



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105189531 B

(45)授权公告日 2020.02.21

(21)申请号 201480012627.7

A61K 38/05(2006.01)

(22)申请日 2014.02.26

A61Q 19/08(2006.01)

A61P 17/00(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105189531 A

(43)申请公布日 2015.12.23

(30)优先权数据

61/779,601 2013.03.13 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.09.07

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2014/001119 2014.02.26

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/140890 EN 2014.09.18

(73)专利权人 安特易斯有限公司

地址 瑞士日内瓦

(72)发明人 F·德莱赫

(74)专利代理机构 北京汇思诚业知识产权代理

有限公司 11444

代理人 王刚 龚敏

(51)Int.Cl.

C07K 5/06(2006.01)

A61K 8/30(2006.01)

A61K 8/64(2006.01)

(56)对比文件

CN 1893911 A, 2007.01.10,

CN 1893911 A, 2007.01.10,

CN 1810828 A, 2006.08.02,

WO 2012164488 A2, 2012.12.06,

CN 101878019 A, 2010.11.03,

US 2007237735 A1, 2007.10.11,

CN 101297027 A, 2008.10.29,

CN 101472944 A, 2009.07.01,

FR 2946251 A1, 2010.12.10,

US 2011195102 A1, 2011.08.11,

Mike Farwick等.Bioactive tetrapeptide

GEKG boosts extracellular matrix

formation:in vitro and in vivo molecular

and clinical proof.《Experimental

Dermatology》.2011,第7卷(第20期),第600-613页.

Nagai K等.action of carnosine and

beta-alanine on wound healing.《Surgery》

.1986,第5卷(第100期),第815-821页.

审查员 李国顺

权利要求书1页 说明书67页 附图2页

(54)发明名称

用于皮肤复新的肽及其使用方法

(57)摘要

本发明提供用于刺激一种或多种细胞外基质组分形成的组合物,所述组合物包含三肽肌肽如N-辛酰基肌肽的脂氨基酸衍生物。还提供包含与所选的三肽和/或四肽组合的N-辛酰基肌肽的组合物以及包含所述组合物的药物和/或化妆品组合物。本发明还提供使用本发明的所述组合物治疗、减轻和/或改善皮肤或粘膜的症状、病况、紊乱或疾病的方法,其中所述症状、病况、紊乱或疾病与细胞外基质组分的变化有关。

辛酰基-β-Ala-His-OH 乙酸盐 (4078292) 的合成

2-羧三苯甲基树脂

步骤 1 Fmoc-SPPS Fmoc-His(Trt)-OH
Fmoc-β-Ala-OH
辛酸
溶剂: DMF / IPA / 甲苯 / MeOH

辛酰基-β-Ala-His(Trt)-2-羧三苯甲基树脂

步骤 2 从树脂脱保护
萃取
溶剂: TFA / H₂O / 己烷
溶剂: H₂O / Me-THF
溶剂: IPA / IPE

辛酰基-β-Ala-His-OH 三氟乙酸盐

步骤 3 离子交换和冻干
溶剂: H₂O / AcOH

辛酰基-β-Ala-His-OH 三氟乙酸盐

试剂和溶剂:

ACN	= 乙腈	IPE	= 异丙醚
AcOH	= 乙酸	MeOH	= 甲醇
Boc	= 叔丁氧羰基	Me-THF	= 2-甲基-四氢呋喃
DMF	= N,N-二甲基甲酰胺	SPPS	= 固相肽合成
Fmoc	= 9-芴甲氧羰基	TFA	= 三氟乙酸
H ₂ O	= 水	Trt	= 三苯甲基
IPA	= 异丙醇		

1. 一种用于刺激皮肤或粘膜中一种或多种细胞外基质组分的形成的组合物,所述组合物包含重量比率为4:1:5的辛酰基肌肽、三肽N-棕榈酰-GHK和四肽GEKG (SEQ ID NO:1),其中所述组合物被配制用于局部施用或皮下施用。

2. 权利要求1的组合物,其中所述组合物还包含一种或多种适于局部施用或皮下施用的载体或赋形剂。

3. 权利要求2的组合物,其中所述组合物包含0.0001重量%-10重量%的辛酰基肌肽。

4. 权利要求1的组合物,其中所述组合物包含0.0001重量%-10重量%的辛酰基肌肽。

5. 权利要求1的组合物,其中所述组合物包含0.004重量%的辛酰基肌肽,0.001重量%的N-棕榈酰-GHK,和0.005重量%的GEKG,以及一种或多种在人中适合于局部应用到皮肤、萎缩的外阴、萎缩的阴道或与细胞外基质组分的变化相关的粘膜上的可接受的载体或赋形剂。

6. 权利要求1的组合物在制备用于刺激皮肤或粘膜中一种或多种细胞外基质组分的形成的药物或化妆品的用途,其中所述一种或多种细胞外基质组分选自由下述组成的组:胶原蛋白I,胶原蛋白III,胶原蛋白V,胶原蛋白VI,胶原蛋白VII,胶原蛋白XVI,弹性蛋白,层粘连蛋白,透明质酸,原纤维蛋白,硫酸乙酰肝素蛋白聚糖2,和它们的组合。

7. 根据权利要求6所述的用途,其中所述组合物在人中适合局部施用在皮肤、外阴、阴道、或在与细胞外基质组分的变化相关的粘膜上。

8. 权利要求1所述的组合物在制备用于刺激一种或多种与皮肤衰老相关的细胞外基质组分的形成的药物或化妆品的用途,所述与皮肤衰老相关的细胞外基质组分选自由下述组成的组:胶原蛋白I,胶原蛋白III,胶原蛋白VII,弹性蛋白,透明质酸,和它们的组合。

9. 包含权利要求1的组合物和一种或多种药用载体的药物组合物。

10. 包含权利要求1的组合物和一种或多种化妆品可接受的载体的化妆品组合物。

11. 一种试剂盒,所述试剂盒在一个或多个容器中包含:权利要求9的药物组合物,和使用说明书。

12. 一种试剂盒,所述试剂盒在一个或多个容器中包含:权利要求10的化妆品组合物,和使用说明书。

用于皮肤复新的肽及其使用方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2013年3月13日提交的美国专利申请号61/779,601的优先权,其通过引用完全结合在本文中。

技术领域

[0003] 本发明总体上涉及人皮肤的皮肤复新、健康皮肤的保持、受损皮肤的恢复、伤口愈合、任何人体组织的萎缩的治疗和/或与细胞外基质组分的改变相关的皮肤和粘膜的病况、紊乱和疾病的治疗的领域。更具体地,本发明涉及组合物和使用该组合物的方法,从而通过刺激人中的细胞外基质组分,包括,例如,胶原蛋白、弹性蛋白和透明质酸,而改善衰老皮肤的外观。

背景技术

[0004] 人皮肤是一种延伸覆盖整个身体的复杂的器官。在身体的不同部分存在不同类型的皮肤。例如,面部皮肤不同于头皮,并且甚至手掌上的皮肤也不同于手背的皮肤。尽管皮肤的类型可能随个人身体而不同,但是皮肤通常由两个主要的组织层组成。表皮,即,最外层,由几层组成。真皮(dermis),也称为corium或cutis vera,由在上的乳头层和在下的网状层组成。

[0005] 人的表皮主要由角质形成细胞组成,但是也包含其他类型的细胞,包括黑素细胞和朗格汉斯细胞。这些细胞类型的每一种都通过其特定的功能有助于皮肤所发挥的基本作用。

[0006] 真皮为表皮提供实体支持。其也是表皮的滋养层。真皮主要由成纤维细胞而非白细胞组成,也存在肥大细胞或组织巨噬细胞。真皮还包含血管和神经纤维。真皮的无细胞部分(即,在细胞之间的区域)称为细胞外基质。皮肤的细胞外基质由多种细胞外组分组成,包括蛋白,特别是胶原蛋白纤维和弹性蛋白。皮肤的其他细胞外基质组分包括糖胺聚糖(例如,透明质酸,硫酸软骨素,硫酸皮肤素,硫酸角质素,硫酸乙酰肝素等),蛋白聚糖(例如,纤调蛋白,饰胶蛋白聚糖,双糖链蛋白聚糖,基底膜蛋白聚糖,硫酸乙酰肝素蛋白聚糖2,聚集蛋白,多功能蛋白聚糖,聚集蛋白聚糖,腔蛋白聚糖,IX型胶原蛋白,XII型胶原蛋白,XIV型胶原蛋白,睾丸蛋白聚糖1,睾丸蛋白聚糖2等)和多种糖蛋白(例如,原纤维蛋白1,血小板反应蛋白-1和-2,生腱蛋白-C和-X,骨桥蛋白,纤连蛋白,层粘连蛋白-5和-6,玻连蛋白等)。这些细胞外组分由真皮成纤维细胞合成,其使得真皮成纤维细胞成为真皮结构组件中的主要组成成分。

[0007] 所述细胞外基质是形态学多样性架构实体的高度异质性的集合体(amalgam)。除了通过与细胞表面受体和可溶性生长因子相互作用来调节细胞行为之外,其组织并为个体组织赋予结构完整性。因此,细胞外基质组分的机能障碍和变化可能干扰组织完整性和细胞表现。人中皮肤和粘膜细胞外基质组分的功能障碍和变化可能导致皮肤衰老、皮肤萎缩、受损的皮肤、受伤的皮肤、外阴和阴道萎缩(外阴阴道萎缩)或任意其他与细胞外基质组分

的变化相关的皮肤和粘膜的病况、紊乱和疾病。

[0008] 因此,本领域中存在对于具有提高的维持或甚至增加相当多量的细胞外基质组分的水平的活性的组合物的需要,所述细胞外基质组分包括在衰老的、受损的、受伤的、萎缩的皮肤,外阴和阴道萎缩或人中与细胞外基质组分的变化相关的皮肤和粘膜的任意其他病症、紊乱和疾病中变化的那些。

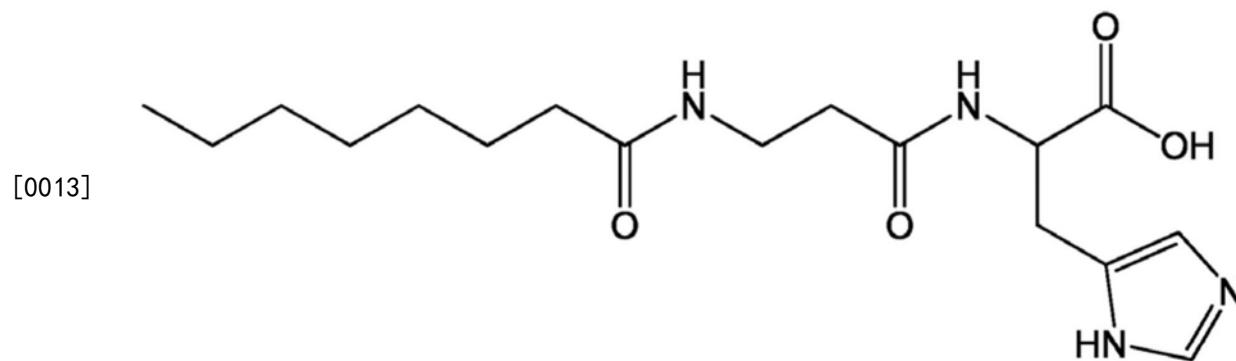
发明内容

[0009] 本发明提供用于化妆或制药用途的备选的肽化合物(即,肽,诸如肌肽的肽化合物以及肽衍生物和类似物)或其适当的肽组合(即,肽、肽衍生物和类似物的组合)。

[0010] 具体地,本发明提供用于刺激一种或多种细胞外基质组分(例如,胶原蛋白I,胶原蛋白III,胶原蛋白V,胶原蛋白VI,胶原蛋白VII,胶原蛋白XVI,弹性蛋白,层粘连蛋白,透明质酸,原纤维蛋白,硫酸乙酰肝素蛋白聚糖2,和/或它们的任意组合)形成的组合物。

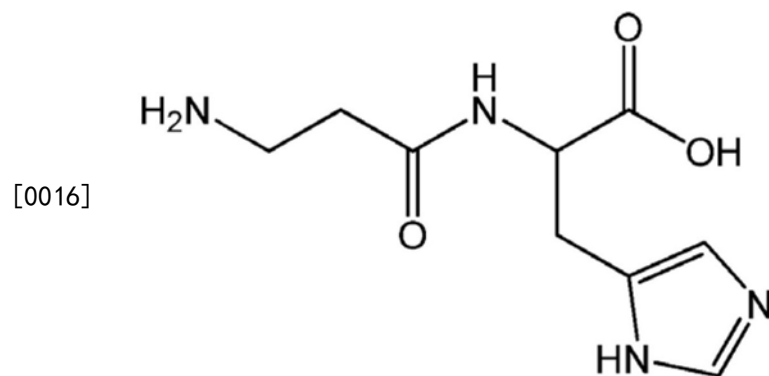
[0011] 例如,所述组合物包含二肽肌肽的其中氨基端被酰化的脂氨基酸衍生物。该脂氨基酸衍生物可以包括,但不限于,辛酰基肌肽(在本文中还可互换地称为N-辛酰基肌肽)。

[0012] 辛酰基肌肽的化学结构提供如下:



[0014] (式I) 辛酰基肌肽 (N-辛酰基-β-丙氨酰-组氨酸)

[0015] 辛酰基肌肽与肌肽在结构和生物学特性上是不同的。肌肽的化学结构提供如下:



[0017] (式II) 肌肽 (β-丙氨酰-组氨酸)

[0018] 辛酰基肌肽是肌肽的脂氨基酸衍生物。辛酰基肌肽不是天然存在的。相反,辛酰基肌肽是化学修饰的肌肽,其中二肽肌肽的氨基端(-NH₂)已经用酰化剂改变而形成辛酰基基团。这种氨基端改变提供显著不同的物理化学特性(例如,分子量、扩散性、水溶性、亲脂性、辛醇-水分配系数、氢键形成等),化学特性(例如,与化学反应剂的化学反应性、化学稳定性、自发水解、被肌肽酶的转化等),代谢稳定性(即,蛋白水解和/或酶降解)和生物学特性

(例如,刺激细胞外基质组分,包括但不限于,胶原蛋白I和III;是否与不同的酶动力学、针对细胞表面或细胞核受体的不同亲和力和/或增加的通过细胞膜或其他生理屏障的扩散性相关)。

[0019] 例如,比肌肽更亲脂(即,更高的辛醇-水分配系数)为辛酰基肌肽提供更高的通过哺乳动物皮肤的渗透性,因此提供比肌肽更高的功效。例如,比肌肽更耐受降解(即,更高的代谢稳定性)为辛酰基肌肽提供比肌肽更长久更持续的功效。例如,与肌肽相比,成为肌肽的脂氨基酸衍生物为辛酰基肌肽提供新颖的出乎意料的生物学特性,从而差异性地且更有效地刺激细胞外基质组分的形成;包括但不限于,胶原蛋白I和III。

