像分析软件 (Image J) 对各种类型的角质化包膜进行计数。测定相对于水对照物成熟角质化包膜的百分比提高, 结果显示在附图 1 和下表中。

- [0164] C- 糖昔 + 角叉菜胶组合的结果 :

| | 平均 | CE |
|------------------------|-----|----|
| C- 糖昔 2.5% | 22 | 36 |
| 角叉菜胶 0.01% | 15 | 45 |
| C- 糖昔 2.5%+ 角叉菜胶 0.01% | 185 | 30 |

- [0165] 对于成熟角质化包膜的比例的提高, 协同作用出现于 C-β-D- 木毗喃糖昔 -2- 羟基丙烷 2.5%+ 角叉菜胶 0.01% 的组合。

- [0166] 相对于安慰剂(空白基质) 成熟角质化包膜的比例提高为 :

-C-β-D- 木毗喃糖昔 -2- 羟基丙烷 2.5%+ 角叉菜胶 0.01% 的组合 :185%

-C-β-D- 木毗喃糖昔 -2- 羟基丙烷 2.5% :22%

- 角叉菜胶 0.01% :15%

185% > 22%+15%

角质化包膜成熟方面的这种非常显著的提高将对角质层的屏障功能、其保湿和其对干燥和对外部湿度变化的耐受性具有有益的影响。

- [0167] 在使用更高浓度 (0.1%) 的角叉菜胶的情况下, 这种协同作用没有出现。

- [0168] 实施例 2 : 成熟对角质细胞粗糙度和角质细胞弹性模量的影响 = 对皮肤光学性质和皮肤感觉的影响

具有刚性和脆性包膜的角质细胞可以通过原子力显微镜法 (AFM) 表征。该角质细胞沉积在玻璃表面上。压电扫描器允许细胞精确侧向运动。通过施加弱作用力, SiN_3 尖端追踪角质细胞形貌。角质细胞的垂直运动在激光束在该尖端背面定位后进行。形貌分析用 SPIP 软件进行。

- [0169] AFM 技术基于短程相互作用力的检测。该机器放置在控制适度和温度的室内。

- [0170] 实验成像条件 :

- 刚度 0.10 N/m 的 ML06E 尖端

- 图像分辨率 512*512 像素

- 根据研究的角质细胞尺寸, 扫描尺寸为 45 至 70 μm

- 频率 0.5 Hz

- 设定值(或施加力) 3 nN

- 室温 25°C

- 根据研究, 可变湿度

研究下列参数 :

- Sq : 均方根粗糙度

- Smean : 平均高度

- 投影面积

- 体积

$$S_q = \sqrt{\frac{1}{MN} \sum_{k=0}^{M-1} \sum_{l=0}^{N-1} [z(x_k, y_l)]^2}$$

用侧向与垂直信息获得形态图像。

[0171] 结果:

成熟角质细胞 :

粗糙度 : Sq = 42 nm,

厚度 (Smean) = 81 nm

不成熟角质细胞 :

粗糙度 : Sq = 72 nm,

厚度 (Smean) = 159 nm

成熟角质细胞的厚度显著低于不成熟角质细胞。对于成熟角质细胞, 表征粗糙度的参数明显较低。

[0172] 实施例 3 : 成熟对作为湿度函数的角质细胞弹性模量的影响 = 对皮肤感觉的影响和对甚至在极端条件(非常干燥的气氛)下物理性质存留性的影响

具有刚性和脆性包膜的角质细胞还可以使用 MTS 纳米压痕仪 XP 以检查角质细胞角质细胞粘弹性通过纳米压痕技术以 70% 比率表征 :

通过施加法向力, 使用卷轴 / 磁体系统并借助电容传感器通过测量不变形金刚石冲头的移动, 仪表化纳米硬度技术能够测定机械量值, 如给定深度下材料的硬度和弹性模量。商用机尤其适合我们的需要(控制温度和相对湿度)。

[0173] 纳米压痕试验在施加的变形速率 ($P' / P = 3 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$) 和在 1 mN 的最大载荷下进行。信号的正弦分量的振幅为 7 nm, 工作频率为 32 Hz。对每个角质细胞进行压入。

[0174] 结果分析基于 10 nm 至最大穿透深度之间, 即 50 nm 至 100 nm 之间的硬度、弹性模量和粘性耗散的机械量值的定量值。

[0175] 因此, 可以显示杨氏模量、拥堵和 $\tan \delta$ 随塑性穿透到材料中的演变, 并可以给出这些机械量值的值。

[0176] 注意 : 在压痕后, 在角质层表面处没有观察到压头的可见印迹 : 不存在材料的塑性变形。所述“硬度”量值因此是接触压力而不是材料的塑性流动压力。

[0177] 图 2 中给出了结果。

[0178] 看出以下：

* 硬度

在 75% 湿度下, 成熟角质细胞具有比不成熟角质细胞更大的硬度。成熟角质细胞的耗散参数也小于未成熟角质细胞。

[0179] 机械性质方面的差异可能来自于细胞间基质(角蛋白长丝的组织化, 或基质化学组成的差异, NMF 的作用)或来自于包膜。包膜(特别是蛋白质部分)的机械强度由此被认为有助于角质细胞的整体机械强度。

[0180] 这种性质将对皮肤感觉有影响(机械弹性和载体硬度越高, 耗散越低, 感觉越柔软和滑润)。

[0181] * 透气性, 水敏感性

成熟角质细胞的机械性质几乎不随湿度变化, 而对不成熟角质细胞, 该机械性质发生显著改变(模量和硬度降低, 分子耗散提高)。

[0182] 机械性质的改变可能与不成熟角质细胞更大的水敏感性有关。可以提出下列假设: 疏水性结合和高度组织化的脂质包膜具有渗透保护作用, 这使得角质细胞能抵御湿度的变化。

[0183] 实施例 4 : 角叉菜胶 +C- 糖昔 + 鼠李糖三重组合对表皮厚度的影响

Episkin 重构表皮用于评价分子对活体表皮厚度的影响。Episkin D7 样品用角叉菜胶和角叉菜胶与 C- 糖昔(C- β -D- 木吡喃糖昔-2- 羟基丙烷) 和鼠李糖的组合培育 7 天。

[0184] 测试材料:

- 各孔用 30 微升空白基质溶液或在空白基质中的活性剂处理
- o 空白基质: Biochrom 超纯水
- o 活性剂 1: λ 角叉菜胶(*Chondrus crispus* - Cargill) - Satiagum UTC 10
- o 活性剂 2: 1, 5- 脱水 -6, 8- 二脱氧 -1-glucooctitol - Mexoryl SBB
- o 混合物: 如下的活性剂混合物

活性剂浓度表

| 测试产品 | 名称 | CAS No. | 浓度 (%w/v) |
|-------|------------------------|--------------------|--------------|
| 空白基质 | Biochrom 超纯水 | - | - |
| 活性剂 1 | Satiagum UTC 10 | 9000-07-01 | 0.1% |
| 活性剂 2 | C-糖昔 | 439685-79-7 | 2.5% |
| 活性剂 3 | 鼠李糖 | 3615-41-6 | 1% |
| 组合 | C-糖昔 | 439685-79-7 | 2.5% |
| | Satiagum UTC 10 | 9000-07-01 | 0.1% |
| 组合 | C-糖昔 | 439685-79-7 | 2.5% |
| | 鼠李糖 | 3615-41-6 | 1% |
| 组合 | 鼠李糖 | 3615-41-6 | |
| | Satiagum UTC 10 | 9000-07-01 | 0.1% |
| 三重组合 | C-糖昔 | 439685-79-7 | 2.5% |
| | Satiagum UTC 10 | 9000-07-01 | 0.1% |
| | 鼠李糖 | 3615-41-6 | 1% |
| 三重组合 | C-糖昔 | 439685-79-7 | 2.5% |
| | Satiagum UTC 10 | 9000-07-01 | 0.01% |
| | 鼠李糖 | 3615-41-6 | 1% |