[0020] 本发明的组合物可以另外包括一种或多种载体、赋形剂和/或另外适于局部施用和/或皮下施用的成分。

[0021] 本发明的组合物能够改善皮肤和/或粘膜的一般状态,使皮肤复新,治疗受损的皮肤或粘膜,改善萎缩的组织,包括外阴阴道萎缩,和/或治疗人中其他与细胞外基质组分的变化相关的皮肤和粘膜的病况、紊乱和疾病。

[0022] 更具体地,本发明提供肽组合物或其适当的组合,其足以有效地用于刺激胶原蛋白I、胶原蛋白III、胶原蛋白V、胶原蛋白VI、胶原蛋白VII、胶原蛋白XVI、弹性蛋白、层粘连蛋白、透明质酸合成酶2、原纤维蛋白1、硫酸乙酰肝素蛋白聚糖和/或透明质酸(或它们的组合)的形成。所述组合物可以特别用于治疗人中与细胞外基质组分的变化相关的皮肤和粘膜的病况、紊乱和/或疾病。

[0023] 甚至更具体地,本发明的组合物刺激主要与皮肤衰老相关的细胞外基质组分中的一种或多种(例如,胶原蛋白I,胶原蛋白III,胶原蛋白V,弹性蛋白,透明质酸,和/或它们的任意的组合)的形成。所述组合物可以特别用于治疗人中的皮肤衰老。

[0024] 重要的是,本发明的组合物以比胶原蛋白I的形成更高的程度刺激胶原蛋白III的形成。胶原蛋白III和/或胶原蛋白I形成程度的确定充分在本领域常规技术水平的范围内。由于这些组合物刺激胶原蛋白III的形成,它们可以特别地用于治疗受伤或受损的皮肤。

[0025] 本发明的任一组合可以另外包含一种或多种另外的活性成分,其中所有活性成分的组合物刺激透明质酸的形成。作为非限制性的实例,所述一种或多种另外的活性成分可以是三肽、四肽和/或它们的任意组合。具体地,所述组合物可以包含辛酰基肌肽,其与三肽GHK的脂氨基酸衍生物(N-棕榈酰-GHK)和四肽GEKG (SEQ ID NO:1)组合。由于这些组合物(或其适当的组合)刺激透明质酸的形成,它们可以特别地用于治疗受伤或受损的皮肤、萎缩的皮肤和粘膜以及外阴阴道萎缩。

[0026] 本领域未理解和未曾预料地,已经发现包含二肽肌肽的脂氨基酸衍生物N-辛酰基肌肽的组合物刺激细胞外基质组分(诸如胶原蛋白I,胶原蛋白III,胶原蛋白V,胶原蛋白VI,胶原蛋白VII,胶原蛋白XVI,弹性蛋白,层粘连蛋白,透明质酸,原纤维蛋白,和/或硫酸乙酰肝素蛋白聚糖2)的形成。事实上,包含辛酰基肌肽的组合物刺激主要与皮肤衰老相关的细胞外基质组分的形成,所述细胞外基质组分即胶原蛋白I,胶原蛋白III,胶原蛋白VII,弹性蛋白和/或透明质酸。

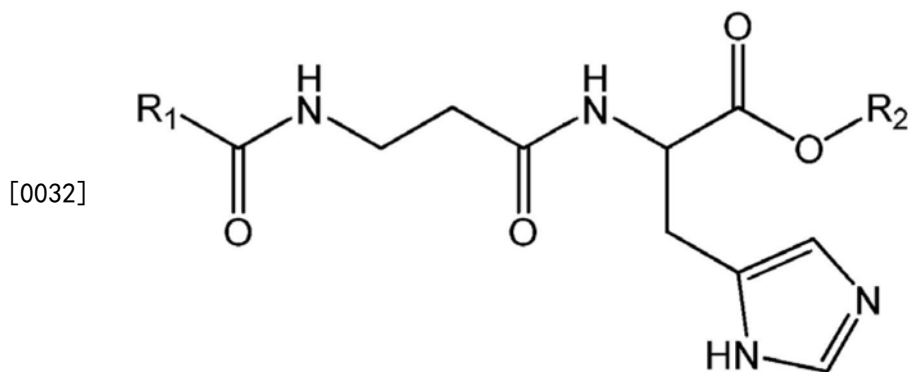
[0027] 此外,本领域未理解和更是出乎意料地,包含辛酰基肌肽的组合物刺激比胶原蛋白I显著更多的胶原蛋白III的形成。此外,包含与所选的另外的三肽和四肽组合的辛酰基肌肽的组合物以协同方式刺激透明质酸的形成。

[0028] 本文所述的任一组合可以适用于局部施用到人的皮肤、衰老的皮肤,受损的皮肤,美容和/或皮肤病学程序后的皮肤,萎缩的皮肤,受伤的皮肤,外阴,阴道,萎缩的外阴,萎缩的阴道,和/或与一种或多种细胞外基质组分的变化相关的皮肤和粘膜上。并且,在一些情形中,这些组合可以适于在人中皮下施用。

[0029] 根据本发明的包含辛酰基肌肽、所选的三肽和所选的四肽的组合的组合以比单独的活性成分中的任一种或两种更大的程度刺激皮肤或粘膜中细胞外基质组分的形成。例如,这些成分的组合产生协同性结果。

[0030] 本发明提供至少包含辛酰基肌肽的组合。任选地,所述组合可以包含辛酰基肌肽和至少一种另外的适于局部应用和/或皮下应用的物质(例如,可接受的载体和/或赋形剂)。

[0031] 本发明还提供至少包含肌肽的N-酰基衍生物(不同于辛酰基肌肽)、辛酰基肌肽的酯、肌肽的酯和/或它们的任意组合的组合。本领域的技术人员应该认识到本文所述的任一组合都可以包括辛酰基肌肽,肌肽的任意其他的N-酰基衍生物,辛酰基肌肽的酯,肌肽的酯,和/或它们的任意组合。这些化合物在本文统称为“辛酰基肌肽的衍生物”或“辛酰基肌肽衍生物”。下文提供可以用于本发明的组合中的适当的辛酰基肌肽衍生物的结构:



[0033] (式III) 肌肽衍生物

[0034] 其中R1是含碳侧链,所述含碳侧链可以是直链或支链的、饱和的或不饱和的;并且可以包含杂原子,包括硫原子(S),氧原子(O),氮原子(N),磷原子(P),和/或卤素原子(F, Cl, Br, I);并且

[0035] 其中R2是质子原子(H),或含碳侧链,所述含碳侧链可以是直链或支链的、饱和的或不饱和的;并且可以包含杂原子,包括硫原子(S),氧原子(O),氮原子(N),磷原子(P),和/或卤素原子(F, Cl, Br, I)。

[0036] 优选地,R1基团是直链的、饱和的含碳侧链-(CH₂)_n-CH₃,其中n是0-18的整数。优选地,R2基团是H或直链的、饱和的含碳侧链-(CH₂)_m-CH₃,而m是0-19的整数。

[0037] 例如,对于辛酰基肌肽,R1=-(CH₂)₆-CH₃,并且R2=H。辛酰基肌肽是最优选的用于本发明的组合和方法中的肌肽衍生物。

[0038] 还提供包含下列的组合:至少辛酰基肌肽;与三肽GHK的脂氨基酸衍生物N-棕榈酰-GHK(在本文还互换地称为棕榈酰-GHK);和四肽GEKG(SEQ ID NO:1)组合。更具体地,还提供包含与棕榈酰-GHK、GEKG(SEQ ID NO:1)以及至少一种另外的适于局部应用的物质(例如,载体和/或赋形剂)组合的辛酰基肌肽的组合。

[0039] 本发明还提供包含下列的组合:至少辛酰基肌肽、不同于辛酰基肌肽的肌肽的

N-酰基衍生物、辛酰基肌肽的酯和/或肌肽的酯；与下述物质组合：棕榈酰-GHK、不同于棕榈酰-GHK的GHK的N-酰基衍生物，和/或棕榈酰-GHK的酯衍生物；GEKG，GEKG的N-酰基衍生物、GEKG的酯衍生物和/或N-酰基GEKG酯。

[0040] 本领域技术人员应该认识到本文所述的任一组合合物可以包含棕榈酰-GHK、不同于棕榈酰-GHK的GHK的N-酰基衍生物，棕榈酰-GHK的酯衍生物，和/或它们的任意组合。这些化合物在本文中统称(并且可互换)“棕榈酰-GHK的衍生物”或“棕榈酰-GHK衍生物”。

[0041] 类似地，本领域技术人员应该认识到本文所述的任一组合合物可以包含GEKG，GEKG的N-酰基衍生物，GEKG的酯衍生物，N-酰基GEKG的酯衍生物，和/或它们的任意组合。这些化合物在本文中统称(并且可互换)“GEKG的衍生物”或“GEKG衍生物”。

[0042] 另外，本领域技术人员还应该认识到本文所述的任一组合合物还可以包含根据本发明的环状二肽、三肽和/或四肽。环状肽可以通过经由二硫化物(二硫化物键合的环化作用)、羊毛硫氨酸、dicarba、胍或内酰胺键连接肽的侧链或肽序列的末端(头与尾，N-主链与N-主链，末端与N-主链，末端与侧链，侧链与N-主链，侧链与侧链连接)而获得。

[0043] 本文所述的任意组合合物还可以包含根据本发明的二肽、三肽和/或四肽，其中天然氨基酸残基被非天然氨基酸(D-构型)、N-甲基氨基- α -氨基酸、非成蛋白性限制的氨基酸或 β -氨基酸取代。

[0044] 本领域技术人员还应该认识到本发明所述的任一组合合物还可以包含根据本发明的二肽、三肽和/或四肽，其中两个氨基酸之间的酰胺键被NH-酰胺烷基化替代；或如Drug Discovery Today(今日药物发现)2010,15,40-56中或在本领域已知的其他参考文献中进一步所述。

[0045] 因此，本发明涉及包含与一种或多种另外的物质组合配制的辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)的组合物，所述另外的物质可以包括，例如，适于局部应用和/或皮下应用的可接受的载体和/或赋形剂。任选地，本文所述的任一组合合物还可以包含一种或多种另外的具有生物学活性的物质。

[0046] 在一个方面中，本发明提供包含重量比率为4:1:5的辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)与棕榈酰-GHK(或其一种或多种衍生物)和GEKG(或其一种或多种衍生物)组合的组合物，其与一种或多种另外的物质组合配制，所述另外的物质可以包括，例如，适于局部应用和/或皮下施用的载体和/或赋形剂。任选地，所述组合合物还可以包含一种或多种另外的具有生物学活性的物质。

[0047] 优选地，本发明的组合物至少包含重量比率为4:1:5的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG。然而，本领域技术人员应该认识到也可以使用其他活性成分比率，并且适当的重量比率的确定可以常规确定。

[0048] 此外，本文所述的任一组合合物可以包含约0.0001重量%至10重量%的辛酰基肌肽，这取决于辛酰基肌肽在所述组合合物中的溶解度。所述组合合物还可以包含重量比率为约4:1:5的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG(或其一种或多种衍生物)，这取决于辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG(或其一种或多种衍生物)在所述组合合物中的溶解度。

[0049] 例如，根据本发明的一些组合合物包含约0.004重量%的辛酰基肌肽；约0.001重量%的棕榈酰-GHK和约0.005重量%的GEKG，以及适于局部施用的人的皮肤、衰老的皮肤、受损的皮肤、美容和/或皮肤病学程序后的皮肤、受伤的皮肤、萎缩的皮肤、萎缩的粘膜、萎

缩的外阴、萎缩的阴道和/或与细胞外基质组分的变化相关的皮肤和粘膜上的一种或多种可接受的载体或赋形剂。

[0050] 所述组合组合物将刺激生物分子的产生,而单独应用辛酰基肌肽、三肽棕榈酰-GHK或四肽GEKG(或其任意的衍生物)不刺激或以比所述组合显著更小的程度(例如,量)刺激其产生。备选地(或另外地),与单独加入或施用的肽获得的程度相比,所述组合组合物刺激生物分子更大程度的产生。事实上,在本发明某些优选的方面,辛酰基肌肽、三肽和四肽(或其任意的衍生物)的组合产生协同性结果。

[0051] 本发明还提供包含本发明的任意组合物和一种或多种药学和/或化妆品可接受的载体的药物和/或化妆品组合物和/或制剂。在这些药物和/或化妆品组合物和/或制剂中,所述组合物可以包含辛酰基肌肽、三肽GHK的脂氨基酸衍生物(即,N-棕榈酰-GHK)和四肽GEKG(SEQ ID NO:1)的组合。作为非限制性的实例,所述组合物和/或制剂的这些组分可以4:1:5的重量比率为存在。

[0052] 本发明还提供在一个或多个容器中包含本发明的药物和/或化妆品组合物和/或制剂中的任一种的试剂盒。

[0053] 本发明的组合物特别适用于皮肤复新或改善衰老皮肤的外观。另外,这些组合物还可以用于保持健康的皮肤,恢复受损的皮肤,增强美容或皮肤病学程序后的皮肤恢复,伤口愈合(包括无瘢痕伤口愈合),治疗任意人体组织的萎缩(包括外阴阴道萎缩),和用于人中与细胞外基质组分的变化相关的皮肤和粘膜的其他病况、紊乱和疾病。

[0054] 这些用于皮肤复新的组合物可以用于改善衰老皮肤的外观,保持健康的皮肤,恢复受损的皮肤,增强美容或皮肤病学程序后的皮肤恢复,伤口愈合(包括无瘢痕伤口愈合),治疗任意人体组织的萎缩(包括外阴阴道萎缩),和用于人中与细胞外基质组分的变化相关的皮肤和粘膜的其他病况和/或紊乱和疾病。

[0055] 本发明的某些方面还涉及所述组合物用于制备化妆品、个人护理产品、女性护理产品、卫生产品、皮肤病学产品、药物制剂,或用于保持健康的皮肤、皮肤复新、受损皮肤(包括但不限于,美容和皮肤病学程序后的皮肤)的恢复、伤口愈合、治疗任何人体组织的萎缩(包括外阴阴道萎缩)和/或人中与细胞外基质组分的变化相关的皮肤和粘膜的其他病况、紊乱和疾病的药物的应用。

[0056] 这通过将本发明的组合物局部应用到需要所述治疗的人的皮肤或粘膜上而实现。在一些有限的情形中,这可以通过在需要所述治疗的人中皮下施用本发明的组合物而实现。

[0057] 本发明的某些方面还涉及使用所述组合物改善人皮肤的状态和外观以及预防和/或减少可见的衰老体征和/或增强美容和皮肤病学程序后的皮肤恢复以及用于增强伤口愈合、减轻任何人体组织的萎缩(包括外阴阴道萎缩)和改善人中与细胞外基质组分的变化相关的皮肤和粘膜的其他病况、紊乱和疾病的方法。这些方法通常包括在需要时将所述组合物以最适于该目的的量和频次局部应用到受影响的皮肤或受影响的粘膜上。还包括预防、延迟皮肤或粘膜的病况、紊乱或疾病的发作或治疗皮肤或粘膜的病况、紊乱或疾病的方法。