[0185] 处理：

该 Episkin® 试剂盒在培养 7 天时接收。更换运输琼脂有利于分化介质。各样品用 30 微升溶剂或溶解在该溶剂中的活性剂处理。由此处理的试剂盒在潮湿烘箱中在 37°C 下在 CO₂ 下培养。在 D7、D9、D10 和 D13 应用该程序(更换培养基并处理)。

[0186] 在第 14 天，将样品打孔(冲孔直径 4 毫米)。冲头保留作组织学切片(用 hematoxylin-eosin-saffron 染色)。

[0187] 进行细胞活性检测(MTT)。

[0188] 三重组合对活体表皮厚度的效果：

组织学切片根据 HES (hematoxylin/eosin/saffron) 法染色。

[0189] 每个样品三个切片在显微镜(Leica DM600)下用 ×10 物镜在白光中检查。在各切片中心处拍摄照片。使用借助千分尺的照片(像素 / 微米一致性)预先校准的 ImageJ 软件进行活体表皮厚度的测量。每张照片取一系列 10 个测量结果。

[0190] 从基底层到颗粒层测量活体表皮的厚度。

[0191] 使用鼠李糖 1%+ 角叉菜胶 0.1% 或 C- 糖昔 2.5%+ 鼠李糖 1% 的组合没有出现表皮厚度的显著提高。

[0192] 表皮厚度的显著提高(>10%)出现于C-糖昔+角叉菜胶+鼠李糖 组合(提高 10% 和 13%)。

[0193] 由此必须结合这三种活性剂——C- 糖昔、角叉菜胶和鼠李糖以便显著提高活体表皮的厚度。这种提高对两种角叉菜胶比例 0.01% 和 0.1% 是可测的。

[0194] 该三重组合对提高成熟角质化包膜比例的效果：

试验方案描述在实施例 1 中，结果显示在下面。

| | 平均 | CE |
|--------------------------------|-----|----|
| C- 糖昔 2.5%+ 角叉菜胶 0.01%+ 鼠李糖 1% | 88 | 45 |
| C- 糖昔 2.5%+ 角叉菜胶 0.1%+ 鼠李糖 1% | 111 | 42 |

[0195] 在“角叉菜胶 +C- 糖昔 + 鼠李糖”三重组合的情况下，活体成熟角质化包膜的比例的测量结果表明该比例相对于“水”对照物显著提高。

[0196] 该“角叉菜胶 +C- 糖昔 + 鼠李糖”三重组合由此能够同时具有：

- 对角质层品质的表面效果，对该层的成熟与分化的效果，皮肤的屏障功能、粗糙度、质地和光泽的可存留改善；

- 对活体表皮厚度提高的抗老化效果，其影响将是减少皱纹和细纹。

[0197] 实施例 5：局部施用的组合物

水凝胶形式的面部护理组合物：

| | 配方 1 (%) |
|---|----------|
| Satiagum UTC10 (角叉菜胶) | 0.001 |
| 羟基丙基四氢吡喃三醇 30%活性材料在 60%/40%水/丙二醇混合物中 | 10 |
| 鼠李糖 | 5 |
| 氢氧化钠 | 0.12 |
| 腺昔 | 0.1 |
| 卡波姆 | 0.4 |
| 聚丙烯酰基二甲基牛磺酸铵 | 0.15 |
| 防腐剂体系 | 0.9 |
| 有机硅 | 5 |
| 变性醇 | 5 |
| 丁二醇 | 7 |
| 甘油 | 4 |
| 香料 | 0.04 |
| 水 | 补足 100 |