[0058] 此外,本发明还涉及辛酰基肌肽(或其任意衍生物)或与辛酰基肌肽(或其任意衍生物)的任意肽组合作为药物中的活性剂(即,活性药物成分)在制备药物中的应用。

[0059] 使用肽辛酰基肌肽(或其任意衍生物)和其肽组合的另外的优点特别在于这样的

事实:与常用于本文提及的某些适应证的药物相比,所述肽毒性较低,并且所述肽具有较少的副作用,可以用于人与细胞外基质组分的变化相关的皮肤和粘膜的其他病况、紊乱和疾病的长期治疗,并且可以作为适于局部应用的组合物容易地施用。此外,形成肽的无毒或无害的降解产物。

[0060] 此外,二肽、三肽和四肽小(例如,仅包含两个或四个氨基酸),并且因此具有不是免疫原性的或免疫原性较低的优点;这与较大的肽(即,包含五个以上的氨基酸的肽)相反,较大的肽可以变成免疫原性的,并且引起变态反应。这使得二肽辛酰基肌肽、三肽棕榈酰-GHK和/或四肽GEKG(或其任意的二肽、三肽和四肽衍生物)特别适合用于人类应用。

[0061] 此外,二肽、三肽和四肽的分子量(g/mol)低于由五个以上氨基酸组成的肽,这为二肽、三肽和四肽提供比较大的肽更小的分子体积,允许二肽、三肽和四肽更好地(即,更快,更大程度)吸收和透过皮肤、粘膜、细胞膜和/或其他生理屏障。由此,所述二肽辛酰基肌肽、三肽棕榈酰-GHK和/或四肽GEKG(或其任意的二肽、三肽和/或四肽衍生物)特别适合局部应用。

[0062] 特别地,重复局部应用根据本发明的辛酰基肌肽(或其任意衍生物)或其与棕榈酰-GHK和GEKG(或其任意衍生物)的优选的组合可以提供本文所述的优点和特性,以及可以常规确定的其他优点和特性。作为非限制性的实例,这些优点可以包括(在一些情形中,并且使用某些优选的组合)改善人皮肤中的可见的衰老体征(例如,包括细纹、皱纹、皮肤褶皱、毛孔粗大、粗糙、干燥、弹性丧失、体液丧失)、改善其他皮肤纹理缺陷(如萎缩纹(stretch marks)(由怀孕、外伤或其他影响引起))、减小眼袋(也称为“肿眼泡”)、减轻(眼下方)黑眼圈(二者均由皮肤变薄、不足的血液循环和松弛组织引起)以及减轻萎缩的皮肤和粘膜(包括外阴阴道萎缩)的严重性的能力。并且,已经发现这些组合物中的一些对伤口愈合和组织再生有益。

[0063] 本文提供治疗、减轻或改善皮肤或粘膜的症状、病况、紊乱或疾病的方法,其中所述症状、病况、紊乱或疾病与细胞外基质组分的变化相关,所述方法包括向有此需要的人(例如,患者)施用有效量的任一种本发明的组合物和/或制剂。例如,其中与细胞外基质组分的变化相关的皮肤或粘膜的症状、病况、紊乱或疾病选自下述组成的组:伤口、衰老、年龄相关的紊乱和疾病、任何人体组织的萎缩、外阴组织的紊乱和疾病、阴道组织的紊乱和疾病和/或它们的任意组合。

[0064] 在一些实例中,治疗、减轻或改善伤口导致无瘢痕的伤口愈合。在其他实例中,治疗、减轻或改善任何人体组织的萎缩包括治疗外阴阴道萎缩。在一些实例中,治疗、减轻或改善与细胞外基质组分的变化相关的皮肤和粘膜包括治疗外阴痛、硬化性苔癣(lichen sclerosus)、外阴扁平苔癣(vulvar lichen planus)、糜烂性扁平苔癣(erosive lichen planus)、外阴湿疹(vulvar eczema)、外阴慢性单纯性苔癣(vulvar lichen simplex chronicus)、外阴溃疡(ulcers of the vulva)、白塞病(Behcet's disease)、外阴上皮内瘤样病变(vulvar intraepithelial neoplasia)和/或它们的任意组合。

[0065] 本文所述的任一种方法可以包括向患者重复局部施用本文所述的组合物和/或制剂中的任一种。作为非限制性的实例,所述组合物和/或制剂可以一天至少一次或两次施用给患者,持续至少30天。

[0066] 备选地,本文所述的任一种方法可以包括向患者重复皮下施用本文所述的组合物

和/或制剂中的任一种。作为非限制性的实例,所述组合物和/或制剂可以一天至少一次或两次施用给患者,持续至少30天。

[0067] 本领域技术人员应该认识到施用本发明的组合物和/或制剂中的任一种治疗、减轻或改善一种或多种与细胞外基质组分的变化相关的可见的衰老体征,其选自由下述组成的组:细纹,皱纹,毛孔粗大,粗糙,干燥,弹性丧失,体液丧失,萎缩的皮肤,萎缩的外阴,萎缩的阴道,萎缩纹,肿眼泡,由皮肤变薄引起的(眼下方)黑眼圈,由不足的血液循环和松弛组织引起的(眼下方)黑眼圈,以及它们的任意组合。

[0068] 本领域技术人员还应该认识到施用本发明的组合物和/或制剂中的任一种治疗、减轻或改善人中与不与衰老相关的细胞外基质组分的变化相关的皮肤和粘膜的病况、紊乱和疾病,并且其选自由下述组成的组:受伤的皮肤,美容和皮肤病学程序后受损的皮肤,由于衰老以外的其他因素(例如,情绪压力,使用口服避孕药丸,使用芳香酶抑制剂,由于手术等)引起的皮肤和粘膜萎缩,和用于人中与不与衰老相关的细胞外基质组分的变化相关的皮肤和粘膜的其他病况和/或紊乱和疾病。

[0069] 还提供改善或复新皮肤外观的方法,所述方法包括给有此需要的患者施用有效量的本发明的组合物和/或制剂中的任一种。作为非限制性的实例,所述组合物和/或制剂以化妆品、个人护理产品、女性护理产品、卫生产品、皮肤病学产品、药物制剂、药物或它们的任意组合的形式施用给患者。所述组合物和/或制剂可以局部施用到患者的皮肤或粘膜上和/或皮下施用给患者。

[0070] 本发明还提供保持健康皮肤或预防、改善或延缓皮肤衰老的方法,所述方法通过向有此需要的患者施用有效量的本文所述的组合物和/或制剂中的任一种进行。例如,所述组合物和/或制剂可以以化妆品、个人护理产品、女性护理产品、卫生产品、皮肤病学产品、药物制剂、药物或它们的任意组合的形式施用给患者(即,局部施用到皮肤或粘膜上)。在所述方法中,施用所述组合物和/或制剂防止、改善或延缓一种或多种衰老体征的发展,所述衰老体征选自由下述组成的组:细纹,皱纹,毛孔粗大,粗糙,干燥,弹性丧失,体液丧失,萎缩的皮肤,萎缩的外阴,萎缩的阴道,萎缩纹,肿眼泡,由皮肤变薄引起的(眼下方)黑眼圈,由不足的血液循环和松弛组织引起的(眼下方)黑眼圈。

[0071] 除非另外定义,本文所用的所有技术和科学术语具有与本发明所属技术领域的一名普通技术人员通常所理解相同的意思。尽管在本发明的实施或检测中可以使用与本文所述的那些方法和材料相似或等价的方法和材料,但是下文描述了适当的方法和材料。本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献通过引用完全结合在本文中。在冲突的情形中,以本说明书,包括定义为准。另外,所述材料、方法和实施例仅是举例说明性的,并不意欲进行限制。

[0072] 本发明的其他特征和优点将从下述详细描述和权利要求书中明显可见。

[0073] 附图简述

[0074] 图1是显示通过固相合成法合成并纯化以其乙酸盐形式存在的辛酰基肌肽(辛酰基- β -Ala-His-OH)的一种方式示意图。

[0075] 图2是显示通过固相合成法合成并纯化以其乙酸盐形式存在的棕榈酰-GHK(棕榈酰-Gly-His-Lys-OH)的一种方式示意图。

[0076] 发明详述

[0077] 通过下述描述将更好地理解本发明。

[0078] 在参考本发明特定特征的本说明书中,应该理解本发明在本说明书中的公开内容包括所述特定特征的所有适当的组合。在本说明书中公开的实施方案是示例性的,并且不限制本发明。当用在本说明书中时,单数形式“一个(‘a’, ‘an’)”和“这个(‘the’)”包括复数指代物,除非上下文清楚地另外指明。术语“包括”和“包含”及其语法等价物在本说明书中用来意指,除了具体指明的特征之外,任选存在其他特征。后面接着数字的术语“至少”在本文中用来表示以该数字起始的范围的开始。

[0079] 本说明书通过引用结合本文提到的所有文件和与本说明书同时提交的或之前提交的与本申请相关的所有文件,包括但不限于,与本说明书一起向公众开放检索的此类文件。本文引用的所有出版物通过引用完全结合在本文中。

[0080] 尽管本说明书以具体指明并确切要求保护本发明的权利要求书来做结论,但是据信通过下述描述将更好地理解本发明。术语“具有”和“包括”应该理解为开放式的,除非上下文另外指明。

[0081] 细胞外基质组分

[0082] 胶原蛋白在整个身体的多个地方存在。迄今为止,已经鉴定和记载了至少28个类型的胶原蛋白,其提供胶原蛋白在整个身体中展现出来的多种结构和功能特性。五种最常见的类型是胶原蛋白I,II,III,IV和V。然而,身体中超过90%的胶原蛋白是I型的。

[0083] 在人皮肤中,I和III型胶原蛋白是主要的胶原蛋白类型。它们作为原纤维存在,并且负责真皮的固体性(solidity)和强度。由于I型胶原蛋白是成人皮肤中主要的胶原蛋白,占约80%的胶原蛋白总体积,其在为皮肤提供拉伸强度方面起主要的作用。然而,清楚的是,占总皮肤胶原蛋白的约10%的III型胶原蛋白也在为皮肤和其他组织提供另外的拉伸性能方面起关键作用。(参见Journal of Dermatological Science (皮肤病学科学杂志), 24, Suppl.1, 2000, S60-S69)。

[0084] 在结构上,三种胶原蛋白多肽彼此螺旋缠绕形成三股螺旋胶原蛋白I或III分子。这些分子以五股绳样结构聚集,其中每个胶原蛋白分子相对于下一个分子四分交错形成微原纤维。微原纤维随后围绕其他微原纤维缠绕形成原纤维,原纤维又围绕其他的原纤维缠绕产生甚至更大的纤维。

[0085] 过去利用组织学和超声方法,已经充分描述了慢性衰老的皮肤表现出减少的I和III型胶原蛋白的合成。关于光衰老,Schwarz等(Photochem Photobiol 1993,58,841-844)证明了在阳光晒伤的人皮肤中的胶原蛋白的减少是由于增加的I和III型胶原蛋白两者的降解。另外,表明与来自避开阳光的皮肤的细胞相比,来自暴露于阳光的皮肤的成纤维细胞合成的胶原蛋白III的比例较低。(参见Photochem Photobiol B.1995,27:33-38)。

[0086] 皮肤中还存在其他的胶原蛋白类型,并且已经描述它们中的几种随着皮肤衰老而变化。例如,负责将基底膜锚定在皮肤基质上的胶原蛋白VII随着衰老减少。(参见Eur J Dermatol 2008;18:297-302)。衰老的皮肤的另外主要的形态特征中的一种是改变的真皮表皮接合部,其在结构上表现为真皮表皮接合部轮廓的扁平化,丧失表皮突(rete pegs)和致密层重复。由于真皮表皮接合部参与真皮与表皮之间的粘合,由于胶原蛋白VII减少导致的真皮表皮接合部的年龄相关的改变引起皮肤对机械压力的耐受性和组织稳态的功能性改变。这可能引起皱纹形成。

[0087] 胶原蛋白V组装成多样性的分子形式,并且研究表明其在皮肤中作为不同的亚型表达,在基质组织和稳定性方面具有重要而独特的作用。(参见J Invest Dermatol 2012, 132:1841-1849)。尽管在大部分经典埃勒斯-当洛综合征(classical Ehlers-Danlos syndrome)病例(其是典型地以皮肤脆弱性和异常的伤口愈合为特征的细胞外基质组分病症)中胶原蛋白V是缺陷性产物,但是其似乎没有随着皮肤衰老而显著改变。

[0088] 其他胶原蛋白类型,诸如胶原蛋白VI、XIV和XVI,也在富含胶原蛋白的真皮中表达。尽管现在已经充分表征了这些胶原蛋白的结构特征,但是其功能仍然大多是难以理解的。

[0089] 胶原蛋白在体内的产生需要激活胶原蛋白生物合成途径,通过该途径,在细胞核内的转录促进经由mRNA的翻译的多肽合成,所述多肽在细胞质中组织成原胶原蛋白三螺旋,从细胞分泌原胶原蛋白,然后裂解反应,原纤维组装,并且在细胞外交联。与多种存储在分泌颗粒中然后在需要时从细胞分泌的蛋白不同,胶原蛋白是连续分泌的。

[0090] 胶原蛋白和细胞外基质的其他组分(包括,但不限于,弹性蛋白和透明质酸)的含量和结构上的变化是衰老的人皮肤的特征。

[0091] 弹性蛋白是脊椎动物细胞外基质的极其重要的组分,并且为多种组织和器官(包括皮肤)提供特殊的特性,包括弹性和拉伸强度。成熟的弹性蛋白是不溶的且极端持久的蛋白,其很少进行更新,但是,持续暴露于蛋白酶可能导致不可逆的和严重的损伤,由此导致弹性纤维网络的功能丧失。通常,在不暴露于阳光的皮肤(即,臀部)中,弹性蛋白含量随着年龄减少(即,在50-70岁,弹性蛋白含量减少约44%)。在严重阳光暴露的皮肤(即,脸)中观察到类似的减少(即,在50-70岁,弹性蛋白含量减少约31%)。有趣的是,在中等阳光暴露的区域(即,前臂)中的弹性蛋白含量在衰老过程中没有显著变化。这一现象可以通过年龄诱导的弹性蛋白减少和阳光依赖性弹性蛋白增加的组合来解释,这似乎至少部分由UV-诱导的溶菌酶在弹性蛋白纤维中的沉积而调节。(参见JEADV 2006, 20, 980-987)。

[0092] 原纤维蛋白(例如,原纤维蛋白1)是遍在的细胞外基质糖蛋白,其自我聚合成丝状微原纤维,其中单个的分子以纵向头-至-尾的阵列排列并且在侧面也缔合。(参见Fibrogenesis&Tissue Repair 2010, 3, 24)。原纤维蛋白微原纤维可以另外作为弹性纤维形成过程中弹性蛋白原沉积和/或交联的结构模板。原纤维蛋白特定的片段在体外与多种细胞外信号传导和细胞表面分子相互作用,包括纤连蛋白,纤蛋白(fibulins),多配体蛋白聚糖(syndecans)和整联蛋白(integrins)。据信原纤维蛋白的多分子相互作用驱动形态学独特的大团聚体的组装,其有助于为个体组织和器官赋予结构完整性(结构作用),并且有助于TGF- β 和BMP复合物靶向架构基质,这有助于指导细胞的行为(指导性作用)。TGF- β 和BMP是细胞外基质代谢有力的调节剂,其处于在细胞内和外以及在细胞表面操纵的中继和自动调整机制的复杂网络的控制下。由此,原纤维蛋白是细胞外基质的重要组分,其是其他细胞外基质组分形成(如弹性蛋白和弹性纤维形成)所必需的。

[0093] 透明质酸(还称为透明质烷)是一种阴离子、非硫酸化的糖胺聚糖。由于其是非硫酸化的,并且可以非常大,其分子量(g mol⁻¹)通常达到数百万,因此其是独特的糖胺聚糖。作为占优势的大体积分子,透明质酸是皮肤的细胞外基质的主要组分。其提供结构、体积(其与透明质酸极好的保水性相关)和组织(例如,促进离子溶质和营养物的转运),而且显著有助于真皮中的细胞增殖和迁移。另外,通过透明质酸的得水性(water-attaining

properties),其有助于皮肤的水合。

[0094] 糖胺聚糖(例如,透明质酸,硫酸软骨素,硫酸乙酰肝素,硫酸皮肤素,硫酸角质素等),并且特别是透明质酸,是参与伤口愈合和组织再生的皮肤细胞外基质的主要组分。伤口愈合是涉及多个精确相关的阶段、在时间上重合并且导致恢复组织完整性的动态相互作用过程。愈合过程反映由不同的细胞类型和细胞外基质组分的相互作用导致的机体针对组织损伤的复杂且协调的反应。透明质酸通过刺激细胞迁移、分化和增殖以及调节细胞外基质组织和代谢在伤口愈合的每个阶段起重要作用。糖胺聚糖,特别是透明质酸也参与皮肤衰老。

[0095] 由R.Stern在2010总结的(Textbook of Aging Skin(衰老皮肤),Springer(通过引用结合在本文中)),虽然真皮透明质酸负责皮肤中的大部分的透明质酸,但是表皮细胞(例如,角质形成细胞)也能够合成透明质酸。在衰老皮肤中观察到的最显著的组织化学变化是表皮透明质酸A的显著减少。在老年人的皮肤中,透明质酸仍然存在于真皮中,而表皮的透明质酸完全消失了。关于这种随着衰老急剧下降的原因是未知的。已经描述表皮透明质酸的合成受下面的真皮的影响,由此表明表皮透明质酸与真皮透明质酸处在分开的控制下。

[0096] 与之前的体外和体内观察相反,研究证明透明质酸的整体水平在人皮肤中随着衰老大致保持恒定。然而,主要的年龄相关的变化是透明质酸与组织结构的增加的亲和性,伴有透明质酸提取性的丧失。这样插入的透明质酸可能导致摄取水的能力消失,这导致减小的体积,并且明显的皮肤水分的丧失。还已经报道了皮肤中透明质酸聚合物尺寸作为年龄函数的进行性减小。作为年龄的函数的透明质酸与组织的增加的结合伴有胶原蛋白的进行性交联和胶原蛋白提取性随年龄的稳定的减小。这些现象的每一种都有助于明显的表征衰老皮肤的脱水、萎缩以及体积与弹性的减小。

[0097] 除了在皮肤衰老中,胶原蛋白I和III也是参与瘢痕形成的主要细胞外基质组分。瘢痕形成在人体中任意组织或器官的外伤、损伤或手术后发生。所述瘢痕是用主要由I和III型胶原蛋白以及纤连蛋白和一些其他细胞外基质组分组成的细胞外基质替代缺失的正常组织的修复机制的结果。瘢痕形成表示不完美的组织再生。尽管在早期哺乳动物胚胎(例如,在人中多至约24周的妊娠)上的皮肤伤口完美愈合,没有瘢痕体征,并且完全重建正常的皮肤架构,出生后的伤口愈合带有瘢痕。(参见Dang C等,Clin Plast Surg 2003:30,13-23)。

[0098] 在胎儿和出生后伤口的胶原蛋白含量和交联模式之间存在表型差异(参见Clin Plast Surg 2003,30,13-23和Curr Opin Pediatr 2012,24,371-378)。在胎儿伤口中,III型胶原蛋白以精细的网状网络快速沉积,这与未损伤的皮肤是难以区分的。出生后,伤口中I型:III型胶原蛋白的比率增加。在多种经鉴定的不同类型的胶原蛋白中,已知胎儿皮肤包含更大比例的III型胶原蛋白,而成人皮肤主要由I型胶原蛋白组成。I型胶原蛋白在出生后伤口中的优势为再生组织提供更大的强度和刚性。在妊娠后期胎儿伤口中的早期瘢痕形成表明具有更大纤维间间隙的更大的胶原蛋白纤维。

[0099] 另外,胎儿皮肤通常比成人皮肤包含更多的透明质酸。此外,在无瘢痕胎儿伤口中的细胞外基质的透明质酸含量比成人伤口中的含量更快速地增加。由于胎儿皮肤比成人皮肤包含更多的透明质酸,因此,一些研究者还已经提议了透明质酸在无瘢痕愈合中的作用。

然而,尽管在过去十年中获得的知识极大增加,但无瘢痕愈合的精确机制尚是未知的。

[0100] 因此,细胞外基质组分胶原蛋白I、胶原蛋白III、胶原蛋白V、弹性蛋白和透明质酸在皮肤中的重要性和保持或者甚至增加其的量的重要性对于皮肤复新和保持健康皮肤是不言而喻的。另外,已经特别认识到胶原蛋白I、胶原蛋白III和透明质酸在无瘢痕形成的伤口愈合和受损皮肤的恢复中是重要的。

[0101] 与细胞外基质组分的变化相关的病况

[0102] 所有的术语,诸如“皮肤衰老”、“皮肤衰老的体征”、“局部应用”等以它们在开发、检测和市售化妆品和个人护理产品以及指示用于皮肤衰老的药物(例如,具有维甲酸的乳膏)的领域中通常且广泛所用的意义使用。

[0103] 皮肤衰老根据其原因为内在衰老和外在衰老。内在衰老是与环境变化无关的皮肤结构和皮肤的生理学功能随人变老而恶化过程。外在衰老是由连续暴露于外部环境(如阳光和空气污染物)引起的。特别地,由阳光引起的皮肤衰老称为光衰老。来自太阳的紫外(UV)光是衰老皮肤中生理学和形态学变化的主要原因。

[0104] 随着内在性皮肤衰老进展,皮肤变干,形成细纹和皱纹,并且随着年龄变得更明显和更深。此外,由于表皮和真皮的结构和功能变化,皮肤失去其弹性,并且看起来是下垂的。随着年龄真皮变得更薄,并且形成充分可见的皮肤褶皱(例如,鼻唇沟)。估计对于成人每年胶原蛋白减少的总量约为1%。另外,剩余的胶原蛋白纤维逐渐变得更厚,而胶原蛋白纤维的交联增加,使其溶解性、弹性等降低。此外,弹性蛋白纤维变得更厚,并且其交联也增加。此外,真皮中的成纤维细胞的增殖活性随时间降低,衰老的成纤维细胞形成(即,合成)新的胶原蛋白、弹性蛋白、透明质酸和细胞外基质的其他组分的能力也降低。

[0105] 连续暴露于太阳是皮肤的外在衰老的主要原因。通常相信阳光的UV组分,特别是UVA和UVB,是这一称为光衰老的过程的主要致病因素。尽管足以引起人皮肤中的红斑(发红,通常描述为晒伤)的量定量为来自给定的UV光源的“最小红斑剂量”(MED),但是引起“光衰老”所需要的UV暴露的程度目前还是未知的。然而,重复暴露于引起红斑和晒黑的水平的阳光UV通常与光衰老相关。

[0106] 与光衰老的皮肤的生理学相比,在内在性衰老的(即,慢性衰老的)皮肤的生理学中存在差异。与皮革样的、有斑点的且通常有深皱纹的光衰老的皮肤相比较,慢性衰老的皮肤典型的保持光滑和无瑕疵的外观。光衰老在临床上特征为粗糙、有皱纹、斑点色素沉着、发黄、松弛、毛细管扩张、斑痣、紫癜和相对容易地擦伤、萎缩、白斑区域、最后恶变并且最终成为恶性肿瘤(即,由于瘤形成引起的异常组织团块,瘤形成是细胞的异常增生)。光衰老通常发生在常常暴露于阳光的皮肤中,如脸、耳、头皮秃露的区域、颈部、袒露的胸肩、前臂和手部。

[0107] 尽管光衰老和慢性衰老的人皮肤的典型的外观可以容易地区分开来,最近的证据表明慢性衰老的和UV-辐照的皮肤共有重要的分子特征,包括改变的信号转导途径,其促进基质金属蛋白酶的表达(例如,胶原酶,明胶酶),这引起细胞外基质降解,减少胶原蛋白形成,和皮肤细胞外基质的改变或损伤,诸如位于表皮真皮接合部下的包含无定形弹性蛋白的物质的累积。这种分子机制的一致性表明UV辐照加速人皮肤中慢性衰老过程的多个重要的方面。

[0108] 此外,在绝经后的妇女中,胶原蛋白量和皮肤厚度逐渐降低,这引起干燥或紧绷皮

肤的感觉和皮肤细纹和皱纹的显著增加。事实上,除了起皱纹和弹性降低之外,皮肤的衰老还与皮肤变薄(称为萎缩)和延缓的伤口愈合相关。这些不需要的衰老作用通过停经后妇女中下降的雌激素水平而加重。(参见Am J Clin Dermatol 2011,12,297-311)。雌激素(例如,17-β-雌二醇)刺激角质形成细胞增殖,导致变厚的表皮,和胶原蛋白和其他细胞外基质组分的形成。因此,雌激素产品可以用于预防和治疗由于雌激素随绝经减少引起的皮肤衰老。尽管已经表明局部的雌激素产品和全身性雌激素替代疗法改善停经后皮肤的一些方面,但是长期的雌激素治疗已经与显著有害的全身性效应相关,诸如增加的乳腺癌发生率和心脏中毒事件。因此,存在对于停经后皮肤治疗的安全有效的、非激素的替代物的需求。

[0109] 此外,外阴-阴道萎缩(也称为外阴阴道萎缩)是另一种绝经妇女常见的结果。(参见Adv Nurse Pract 2010,18,31-32,34,55)。外阴阴道萎缩通常表现为不适,可以经历干燥、缺少润滑、生涩、灼痛、刺激、炎症、萎缩的阴道炎和疼痛。这最终可能导致性功能障碍。现在,激素疗法是美国食品与药物管理局核准的用于外阴阴道萎缩的唯一的疗法。由于医师和妇女都关注激素(即,雌激素,雌激素加黄体酮)治疗的耐受性和安全性特性,因此需要用于治疗外阴-阴道萎缩的替代的非激素的绝经疗法。

[0110] 外阴阴道萎缩最常在绝经后发生,但是其也可以在母乳喂养过程中、作为乳腺癌治疗的结果、或在妇女雌激素产生减少的任意其他时间发生。此外,最近的证据表明服用口服避孕药(其可能引起某些性激素(如睾酮)产生的减少)的妇女也可能经历外阴阴道萎缩。(参见Sex Med 2012,9,2213-2223;Sex Med 2010,7,1585-1587)。外阴阴道萎缩可能引起描述为外阴痛(vulvodynia)和阴道前庭痛(vestibulodynia)的综合征。

[0111] 外阴痛是影响外阴区域并且通常没有可辨识的原因或可见的病理而发生的疼痛综合征。其是指不能通过外阴或阴道感染或皮肤病解释的外阴疼痛。疼痛是外阴痛最明显的症状,并且可以表征为发生在外阴(包括阴唇和阴道口)中的灼痛、刺痛、刺激或锐痛。其可以是持续性的、间歇性的或仅在触摸外阴时发生,但是外阴痛通常定义为持续数月至数年。外阴痛的症状可以在一个位置或在整个外阴区域发生。其可以在性生活过程中或之后发生,当卫生棉插入时发生,或当向外阴施加持久的压力时发生,诸如在坐着、自行车骑行或马背骑行过程中发生。外阴痛的一些病例是特发性的,其中不能确定具体的原因。阴道前庭痛,或仅是外阴前庭炎是位于前庭区域的外阴痛。其倾向于与高度局部化的“灼痛”或“切割”型疼痛相关。外阴痛的疼痛可能扩展到阴蒂,其称为阴蒂痛(clitorodynia)。外阴前庭痛是影响绝经前妇女的最常见的外阴痛亚型--该综合征已经引证为影响约10%-15%的寻求妇科学护理的妇女。

[0112] 并且,来自患有外阴痛的妇女的组织已经表现出具有上皮下类肝素酶活性的显著增加,这可能导致与健康妇女相比增加的上皮内神经支配过强(hyperinnervation)。(参见Int J Gynecol Pathol 2008,27,136-141)。由肥大细胞去颗粒化的类肝素酶能够降解前庭间质和上皮基底膜,由此允许神经纤维的间质增殖和上皮内延伸。类肝素酶是在细胞外基质内作用降解硫酸乙酰肝素的酶。硫酸乙酰肝素糖胺聚糖(其是皮肤的细胞外基质组分的其他实例)是基底膜和细胞表面的丰富组分,其中它们存在与特定的核心蛋白缔合形成蛋白聚糖,主要是基底膜蛋白多糖,磷脂酰肌醇蛋白聚糖和多配体蛋白聚糖。它们起多种作用,诸如调节细胞增殖和分化,细胞基质粘附和组装。已经表明在皮肤衰老过程中硫酸乙酰肝素含量改变(减少)。这主要是由于UV-B辐照导致的其降解酶类肝素酶(例如,Hpse-1)的

形成和活性增加的结果。(参见J Photochem Photobiol B,2012,106.107-112)。类肝素酶激活和后续硫酸乙酰肝素的减少与皱纹形成有关。(参见Experimental Derm 2010,19, 965-972)。