[0198] 霜剂形式的面部护理组合物：

| | 配方 2 (%) |
|---|----------|
| Satiagum UTC10 (角叉菜胶) | 0.01 |
| 羟基丙基四氢吡喃三醇 30%活性材料在 60%/40%水/丙二醇混合物中 | 2.5 |
| 鼠李糖 | 1 |
| EDTA 二钠 | 0.2 |
| 辛酰基水杨酸 | 0.3 |
| 三乙醇胺 | 1 |
| 异壬酸异壬酯 | 7 |
| 癸二酸二异丙酯 | 3 |
| 黄原胶 | 0.2 |
| 透明质酸钠 | 0.1 |
| 卡波姆 | 1 |
| 聚丙烯酰基二甲基牛磺酸铵 | 0.5 |
| 聚二甲基硅氧烷 | 5.5 |
| 聚二甲基硅氧烷(和)聚二甲基硅氧烷醇 | 2 |
| PEG-12 聚二甲基硅氧烷 | 0.5 |
| 变性醇 | 3 |
| 水 | 补足 100 |
| 甘油 | 7 |
| 防腐剂体系 | 0.4 |
| 水杨酸乙基己酯 | 3.5 |
| 氯双苯丙烯酸辛酯 | 4.9 |
| 丁基甲氧基二苯甲酰基甲烷 | 2.1 |
| 乳化体系 | 3.75 |
| 香料 | 0.4 |
| 防腐剂体系 | 1.1 |
| 填料 | 3.25 |