[0113] 因此,外阴痛是可能也与细胞外基质组分的变化相关的外阴(其由角质化的和非角质化的上皮组织组成)的病况、紊乱和疾病。

[0114] 外阴硬化性苔癣(Vulvar lichen sclerosus),即一种影响生殖器唇、会阴和肛周区域的慢性炎症疾病,是另一种与外阴的细胞外基质组分的变化相关的病症。硬化性苔癣的组织病理学表明细胞外基质组成中的异常,特别是蛋白聚糖的异常。(参见J Eur Acad Dermatol Venereol,2012,26,207-212)。

[0115] 外阴硬化性苔癣在绝经前和绝经后妇女中产生显著的不适和心理痛苦。其他与细胞外基质组分的变化相关的外阴病症包括外阴扁平苔癣、糜烂型扁平苔癣、外阴湿疹、外阴慢性单纯性苔癣、外阴溃疡、白塞病和外阴上皮内瘤样病变。

[0116] 最后,还公认情绪压力(参见Brain Behav Immun 2009,23,1089-1095)、烟草烟雾(参见J Investig Dermatol Symp Proc 2009,14,53-55)、空气污染和某些药物(例如,皮质类固醇)(参见Clin Exp Dermatol1991,16,416-419)对皮肤具有不良作用,并且导致胶原蛋白和其他细胞外基质组分的变化(例如,减少的形成和/或增加的降解)。

[0117] 刺激细胞外组分形成的化合物

[0118] 在科学文献、授权的专利、专利申请或在诸如来自这些化合物的供应商的技术册子的其他通讯材料中已经报道了多种化合物,包括刺激细胞外基质组分形成的肽。F.Gorohhui和H.I.Maibach在Textbook of Aging (2010, Springer (通过引用结合在本文中))中的章节公开了此类化合物的实例;特别是肽。

[0119] 由于多种原因,肽优先用于刺激细胞外基质组分的形成。它们没有毒性,或者毒性低于非肽化合物,并且形成肽的无毒或无害的降解产物。由此,肽通常具有更少的副作用,并且可以用于人与细胞外基质组分的改变相关的皮肤和粘膜的病况、紊乱和疾病的长期治疗。由于与较大的肽相反,较大的肽可以变成免疫原性的,并且引起变态反应,二肽、三肽和四肽具有不是免疫原性的或免疫原性较低的优点,因此二肽、三肽和四肽特别适合用于这一目的。另外,二肽、三肽和四肽的分子量低于较大的肽,这允许它们更好地(即,更快,更大量)吸收和透过皮肤、粘膜、细胞膜和/或其他生理屏障。

[0120] 此外,与天然提取物(如动物、植物或植物性提取物)相反,肽可以以限定的(例如,潜在的杂质是已知的,并且其含量在肽产物的说明之内)和可重现的(例如,在生产批次与生产批次之间)特征以高纯度(例如,95%以上)获得。天然提取物不能以可重现的方式获得,通常含有在批次与批次之间不同的未知杂质,并且可能包含不适合局部应用的化合物(由于它们在敏感个体中引起皮肤刺激性或致敏作用)。此外,天然提取物通常是不稳定的,并且引起包含此类提取物的组合物的颜色和/或气味变化。这使得已知刺激细胞外基质组分形成的具有天然提取物的组合物不可用于局部应用。

[0121] 肽的作用机制一直是未知的。刺激细胞外基质组分的形成可以用例如作用于皮肤细胞外基质的肽,特别是通过促进分子合成,通过防止其降解和/或通过作用于受体而获得。

[0122] 例如,专利申请W0 2007/146269公开了以氨基酸基序GxxG (SEQ ID NO:2) 或PxxP

(SEQ ID NO:3)为特征的四肽,其中G(甘氨酸)和P(脯氨酸)残基保持不变,x是可变氨基酸。这些公开的序列诱导真皮成纤维细胞产生胶原蛋白,如通过设计用于分析在体外培养过程中哺乳动物细胞释放到培养基中的可溶性胶原蛋白的染料-结合方法评估的。尽管公开的肽中有一些单独的或组合起来诱导可溶性胶原蛋白的合成,但是,这些公开的肽无一诱导任何具体类型的胶原蛋白(即,诸如胶原蛋白I和/或III)的合成或诱导其他细胞外基质组分的合成。

[0123] 同样地,专利申请WO 2009/068351公开了具有基序GxxG (SEQ ID NO:2), PxxP (SEQ ID NO:3)或PxxK (SEQ ID NO:4)的四肽。在该申请中公开的优选的肽是选自下组的四肽:GEPG (SEQ ID NO:5), GPPG (SEQ ID NO:6), GEKG (SEQ ID NO:1), PGPP (SEQ ID NO:7), 和/或PKEK (SEQ ID NO:8);或它们的N-酰基衍生物。尽管公开的肽中有一些单独的或组合起来诱导胶原蛋白I($\alpha 1$ 或 $\alpha 2$)、纤连蛋白1或透明质酸合成酶1的合成,但是这些公开的肽无一诱导胶原蛋白III、透明质酸或其他细胞外基质组分的合成。

[0124] 在后续的临床研究(参见Exp Dermatol 2011,20,602-604)中,四肽GEKG (SEQ ID NO:1)进一步表现出在用包含50ppm GEKG的水包油赋形剂治疗六十天后刺激透明质酸的形成。

[0125] 另一个实例是三肽Gly-His-Lys (GHK),其是在胶原蛋白的蛋白水解过程中释放的胶原蛋白片段,或可以来源于细胞外基质结合蛋白SPARC。研究其铜复合物(GHK-Cu)用于组织重塑,并且表明其刺激细胞外基质的不同组分,包括胶原蛋白I和III,弹性蛋白,和一些糖胺聚糖。(参见J Biomater Sci Polymer Edn 2008,19,969-988)。在大鼠实验性伤口中比较GHK与GHK-Cu的体内研究揭示GHK没有作用,仅GHK-Cu导致胶原蛋白积累的统计学显著性的增加。(参见J Clin Invest 1993,92,2368-2376)。如在本研究中所示,与总胶原蛋白相比,仅有少而轻微量的III型胶原蛋白是由GHK-Cu形成的。尽管较高剂量的GHK-Cu产生皮肤刺激(参见J Biomater Sci Polymer Edn 2008,19,969-988),但是GHK及其衍生物并不显著刺激胶原蛋白III形成,或者以比胶原蛋白I显著更少的程度刺激胶原蛋白III。

[0126] 最近,证明铜离子(Cu^{2+})刺激胶原蛋白I和III,但是胶原蛋白III的程度小于胶原蛋白I。(参见Connective Tissue Res 2012,53,373-378)。因此,使用GHK-Cu观察到的刺激胶原蛋白形成可能是来源于铜离子,而不是来源于GHK肽。铜是高毒性的,因此不适合用于局部或皮下应用。除了Cu-GHK, GHK的N-棕榈酰衍生物(N-棕榈酰-GHK)也刺激胶原蛋白合成。(参见Int J Cosmetic Sci 2000,22,207-218)。

[0127] 专利FR2802413公开了N-棕榈酰-GHK增加胶原蛋白合成多至75.3%,如由使用人皮肤外植体的 ^3H -脯氨酸-掺入实验判断的。在这些研究中,胶原蛋白增加是由于胶原蛋白I、IV和VII的合成引起的。

[0128] 尽管这些研究中的一些公开了GHK肽及其衍生物诱导胶原蛋白I和III和几种其他细胞外基质组分的合成,但是所公开的肽无一诱导比胶原蛋白I更多的胶原蛋白III的合成。事实上,尽管GHK-Cu似乎刺激一些胶原蛋白III合成,但是本领域技术人员应该认识到由于其与铜相关的不耐受性和毒性其可能不适合长久的局部治疗。

[0129] 作为另一个实例,专利申请W02005/048968公开了三肽GHK与四肽Gly-Gln-Pro-Arg (SEQ ID NO:9)或它们的类似物和衍生物的所选组合在体外以协同方式增加胶原蛋白I、IV、纤连蛋白和透明质酸的合成。然而,所公开的肽、其类似物和衍生物或组合无一诱导

胶原蛋白III的合成或胶原蛋白V和VII的合成。

[0130] 专利申请W0 2007/143006公开了符合式酰基-AA-Term的聚合生物表面活性剂,其中酰基是8-至22-元碳链,AA是4-9个氨基酸残基的连续序列,其中所述氨基酸残基中至少一个、优选至少两个是带电荷的,Term是酸性C端或酰胺C端。而所公开的聚合生物表面活性剂中的一些(单独的或组合的)诱导胶原蛋白I、纤连蛋白和弹性蛋白的合成,所公开的化合物无一诱导胶原蛋白III、透明质酸或其他细胞外基质组分的合成。

[0131] 并且,专利申请W02010/082175公开了显著增加胶原蛋白I、III、IV、纤连蛋白、透明质酸和层粘连蛋白的形成的具体的肽。在正常的人真皮成纤维细胞中,肽棕榈酰-KM02K-OH增加胶原蛋白I形成111% (由ELISA确定的) 和增加胶原蛋白III形成104% (由免疫荧光确定的)。所公开的肽中的一些诱导胶原蛋白I和胶原蛋白III二者的合成。然而,所公开的肽无一诱导比胶原蛋白I多的胶原蛋白III合成,或者诱导胶原蛋白V和VII以及其他细胞外基质组分的合成。事实上,W02010/082175中还公开,需要向棕榈酰-KM02K-OH中加入具体的植物提取物毛马齿苋(*Portulaca pilosa*)来通过该组合以协同方式诱导比胶原蛋白I多的胶原蛋白III合成。

[0132] W02010/136965公开了式R1-Tyr-Arg-R2的二肽,其显著增加人真皮成纤维细胞中的弹性蛋白/弹性蛋白原、原纤维蛋白1和饰胶蛋白聚糖的形成。然而,所公开的肽、其类似物和衍生物或组合无一诱导胶原蛋白或其他细胞外基质组分的合成。

[0133] 本领域已知的其他实例是具有式K_xK的三肽,其已被提议为TGF-β生长因子激活剂,由此能够合成皮肤细胞外基质中的胶原蛋白。例如,在FR2810323中提议的三肽是十八烯-KFK。然而,在专利EP1625150中,发明人描述十八烯-KFK活性不足以刺激胶原蛋白合成,并且提议改变赖氨酸侧链,例如,胺化烷基链的长度,或引入特定的侧链,或使用具有可能被羟基基团取代的烃链的中间氨基酸X。给出的实例是棕榈酰-KVK,棕榈酰-KAK或棕榈酰-KSK。

[0134] 本领域还已知商品名为**Kollaren®** (INCI名称:三肽-1), **Collaxyl® IS** (INCI名称:六肽-9), **SYN®-TC** (棕榈酰-Lys-Val-Lys-OH与棕榈酰-Lys-Val-Thr-OH和四癸基氨基羰基-Dab-Val-Dab的组合)的肽,它们显著增加人真皮成纤维细胞中胶原蛋白I和III两者的形成。然而,这些公开的肽、其类似物和衍生物或组合无一以高于胶原蛋白I的合成的程度诱导胶原蛋白III的合成。另外,那些其他的肽不限于仅刺激少量另外的细胞外基质组分,它们中大部分与皮肤衰老无关。此外,这些肽不刺激、仅相对微弱地刺激和/或仅部分刺激已经记载随皮肤衰老显著改变的细胞外基质组分(即胶原蛋白I,胶原蛋白III,胶原蛋白V,弹性蛋白和透明质酸)的形成。并且,胶原蛋白III的形成不是由本领域的肽刺激的,或者,其被所述肽以低于胶原蛋白I形成的程度刺激。由此,与本发明的组合物相反,这些肽刺激胶原蛋白I的形成显著多于胶原蛋白III的形成。

[0135] 胶原蛋白III是细胞外基质的重要组分。胶原蛋白III的形成和结构随着皮肤衰老、受伤或受损以及多种与细胞外基质组分的变化相关的皮肤和粘膜的病况、紊乱和疾病而改变。因此,存在对于下述的需求:有效刺激皮肤和粘膜中的胶原蛋白III的形成的组合物;有效刺激胶原蛋白III而不显著刺激胶原蛋白I形成的组合物;和/或有效刺激胶原蛋白III显著多于刺激胶原蛋白I形成的组合物。所述组合物特别用于皮肤受伤后的无瘢痕修复

和用于受损皮肤的最佳恢复。

[0136] 更具体地,对于刺激胶原蛋白I、胶原蛋白III、胶原蛋白V、弹性蛋白和/或透明质酸(例如,认为随着皮肤衰老显著改变的所有细胞外基质组分)的组合物存在需求。还对于刺激细胞外基质组分(如原纤维蛋白)的组合物存在需求,所述组合物帮助形成弹性纤维或其他细胞外基质组分。

[0137] 优选地,本发明的组合物包含辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)。本发明的组合物包含浓度足以表现出改善皮肤衰老或其他与皮肤衰老相关的皮肤紊乱和疾病的临床功效的辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)。

[0138] 本发明的组合物中掺入浓度足以表现出皮肤伤口愈合和/或增强美容和皮肤病学程序后的皮肤恢复的临床功效的辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)。本发明的组合物可以掺入浓度足以表现出受伤皮肤的无瘢痕伤口愈合的临床功效的辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)。

[0139] 在另一个实例中,本发明的组合物中掺入浓度足以表现出治疗衰老的外阴和阴道组织的临床功效的辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)。

[0140] 在另一个实例中,本发明的组合物中掺入浓度足以表现出治疗可能与外阴阴道萎缩相关的外阴和阴道组织的症状、紊乱和疾病的临床功效的辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)。

[0141] 在又另一个实例中,本发明的组合物中掺入浓度足以表现出治疗外阴痛的临床功效的辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)。

[0142] 在另一个实例中,本发明的组合物中掺入浓度足以表现出治疗硬化性苔癣的临床功效的辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)。

[0143] 本发明的组合物中掺入浓度足以表现出治疗人中与细胞外基质组分的变化相关的皮肤和粘膜的其他病况、紊乱和疾病的临床功效的辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物),所述临床功效包括但不限于治疗任意人体组织的萎缩。

[0144] 例如,本发明的组合物包含浓度为0.0001重量%-10重量%辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)的辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物);这取决于所述组合物中辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)的溶解性。

[0145] 所述组合物还可以包含选择的三肽(例如,棕榈酰-GHK)(或其一种或多种衍生物)和/或选择的四肽(例如,GEKG)(或其一种或多种衍生物)。优选地,所述组合物包含重量比率约为4:1:5的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG(或其一种或多种衍生物)。然而,确定这些组分之间其他适当的重量比率在本发明技术人员的常规水平之内。

[0146] 当组合辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)与棕榈酰-GHK(或其一种或多种衍生物)和GEKG(或其一种或多种衍生物)二者时,辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物):棕榈酰-GHK(或其一种或多种衍生物):GEKG(或其一种或多种衍生物)的最佳重量比率是4份辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物):1份棕榈酰-GHK(或其一种或多种衍生物):5份GEKG(或其一种或多种衍生物)(份是指重量份),如在关于透明质酸形成的体外研究中所发现的(见下文的实施例5)。因此,一种优选的组合物包含重量比率为4:1:5的辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)、棕榈酰-GHK(或其一种或多种衍生物)和GEKG(或其一种或多种衍生物);而辛酰基肌肽在组合物中以0.001%-1%的比例存在于可用于局部应用的载体或赋形剂中。

[0147] 重量比率为4:1:5的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG (或其一种或多种衍生物) 的组合在本领域中是未知的。重量比率为4:1:5的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG (或其一种或多种衍生物) 的组合在该特定的重量比率以协同性和出乎意料的方式刺激透明质酸的合成。

[0148] 一种或多种另外的成分, 包括一种或多种适于局部应用的另外的物质 (例如, 可接受的载体和/或赋形剂) 也可以优选地用在这些组合物中。所述一种或多种另外的成分还可以包括另外的具有生物学活性的物质 (即, 生物学活性剂)。

[0149] 还提供通过使用包含辛酰基肌肽 (或其一种或多种衍生物) 的组合物、或包含与一种或多种依照本发明的另外选择的刺激细胞外基质组分形成的三肽和/或四肽 (或其一种或多种衍生物) 组合的辛酰基肌肽 (或其一种或多种衍生物) 的组合物来改善人皮肤的状态和外观并且减少皮肤衰老体征的方法。

[0150] 本发明另外提供通过使用包含辛酰基肌肽 (或其一种或多种衍生物) 的组合物、或包含与依照本发明所述的选择的刺激细胞外基质组分形成的三肽和/或四肽组合的辛酰基肌肽 (或其一种或多种衍生物) 的组合物来保持健康皮肤和/或防止皮肤衰老的方法。

[0151] 另外, 本发明还提供增强美容和皮肤病学程序后的皮肤恢复、增强伤口愈合、减少任意人体组织的萎缩 (包括外阴阴道萎缩) 和改善人中与细胞外基质组分的变化相关的皮肤和粘膜的其他病况、紊乱和疾病的方法, 所述方法通过使用包含辛酰基肌肽 (或其一种或多种衍生物) 的组合物、或包含与依照本发明所述的选择的刺激细胞外基质组分形成的三肽和/或四肽组合的辛酰基肌肽 (或其一种或多种衍生物) 的组合物进行。

[0152] 在本文所述的任一方法中, 皮肤或皮肤细胞 (例如, 表皮角质形成细胞、真皮成纤维细胞) 与包含辛酰基肌肽 (或其一种或多种衍生物) 的组合物、或包含与选择的三肽和/或四肽组合的辛酰基肌肽 (或其一种或多种衍生物) 的组合物接触 (即, 局部, 皮下, 或通过本领域已知的任意其他适当的方法)。另外, 所述方法还可能包括使粘膜 (即黏膜) 或粘膜细胞 (即, 上皮细胞) 与包含辛酰基肌肽 (或其一种或多种衍生物) 的组合物或包含与依照本发明所述的选择的三肽和/或四肽组合的辛酰基肌肽 (或其一种或多种衍生物) 的组合物接触 (即, 局部, 皮下, 或通过本领域已知的任意其他适当的方法)。

[0153] 所述组合物可以是气溶胶、乳剂、液体、洗液、乳膏、糊剂、软膏剂、泡沫剂、贴剂、微针装置或任意其他的化妆、皮肤病学和药学可接受的制剂或装置。通常, 用于化妆、皮肤病学和/或药学用途的可接受的制剂将包含任意可接受的载体、赋形剂和/或适于用在人皮肤或粘膜上的物质。所述组合物还可以包含一种或多种其他的生物学活性剂, 包括, 但不限于, 类视黄醇、生长因子和/或其他的肽。

[0154] 本发明的任意组合物还可以与其他化妆品、皮肤护理产品、女性产品、卫生产品、皮肤病学产品、药物产品和/或医学装置组合使用。

[0155] 本发明还提供减轻正常的衰老、疾病、损伤、外伤或手术或其他医学程序损伤的皮肤疤痕形成的方法。所述方法可以包括向人的伤口施用组合物, 其中所述组合物包含上述肽中的任一种 (单独的或组合的)。所述组合物还可以与其他治疗剂组合使用, 例如, 与组织移植物、组织培养产物、氧或敷料组合使用。

[0156] 本发明的组合物可以用在人中。备选地, 所述组合物还可以用于任意种类的动物中, 优选用在哺乳动物中, 并且最优选用在牛、马、猫、狗、猪、山羊或绵羊中。

[0157] 肌肽

[0158] 用在本文中,术语“肌肽”包括并且涵盖二肽 β -丙氨酰-组氨酸(见式II,同前所述)和所有相关的化合物,如鹅肌肽(β -丙氨酰-1-甲基-组氨酸)和高肌肽(γ -氨基-丁酰-组氨酸)。当用在本文中时,术语“肌肽”还包括D,L-肌肽,D-肌肽,L-肌肽,及其盐。

[0159] 已经广泛地综述了肌肽的特性、功能和潜在的治疗应用。(参见P.J.Quinn等.(Molec Aspects Med 1992,13,379-444)(通过引用结合在本文中)。尽管之前已经描述了肌肽的抗衰老特性,但是之前没有描述辛酰基肌肽的特性,并且其特性是令人惊讶和出乎意料的。如A.R.Hipkiss(Int J Biochem Cell Biol 1998,30,863-868;Cell Mol Life Sci 2000,57,747-753;Experimental Gerontology 2009,44,237-242(通过引用结合在本文中))所综述的,在长期存活的组织中发现大量的天然存在的二肽 β -丙氨酰-L-组氨酸(L-肌肽)。除了其抗氧化和自由基清除作用之外,其还具有保护功能,并且其延长培养的人成纤维细胞的生存期,杀死转化的细胞,保护细胞抵抗醛类和淀粉样蛋白肽片段,并且充当抗糖化剂。最近以来,表明肌肽在培养的人成纤维细胞中保护免于端粒缩短,并且延长衰老加速的小鼠和果蝇(*Drosophila flies*)的生存期。研究已经揭示肌肽诱导的应力蛋白表达和一氧化氮合成的上调,二者都可以刺激对改变的蛋白的蛋白酶体清除。由于肌肽在啮齿动物中发挥抗惊厥作用,二肽可以参与蛋白异天冬氨酰基团的修复。

[0160] 还已经证明肌肽促进皮肤伤口、胃和十二指肠溃疡以及角膜和肺部伤口的愈合。(参见Nutrition 1998,14,266-269;Molec Aspects Med 1992,13,379-444)。例如,已经证明其加速博来霉素诱导的和辐照诱导的肺部伤口的愈合。(参见Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2007,292,L1095-L1104;Med Hypotheses 2006,66,957-959)。肌肽的这些作用已经归因于其猝灭自由基的亲中性。在真皮伤口中,肌肽促进肉芽形成,增加伤口区域中的拉伸强度和羟基脯氨酸含量。(参见Surgery 91:56-60(1982);Surgery 100:815-21(1986))。所观察到的作用已经归因于由组氨酸(肌肽的一种组分)合成组胺和由 β -丙氨酰(肌肽的另一种组分)刺激胶原蛋白合成。

[0161] 关于肌肽在手术伤口的伤口愈合中的作用的其他研究已经表明肌肽增强糖胺聚糖的生物合成。(参见Surgery 91:56-60(1982);Cell Mol Biol Inc Cyto Enzymol 23:267-73(1978);Cell Mol Biol 29:1-9(1983))。Nagai等.(Surgery 100:815-821(1986))解释了肌肽在伤口愈合中的作用机制为 β -丙氨酸诱导的胶原蛋白合成结合组胺形成,其促进肉芽形成并且导致更快速的伤口组织愈合。

[0162] 最近在糖尿病动物模型中的糖尿病性伤口愈合的研究中(参见Amino Acids 2012,43:127-134),已经观察到每日一次注射和局部应用肌肽显著地增强细胞外基质组分胶原蛋白I和平滑肌肌动蛋白以及某些生长因子的表达。肌肽治疗在伤口区域中引起IGF1表达的显著增加,这表明通过肌肽直接或间接调节IGF1表达能够改善伤口愈合。类似地,充分研究了其在伤口愈合的不同阶段在皮肤伤口中的作用的TGF- β 在用肌肽治疗的伤口组织中显著过表达。

[0163] 除了这些作用之外,肌肽的伤口愈合潜能还可能是由于其改变糖尿病伤口中自由基的产生和氧化性应激诱导的伤口愈合过程的炎症阶段延长的能力导致。由于肌肽还将酸-碱平衡改变为较高的pH值,其可以改变伤口的微环境,并且阻断酸性蛋白酶的活性,由此增强高血糖条件下的伤口愈合。

[0164] 在另一个最近的研究中(参见Neuro Endocrinol Lett 2010,31Suppl 2:96-100),表明肌肽在体外抑制自由基(羟基和过氧型自由基)诱导的透明质酸的降解。重要的是,如在该研究中证明的,并且与本发明使用辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)以及辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)与所选的三肽和/或四肽的组合的发现相反,肌肽不诱导透明质酸的形成,而是相反通过肌肽的抗氧化特性限制其降解。由此,在早期研究中观察到的糖胺聚糖的增加(参见,例如,Surgery 91:56-60(1982);Cell Mol Biol Incl Cyto Enzymol 23:267-73(1978);Cell Mol Biol 29:1-9(1983))是减少的降解的结果而不是增强的糖胺聚糖的形成的结果。

[0165] 还表明肌肽通过干扰TGF- β 产生和信号传导而抑制人系膜细胞中高葡萄糖介导的基质积聚。(参见Nephrol Dial Transplant 2011,26,3852-3858)。在高葡萄糖条件下,胶原蛋白VI和纤连蛋白的沉积增加,其在蛋白和信使RNA水平上被肌肽显著地抑制。在高葡萄糖条件下,TGF- β 产生增加,但是通过加入L-肌肽完全正常化。

[0166] 此外,在研究仓鼠中由曼森血吸虫(Schistosoma mansoni)寄生虫诱导的肝病症的研究中,皮下施用肌肽降低感染的仓鼠中血清原胶原蛋白III肽的水平。(参见Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol 2002,131,535-542)。

[0167] 在糖尿病性肾病(diabetic nephropathy)中,肌肽抑制葡萄糖诱导的足细胞中纤连蛋白和VI型胶原蛋白增加的形成和系膜细胞中TGF- β 增加的产生。(参见Diabetes 2005,54,2320-2327)。因此,肌肽保护免受高葡萄糖水平对肾细胞的不利作用。

[0168] 因此,所有这些作用(包括肌肽的伤口愈合特性)可以归因于肌肽的抗氧化特性、,抗糖化作用(特别是在高血糖条件下),以及由作为肌肽的组分的组氨酸的组胺合成,和/或通过 β -丙氨酸对胶原蛋白I合成的刺激, β -丙氨酸是肌肽的另一种组分。

[0169] 总之,没有记载肌肽以高于胶原蛋白I的水平诱导胶原蛋白III的形成,或者刺激已经被记载随着皮肤衰老显著改变的所有细胞外基质组分的形成,所述所有细胞外基质组分即胶原蛋白I,胶原蛋白III,胶原蛋白V,弹性蛋白和透明质酸。

[0170] 辛酰基肌肽和肌肽的其他N-酰基化衍生物

[0171] 按照本发明的术语“N-辛酰基肌肽”(在本文中也互换称为“辛酰基肌肽”)包括并且涵盖肌肽的所有衍生物,其中二肽的氨基端被酰化形成辛酰基基团。用在本文中时,术语“辛酰基肌肽”包括辛酰基D,L-肌肽,辛酰基D-肌肽,辛酰基L-肌肽;及其盐。术语辛酰基肌肽和N-辛酰基肌肽是在本文中可互换使用的同义词。辛酰基肌肽可以通过肌肽与辛酸(caprylic acid)在适当条件下的反应而产生。(参见下文的实施例1)。

[0172] 辛酰基肌肽是肌肽的N-酰化衍生物的实例。肌肽的N-酰化衍生物可以在使肌肽的游离氨基基团(N-端氨基基团)与酰化剂在肽合成领域已知的适当条件下反应而获得。所述酰化剂可以使用本领域已知的通用技术,如在“Amide bond formation and peptide coupling(酰胺键形成和肽偶联)”(Tetrahedron 61(46),10827-10852,2005)中所述的那些技术活化。活化的酰化剂的实例包括,但不限于,酰基氯、酰基溴、酰基氟、对称酸酐、混合酸酐、使用常用的碳二亚胺活化的羧酸,所述碳二亚胺诸如,但不限于,二异丙基碳二亚胺(DIPCDI)、N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)、盐酸1-乙基-3-(3'-二甲基氨基-丙基)碳二亚胺(EDC)。其他非限制性的实例包括使用前述碳二亚胺和添加剂的羧酸,所述添加剂包括,但不限于,N-羟基琥珀酰亚胺(HOSu)、N-羟基苯并三唑(HOBt)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑、6-

氯-N-羟基苯并三唑 (HOAt)、3-羟基-3,4-二氢-4-氧代-1,2,3-苯并三唑 (DhbtOH) 或对-硝基苯酚 (PNP)。其他的实例包括,但不限于,用脲 (uronium) 盐或磷鎓盐活化的羧酸,所述脲盐或磷鎓盐诸如,但不限于,0-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (HBTU)、0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐 (TBTU)、2-(6-氯-1H-苯并三唑-1,1,3,3-四甲基铵六氟磷酸盐 (HCTU)、2-(6-氯-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基铵四氟硼酸盐 (TCTU)、2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐 (HATU)、2-(3,4-二氢-4-氧代-1,2,3-苯并三唑-3-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (HDBTU)、2-琥珀酰亚胺-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐 (HSTU)、N,N,N',N'-四甲基-0-(琥珀酰亚胺基)脲六氟硼酸盐 (TSTU)、2-(内-5-降冰片烯-2,3-二羧基酰亚胺)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐 (HNTU)、六氟磷酸1-苯并三唑基氧基三-(二甲基氨基)磷鎓盐 (BOP) 或六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷磷鎓盐 (PYBOP)。

[0173] 其他活化的酰化剂包括,但不限于,N-羟基琥珀酰亚胺的酯 (NHS酯),对-硝基苯酚的酯 (PNP酯),N-羟基-5-降冰片烯-2,3-二羧基亚胺的酯 (HONB-酯),N-五氟苯酚酯 (PfP-酯),2,4-二硝基苯基酯,4-硝基苯基酯,3-羟基-3,4-二氢-4-氧代-1,2,3-苯并三唑 (HODhbt),羰基二咪唑 (CDI) 或N-乙基-5-苯基异噁唑鎓-3'-磺酸酯 (NEPIS),优选N-羟基琥珀酰亚胺酯,对-硝基苯酚或HOBt酯或其使用如例如在Organic Synthesis on solid Phase (固相有机合成) (Florencio Zaragoza Dorwald, Wiley-VCH Verlag GmbH, D-69469 Weinheim, 2000)、Novabiochem Catalog (Merck Biosciences 2006/2007) 和Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis (Fmoc固相肽合成) (由W.C.Chan和P.D.White编辑, Oxford University Press, 2000, ISBN 0-19-963724-5) 中所述的反应条件的衍生物。