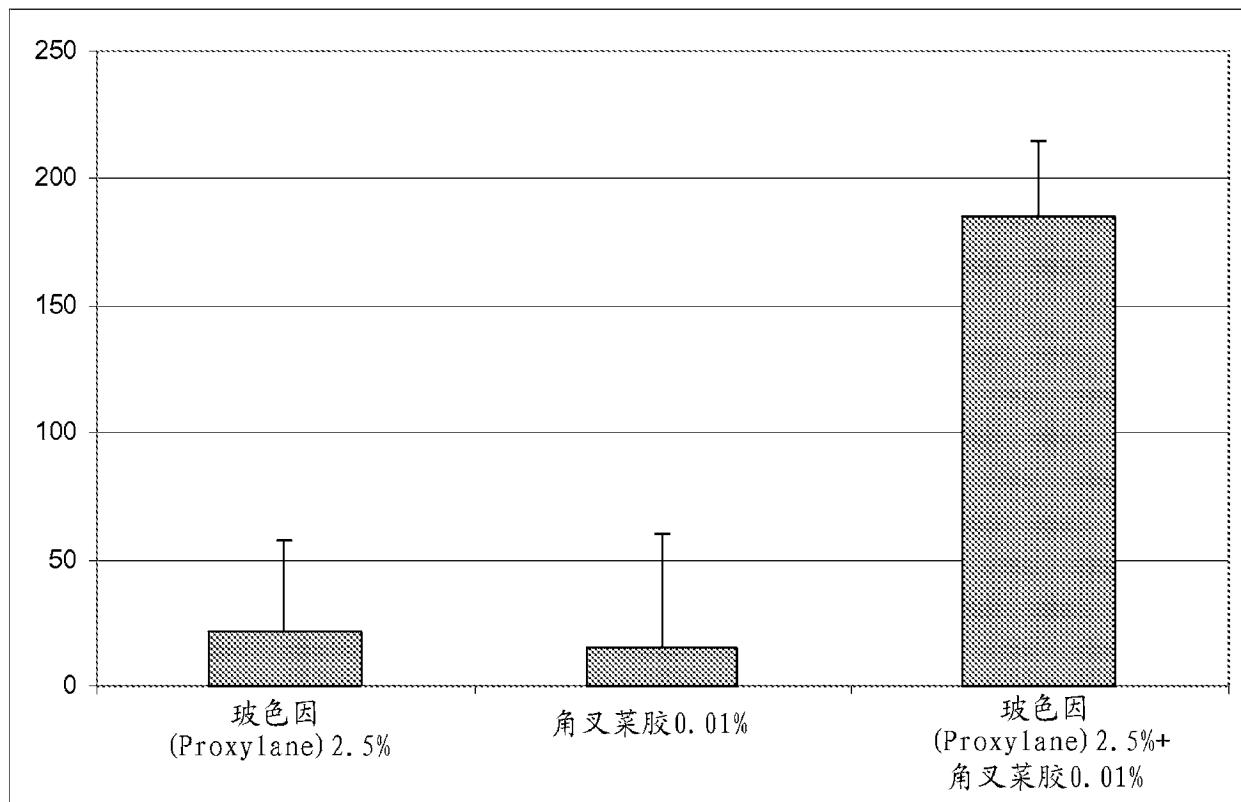


图 1

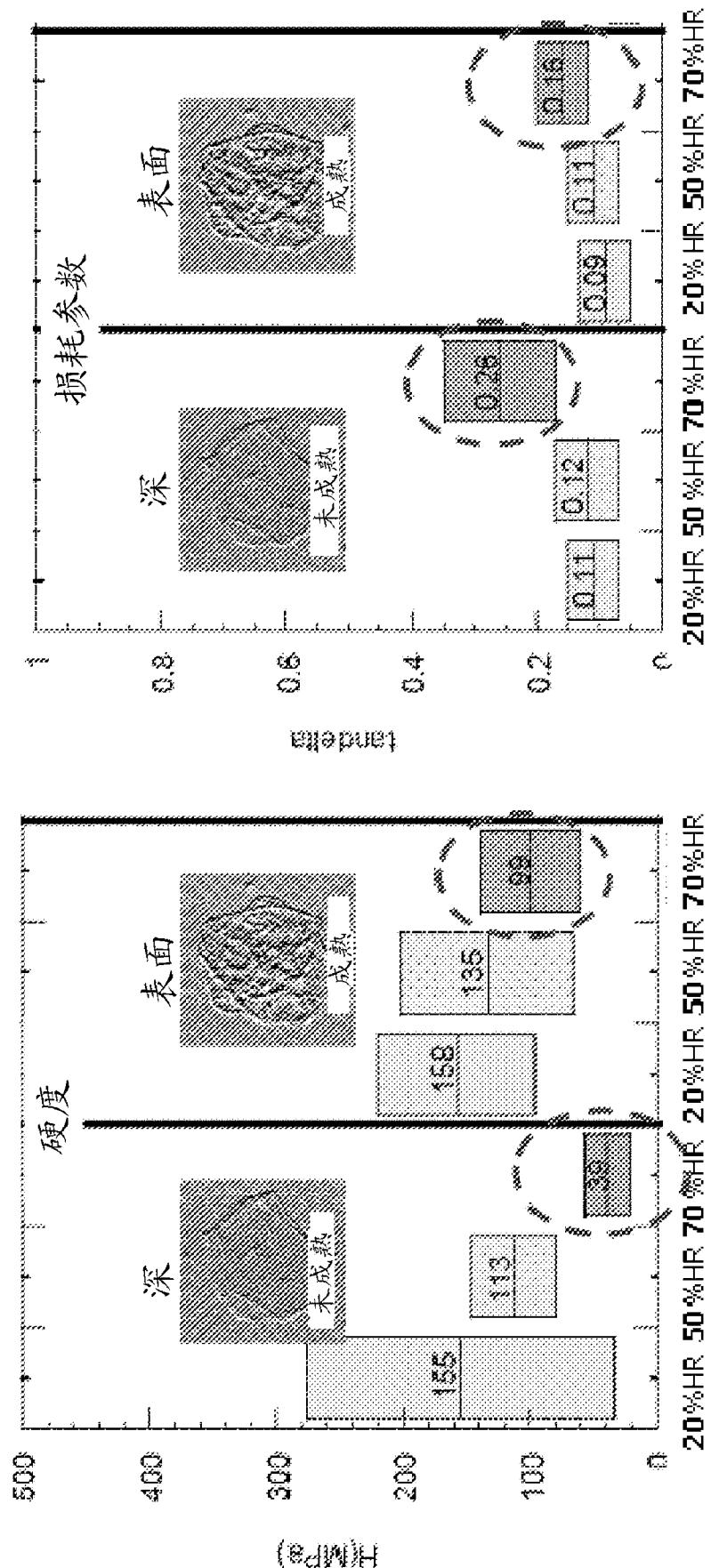


图 2