[0174] 本领域已知,获得或产生肌肽的N-酰基化衍生物的相同的(或相似的)方法也可以用来获得其他肽的N-酰基化衍生物,包括但不限于,三肽GHK、GHK酯、四肽GEKG和GEKG酯的N-酰基化衍生物。

[0175] N-酰基-肌肽

[0176] 肌肽的N-酰基化衍生物,即,N-酰基肌肽,之前已经描述用于眼科应用。(参见Recent Pat Drug Deliv Formul 2009,3,229-65)。例如,专利申请WO 2004/028536 A1;WO 94/19325;WO 95/12581;WO 2004/064866 A1记载了N-酰基肌肽润滑剂滴眼液,其设计为在药物递送系统中的1%L-肌肽的N-酰基肌肽前药,其包含与角膜吸收促进剂组合的基于粘膜粘附性纤维素的化合物,用于管理人中年龄相关的严重或致失明的眼病(年龄相关的白内障(age-related cataracts),眼部炎症,年龄相关的黄斑变性(age-related macular degeneration),黄斑营养不良(macular dystrophies),糖尿病的眼部症状,高渗视网膜病变(hypertonic retinopathy),原发性开角青光眼(primary open angle glaucoma),玻璃体损伤(vitreous lesions))。

[0177] 酰基化使得N-酰基肌肽更耐受肌肽酶的降解,肌肽酶是一种将肌肽分解为其组成氨基酸β-丙氨酸和组氨酸的酶。这导致对用作抗氧化剂和抗糖化剂的肌肽治疗的生理学反应的延长和增强。(参见Life Sci 2006,11,78,2343-57)。为了延长并增强肌肽针对化妆品、治疗性和医学治疗的抗氧化性保护作用,已经提议将N-酰基肌肽用于皮肤护理产品中。(参见Life Sci 2006,78,2343-2357)。

[0178] 如N-酰基肌肽那样起作用,辛酰基肌肽也高度耐受肌肽酶的水解,并且,与未修饰

的肌肽相比,提供持续更长时期的肌肽特有的抗氧化保护和抗糖化作用。

[0179] 尚没有记载N-酰基肌肽以高于胶原蛋白I的程度诱导胶原蛋白III的形成,或者刺激已经被记载随着皮肤衰老显著改变的所有细胞外基质组分的形成,所述所有细胞外基质组分即胶原蛋白I,胶原蛋白III,胶原蛋白V,弹性蛋白和透明质酸。

[0180] 肌肽的酯

[0181] 肌肽的酯包括可以在使肌肽的游离羧基基团(游离酸C端)与酯化剂在肽合成领域已知的适当的条件下反应后获得的肌肽的酯衍生物。在一种非限制性的方法中,酸化的醇溶液用于肌肽的酯化。所述方法包括,例如,使用酸化的醇,如盐酸甲醇产生肌肽酯,例如,肌肽甲酯。另外,可以使用其他醇(诸如,例如,乙醇,丙醇或异丙醇)或取代醇(诸如,例如,氨基乙醇)产生用于酯化肌肽的游离酸C端的试剂。

[0182] 用于肌肽的酯化的适当的醇包括,但不限于,具有至少一个羟基基团的有机化学品,诸如烷基醇(例如,C1-C20伯醇,C3-C20仲醇),芳基醇(例如,苯甲醇),或聚醇,诸如糖醇(例如,单糖,二糖,多糖)或二醇和聚二醇(例如,甘油,乙二醇,丙二醇,PEG,PPG)。抗坏血酸也是可用于肌肽酯化的合适的试剂(由于其具有至少一个游离羟基基团)。

[0183] 还可以使用本领域已知的获得肌肽的酯的任何方法来获得其他肽的酯(包括肽除游离酸C端外的游离羧酸基团的酯化),包括,但不限于,肽GEKG,N-酰基-GEKG,和/或N-棕榈酰-GHK的酯。

[0184] 例如,肌肽、辛酰基肌肽、N-棕榈酰-GHK、GEKG和/或N-Acyl-GEKG的聚乙二醇化是一种优选的酯化方法,从而延长半衰期,增加稳定性,并且提供这些肽更高的水溶性。

[0185] 肽

[0186] 按照本发明,术语“肽”是在其结构内包含至少两个氨基酸的不间断序列的化合物。术语“二-肽”或“二肽”用在本文中指在其结构内包含两个氨基酸的不间断序列的化合物。术语“三-肽”或“三肽”用在本文中指在其结构内包含三个氨基酸的不间断序列的化合物。用在本文中,“四-肽”或“四肽”是在其结构内包含四个氨基酸的不间断序列的化合物。这些氨基酸在本文中使用传统的一字母方式从左(N端)至右(C端)表示。在这种命名法中,G是甘氨酸,H是组氨酸,K是赖氨酸,E是谷氨酸。

[0187] 术语“氨基酸”用在本文中包括并且涵盖所有天然存在的氨基酸(如果是光学活性的,D-或L-构型都行),和已知的非天然的、合成的和修饰的氨基酸,诸如高半胱氨酸,鸟氨酸,正亮氨酸和对-缬氨酸。非天然氨基酸的列表可以在D.C.Roberts和F.Vellaccio的Peptides(肽),Vol.5(1983),Academic Press,第VI章中找到(通过引用结合在本文中)。在本发明的肽中的氨基酸可以以其天然L-构型、非天然D-构型或作为外消旋混合物存在。

[0188] 用于本文时,术语“肽”还应该指肽的盐、去保护形式、酰基化形式,肽的去酰基化形式,上文提及的肽的对映体、非对映异构体、外消旋体、前药和水合物。当一个或多个氨基酸的立体化学或手性中心改变时,获得肽的非对映异构体。对映体在所有手性中心具有相反的立体化学。

[0189] 术语“前药”是指在生理学条件下能够产生或释放上文提及的肽的任意前体化合物。例如,所述前药是较大的肽,其选择性裂解以形成本发明的肽。其他前药是在羧酸和/或氨基基团上具有专门的保护基团的被保护的氨基酸。用于氨基基团的适当的保护基团是苄氧羰基、叔丁氧羰基(BOC)、甲酰基和乙酰基或酰基基团。用于羧酸基团的适当的保护基团

是酯,如苄酯或叔丁酯。

[0190] 肽通过将一个氨基酸的羧基基团或C端与另一个氨基酸的氨基基团或N端偶联而合成。由于非故意反应的可能性,保护基团通常是必要的。化学肽合成在肽的C端开始,并且在N端终止。肽可以通过固相肽合成,通过液相肽合成或通过片段缩合而合成。原则上,看似简单的肽键形成可以使用有机化学中可用于羧酸酰胺合成的所有方法实现。然而,由于在天然和非天然氨基酸中存在不同的官能团,特别是需要完全保持手性完整性,在温和条件下的氨基酸和肽的偶联可能是有挑战性的。已经开发了很多种适于特定应用(例如,固相肽合成或片段缩合)的偶联剂。所有的偶联剂具有共同的相同的反应原理:活化第一个氨基酸的羧基基团后,第二个氨基酸可以通过其氨基基团的亲核攻击形成肽键。为了防止不可控的肽键形成,第一个氨基酸的氨基基团和所有官能性侧链基团需要进行可逆性地封闭。重复的去封闭、活化和偶联将所述肽构建为其所需的最终序列。

[0191] 在固相(例如,树脂)上合成肽的通用方法以将第一个氨基酸的C端残基接在树脂上开始。为了防止该氨基酸的聚合, α 氨基基团和反应性侧链用临时保护基团保护。当该氨基酸连接到树脂上时,将树脂过滤并洗涤,以去除副产物和过量的试剂。然后,在去保护过程中去除N- α 保护基团,并再次洗涤树脂以去除副产物和过量的试剂。然后,将下一个氨基酸偶联到所连接的氨基酸上。之后是另一个洗涤步骤,其使树脂-肽准备好下一次偶联循环。重复该循环,直到肽序列完整。然后,典型地,去除所有的保护基团,并且洗涤肽树脂,将所述肽从树脂上切割下来。

[0192] 本发明进一步涉及用于制备所公开的肽的方法,所述肽可以使用本领域技术人员已知的任何方法制备,诸如以下述中公开的那些方法制备:Merrifield,R.B.,Solid Phase Peptide Synthesis I.,J.AM.CHEM.SOC.85:2149-2154(1963);Carpino,L.A.等.,[(9-Fluorenylmethyl)Oxy]Carbonyl(Fmoc)Amino Acid Chlorides:Synthesis,Characterization,And Application To The Rapid Synthesis Of Short Peptides,J.ORG.CHEM.37:51:3732-3734;Merrifield,R.B.等.,Instrument For Automated Synthesis Of Peptides,ANAL.CHEM.38:1905-1914(1966);或Kent,S.B.H.等.,High Yield Chemical Synthesis Of Biologically Active Peptides On An Automated Peptide Synthesizer Of Novel Design,IN:PEPTIDES 1984(Ragnarsson U.,编)Almqvist and Wiksell Int.,Stockholm(Sweden),pp.185-188,所有这些通过引用完全结合在本文中。优选地,所述肽通过固相合成法制备。然而,所述肽也可以使用标准的溶液相方法制备。

[0193] 优选地,所述肽以其三氟乙酸盐(TCA)和/或乙酸盐形式存在。然而,所述肽可以以任意其他盐的形式存在,包括,但不限于,己二酸盐,抗坏血酸盐,藻酸盐,苯甲酸酯,苯磺酸盐,溴化物,碳酸盐,柠檬酸盐,氯化物,二丁基磷酸盐,柠檬酸二氢盐,二辛基磷酸盐,双十六烷基磷酸盐,延胡索酸盐,葡糖酸盐,葡糖醛酸盐,谷氨酸盐,碳酸氢盐,酒石酸氢盐,盐酸盐,柠檬酸氢盐,碘化物,乳酸盐,脂酮酸,苹果酸盐马来酸盐,丙二酸盐,palmoate(双羟萘酸盐),棕榈酸盐,磷酸盐,水杨酸盐,硬脂酸盐,琥珀酸盐,硫酸盐,酒石酸盐,单宁酸盐,油酸盐,辛基磷酸盐;磷酸盐或羧酸盐家族的任意其他的盐;和/或它们的任意组合。在某些条件下,其他的盐可能来源于无机碱,仅通过举例的方式,包括钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐和镁盐。来源于有机碱的盐包括,但不限于,伯胺、仲胺和叔胺的盐。

[0194] 术语“肽”用在本文中包括蛋白。

[0195] 皮肤衰老

[0196] “皮肤衰老的体征”包括,但不限于,所有外表可见且可触摸感知的表现,以及由于皮肤衰老导致的任意其他的宏观或微观作用。所述体征可以由内在因素诱导或引起(表现为慢性衰老的皮肤)和外在因素诱导或引起(表现为环境皮肤损伤,包括,但不限于,光衰老的皮肤)。这些体征可能由下述过程引起:包括,但不限于,发生纹理不连续性,如皱纹和粗深的皱纹,细纹或皮纹线,裂缝,隆起,大孔(例如,与附件结构相关,诸如与汗腺管、皮脂腺或毛囊有关),或不平坦或粗糙,失去皮肤弹性(功能性皮肤弹性蛋白减少和/或失活),下垂(包括在眼睛区域和面颊中的浮肿),失去皮肤硬度,失去皮肤紧致,失去皮肤变性后的反弹性,变色(包括眼周下),斑点,灰黄色,色素沉着过度的皮肤区域,如老人斑和雀斑,角化病,异常分化,角化过度,弹性组织变性,胶原蛋白分解,和角质层、真皮、表皮、皮肤脉管系统(例如,毛细管扩张或蜘蛛样血管(spider vessels))和下方组织(尤其是最邻近皮肤的那些组织)中的其他组织学变化。

[0197] 当用于本文时,预防性调节皮肤状况包括延缓、最少化和/或防止皮肤中可见的和/或可触摸的不连续性(例如,皮肤中可以通过视觉上或通过触摸检测到的纹理不规则),包括皮肤衰老体征。当用于本文时,治疗性调节皮肤状况包括改善,例如,减少、最少化和/或抹去皮肤中的不连续性,包括皮肤衰老体征。本发明的一些组合物可以用于预防性和/或治疗性调节皮肤状况。

[0198] 本发明的一些组合物可用于改善皮肤外观和/或触感。例如,本发明的一些优选的组合物可用于通过在向皮肤应用所述组合物后提供即时可见的皮肤外观改善而调节皮肤状况的外观。一般说来,还包含颗粒物质的本发明的组合物在提供即时可见的改善方面最有用。

[0199] 证明临床功效

[0200] 防止、改善和/或治疗皮肤衰老的体征,保护和/或改善皮肤状况,并且预防和/或治疗皮肤缺陷是可以使用美容或皮肤复新治疗专家已知的多种技术显现、分析、测量和定量的功能特征。细纹、皱纹、皮肤褶皱和皮肤粗糙性的减少可以用条纹投影(fringe projection)(FOITS=Fast Optical In vivo Topometry System;Dermatop™或Primos™ system)不接触直接在人上定量,或者通过皮肤区域的硅复制物(silicon replica)定量,然后通过称为“阴影(drop shadows)”的技术或通过FOITS系统进行分析,或通过Canfield VISIATM装置定量。脸的体积和形状变化可以使用立体获得系统(relief obtaining system)用条纹投影FOITS系统无接触地定量。皮肤屏障的改变可以通过用Tewameter™、Vapometer™、Dermalab™和/或Aquaflux™装置测量经表皮水分流失(TEWL)来定量。皮肤的紧致和/或弹性和/或肤色和疲劳的减少可以使用Cutometer™、Reviscometer™、Aeroflexmeter™、Dynaskin™、Ballistometer™、Twistometer™和/或Dermalab™装置来定量。肤色暗淡(Dull complexion)、失去肤色的均匀性、色素沉着变化(色素沉着不足和过高)、局部发红、失去面色的透明度和亮度、色素沉着斑、酒渣鼻、黑眼圈(dark circles)用Mexameter™、Chromameter™、Colormeter™、Canfield VISIATM、Canfield VISIA-CRTM、SIAScope™、Goniolux™或共聚焦激光显微镜装置直接测量,和/或通过对照片的特异性色彩分析(由以极化交叉和平行光摄影技术实现)测量。面部毛孔的数目和尺寸可以通过上述

硅复制品技术定量,或通过对照片的特异性分析(通过使用视频显微镜或宏观摄影系统实现)定量。皮肤、表皮、真皮或下皮(例如,在研究减肥剂的情形中)的萎缩和变薄通过测量 TEWL(例如,在研究表皮的情形中)或通过超声回波描记装置和/或共聚焦激光显微镜装置测量。皮肤纤维的密度可以通过超声和之后的图像分析进行定量。蜂窝组织通过立体获得系统使用条纹投影(F0ITS)无接触地直接定量,或通过用超声回波描记装置测量皮肤-真皮接合部来间接定量。萎缩纹用立体获得系统利用条纹投影(F0ITS)无接触地直接定量或通过硅复制品技术定量。皮肤柔软性通过摩擦研究的技术如用摩擦计装置直接测量或通过硅复制品技术间接测量。胶原蛋白、细胞外基质组分和/或结缔组织纤维的变化可以通过组织学、共聚焦激光显微镜检、UV光谱学、SIAscope和/或通过多光子光谱学定量。所有眼睛可见的变化(包括,但不限于,细纹、皱纹、褶皱、纹理、下垂、失去弹性色彩、肤色、色素沉着、发红)都可以直接量化或通过摄影量化、通过或不通过经训练的鉴定人、使用或不使用视觉评分系统(例如,使用4点严重性量表)来量化。

[0201] 化妆品组合物和药物

[0202] 术语“化妆品组合物”和“化妆品产品”在本文可互换使用,涉及可以用于化妆目的或卫生目的或作为递送一种或多种化妆品和/或药物物质、产品和/或成分的基质的制剂。

[0203] 术语“药物组合物”和“药物”在本文中用来指可以用于医学目的或作为递送一种或多种化妆品和/或药物物质、产品和/或成分的基质的制剂。

[0204] 可能的是,本文所述的任一种制剂、组合物、药物和/或产品可以同时用于这些相同的目的中的两种或多种。

[0205] 优选地,本文所述的组合物适于“局部应用”(即,在皮肤表面上方,在粘膜表面上方)。用于本文时,局部应用包括,但不限于,皮肤的;眼睛;粘膜;颊;阴道;外阴给药;施用到皮肤、瘢痕、瘢痕疙瘩、头皮、眼睛、嘴、鼻、外阴、阴道、直肠上;和/或施用到伤口、溃疡和肉芽组织中。

[0206] 所述组合物可以适于施用到头发、手指甲或脚指甲上。备选地,所述组合物可以适于皮下施用。

[0207] 化妆品产品

[0208] 用于本文时,“化妆品产品”包括,但不限于,个人护理产品,皮肤产品,皮肤乳膏,皮肤凝胶,皮肤软膏,皮肤洗液,抗衰老产品,皮肤复新产品,皮肤调理剂,保湿剂,女性产品,卫生产品,皮肤贴片,皮肤面膜(skin mask),纸巾擦拭布(tissue wipe),口红,睫毛膏,胭脂,粉底,腮红,眼线膏,唇线笔,润唇膏,唇膏(lip balm),面部或身体底粉(facial or body powder),防晒霜,防晒乳,指甲油,摩丝,喷雾剂,发胶,指甲调理剂,沐浴露,洗发水,护发素,润丝膏(cream rinses),发胶,染发剂和染色产品,肥皂,身体磨砂膏(body scrubs),去角质剂(exfoliants),止血剂,脱毛药和永久卷发液(permanent waving solutions),抗头皮屑制剂,抑汗和止汗组合物,剃须、剃须前和剃须后产品,免洗型护发素(leave-on conditioners),防臭剂,冷霜,除臭药,清洁剂,清洗剂,外阴产品,阴道产品等;不管是乳膏、洗剂、凝胶剂、软膏剂、大乳液、微乳液、纳米乳液、精华液、香膏(balms)、胶质、溶液、液体、混悬液、分散液、粉饼(compact)、固体、粉末、铅笔、喷雾制剂、刷擦制剂、贴剂、离子电渗贴剂、微投影贴剂、微针贴剂、皮肤递送增强系统、绷带、纸巾布(tissue cloths)、擦拭布(wipes)、面膜(masks)、气雾剂、糊剂、皂条(soap bars)、美容装置的形式,和/或本

领域技术人员容易已知的任意其他形式。

[0209] 药物

[0210] 用于本文时，“药物”包括，不限于，药物制剂，用于皮肤病学目的的载体，包括局部和经皮使用的药物成分。这些可以采用下述形式：乳膏，洗剂，凝胶剂，软膏剂，大乳液，微乳液，纳米乳液，精华液，香膏，胶质，溶液，液体，混悬液，分散液，粉底，固体，粉末，铅笔，喷雾制剂，刷擦制剂，贴剂，离子电渗贴剂，微投影贴剂，微针贴剂，皮肤递送增强系统，绷带，纸巾布，擦拭布，面膜，气雾剂，糊剂，皂条，医学装置，和/或本领域技术人员容易已知的任意其他形式。

[0211] 局部应用的适合性

[0212] 用于本文时，术语“用于局部应用的可接受的物质”意指包含根据本发明的“用于局部应用的可接受的物质”的组合物适合与人皮肤和/或人粘膜接触使用；其中所述皮肤或所述粘膜可以是健康的、新生的、年轻的、年老的、衰老的、与正常相比肉眼上外观不同的、受损的、光损伤的、晒伤的、发皱的、病态的、患病的、受伤的、萎缩的、刺激的、缺乏免疫力的 (compromised)、用化妆品产品处理的、用药物产品治疗的、用美容程序处理的、用皮肤病学程序治疗的、用药物或医学装置治疗的、手术治疗的等，并且在重复局部应用于化妆、皮肤护理、女性、或相似的应用后，不存在显著的皮肤或粘膜 (消费者无法接受的) 局部不耐受性 (即，腐蚀性，刺激性，变态反应) 等；或在重复的局部应用用于所述组合物的医学用途后，具有对皮肤或粘膜皮肤刺激性最大程度低的和可接受的 (消费者可接受的) 局部不耐受性 (即，刺激性，变态反应) 等。

[0213] 在人中的局部耐受性 (例如，对皮肤的刺激性和变态反应；还称为接触性皮炎 (contact dermatitis) 和变态反应 (allergy)) 可以通过在人背部上的急性 (1天) 和反复 (4-21天) 贴片检验确定，和/或根据适应症使用所述组合物 (例如，用于局部使用到脸、外阴、阴道、粘膜表面和/或其他体表区域上；或用于伤口愈合) 的使用测试过程中确定。在药物的情形中，安全性研究通常还包括动物研究。

[0214] 此外，用于局部应用的可接受的物质意指包含根据本发明的“用于局部应用的可接受的物质”的组合物在按照产品的推荐存储条件的产品贮存期过程中在最终的包装中 (例如，瓶、管、泵、罐、无空气的容器、喷雾剂、贴片等) 没有显著的物理化学不稳定性 (例如，在颜色、气味、粘性、pH和/或外观方面的明显变化)。显著的物理化学不稳定性意指，从所述组合物制备并填装到最终包装的时间起，颜色、气味、粘性、pH或外观改变 (增加、减少) 多于 10%。

[0215] 本发明的任何组合物还可以提供良好的美观，并且可以是美容上精致的。

[0216] 用于局部应用或施用的可接受的物质可以包括本领域已知的适当的赋形剂和/或载体。

[0217] 另外的物质

[0218] 本文所述的组合物优选地包括辛酰基肌肽 (或其一种或多种衍生物)，任选地与至少一种适于局部应用和/或皮下应用的另外的物质组合。另外的物质可以是惰性的 (例如，载体和/或赋形剂) 或者可以具有生物学活性 (即，生物学活性剂和/或活性药物成分)。优选地，本发明的组合物还可以包括另外的生物学活性剂，包括，但不限于，不同于根据本发明的辛酰基肌肽、N-棕榈酰-GHK和GEKG (或其一种或多种衍生物) 的肽。

[0219] 术语“物质”、“成分”、“试剂”等在本文中可互换地使用。

[0220] 本发明的组合物可以包含一种或多种物质,不同的、常规的或不是常规的,其为所述组合物的目标提供一些益处。更具体地,与使用单独的辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)相比,根据本发明的辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)与所选的另外的成分的组合可以产生增强的功效。所述增强的功效可以是加和性的(单独的单个试剂的功效之和),或其可以是协同性的(大于单独的个体试剂的功效之和)。当然,决定包含另外的成分和选择具体的成分取决于所述组合物和产品制剂的具体用途,并且充分在本领域技术人员的常规水平之内。

[0221] 在具体的实例中,本发明的组合物可以包含宽范围的另外的成分。2012国际化妆品成分词典与手册(The 2012 International Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook),第14版,以及化妆品实验参考-化妆品成分指导(Cosmetic Bench Reference-Directory of Cosmetic Ingredients)(由Cosmetics & Toiletries出版)描述了皮肤护理、个人护理、女性护理以及皮肤病学和制药工业上常用的宽泛种类的非限制性的化妆品和药物成分,其可被利用用于本发明中。另外的实例可见于美国药典(United States Pharmacopeia (USP))、国家处方(National Formulary (NF))提供的书籍和其他本领域已知的关于化妆品和药物成分的参考文献。这些参考文献中的每一篇都通过引用完全结合在本文中。该信息通过增加新成分而定期更新。

[0222] 示例性功能种类的此类成分是,但不限于,磨擦剂,吸收剂粉末,吸收基质,酸化剂(acidulent),活化剂,粘附促进剂,调节细胞分化的试剂,调节细胞增殖的试剂,调节真皮或表皮大分子合成的试剂,防止真皮或表皮大分子降解的试剂,作用于微循环的试剂,作用于皮肤屏障的试剂,作用于细胞的能量代谢的试剂,增加直接性的试剂,抗微生物掩蔽剂,镇痛剂,麻醉剂,抗酸剂,防粉刺剂,抗衰老剂,抗皱剂,抗萎缩剂,抗雄激素剂,抗菌剂,抗瘢痕剂,防皮脂溢剂,防裂剂,抗橘皮组织剂(anti-cellulite agent),抗萎缩纹剂,抗头皮屑剂,消泡剂,抗真菌剂,抗组胺剂,抗炎剂,抗刺激剂,抗微生物剂,抗螨虫剂,抗生素剂,抗病毒剂,抗氧化剂,抗糖化剂,抗肿瘤剂,抗癌剂,抗皮肤癌剂,抗湿疹剂,抗银屑病剂,防污染剂,止汗剂,抗痒疹剂,止痒剂,防腐剂,抗静电剂,止血剂, α -肾上腺素能受体激动剂,屏障剂,结合剂,生物粘合剂,植物性药剂,植物提取物,生物添加剂,缓冲剂,填充剂,钙螯合剂,镇静剂(calming agent),载体试剂,化学添加剂,细胞裂解物,细胞培养基,调理的细胞培养基,螯合剂,循环刺激剂,清除剂,胶原蛋白刺激剂,共乳化剂,着色剂,调理剂,控释剂,冷却剂,共溶剂,偶联剂,治疗剂,变性剂,防臭剂,脱毛发剂,脱皮剂,柔顺剂(detangler agent),去污剂,消毒剂,分散剂,染料稳定剂,皮肤病学可接受的载体,弹性蛋白刺激剂,细胞外基质刺激剂,润肤剂,乳化剂,乳化稳定剂,酶,酶抑制剂,酶诱导剂,辅酶,辅因子,精油,去角质剂(exfoliant),脂溶性试剂,纤维,成膜剂,固定剂,风味剂,泡沫增强剂,泡沫稳定剂,发泡剂,香精,自由基清除剂,杀真菌剂,胶凝剂,光泽剂,头发漂白剂(hair bleaching agent),毛发生长促进剂,染发剂,毛发调理剂,头发定型聚合物(hair-set polymer),激素,激素样药剂,保湿剂,疏水剂,助溶剂中间体药剂,透明质酸刺激剂,角质层分离剂,起泡剂(lathering agent),脂肪分解剂,润滑剂,化妆剂,防潮剂,增湿剂,粘膜粘着剂,肌肉松弛药,天然保湿因子,中和剂,气味掩蔽剂,油,油吸附剂,软膏基质,遮光剂,有机硅,氧化剂,氧载体,pearlant agent,香料,香料溶剂,香料稳定剂,过氧化物稳定剂,制药学药物,

光敏剂,色素,着色剂,珠光助剂(pearlescent aid),植物提取物,植物衍生物,植物组织提取物,植物根提取物,植物种子提取物,植物油,增塑剂,抛光剂,聚合物,聚合物成膜剂,粉末,防腐剂,推进剂,肽药剂,蛋白药剂,还原剂,重富脂剂(re-fatting agent),再生剂,树脂,酒渣鼻抑制剂,瘢痕预防剂,头皮药剂,磨砂剂,皮脂抑制剂(sabostatic agent),多价螯合剂,性激素,性刺激剂,硅酮剂,硅酮替换剂,皮肤屏障剂,皮肤屏障恢复剂,皮肤镇静剂(skin calming agent),净肤剂,皮肤清除剂,皮肤调理剂,皮肤去角质剂(skin exfoliating agent),脱皮剂(skin peeling agent),皮肤愈合剂,皮脂剂(skin lipid),亮肤剂(skin lightening agent),皮肤漂白剂,皮肤保护剂,洁肤剂,皮肤平滑剂(skin smoothing agent),皮肤镇静剂,皮肤舒缓剂,皮肤感觉剂(skin sensate),皮肤治疗剂,皮肤渗透增强剂,皮肤渗透阻滞剂,粘膜渗透增强剂,增溶剂,溶剂,混悬剂,防晒因子加强剂,舒缓剂,铺展剂,稳定剂,兴奋剂,减肥剂,无太阳日晒剂(sunless tanning agent),防晒霜,UVA防晒霜,UVB防晒霜,宽谱带防晒霜,富脂剂,表面活性剂,两性表面活性剂,阴离子表面活性剂,阳离子表面活性剂,非离子表面活性剂,硅酮表面活性剂,悬浮剂,甜味剂,日晒促进剂(tanning accelerator),增稠剂,触变胶,紧致剂(tightening agent),调色剂,强壮剂,局部递送系统,血管收缩剂,外阴抚慰剂(vulvar soothing agent),阴道抚慰剂(vaginal soothing agent),植物油,挥发性药剂,粘度稳定剂,维生素,疫苗,防水剂,水溶性药剂,防水剂,蜡,湿润剂,增白剂,伤口愈合剂,和/或类似物。

[0223] 优选地,所述另外的成分应该适合与人角质组织(头发、指甲、皮肤、嘴唇、外阴(阴阜,大阴唇,小阴唇))和/或非角质组织(阴道、内阴道(外阴前庭、阴蒂)、嘴、肛门等)接触使用,没有不适当的全身毒性、局部不耐受性和化学不稳定性。

[0224] 在大部分情形中,所述另外的物质包括单独的或与其他另外的(例如,惰性的和/或生物学活性的)成分组合的化妆品、皮肤病学和/或药物可接受的载体。另外的成分的总量可以为所述组合物的约90%-约99.9999%,优选约95%-约99.999%,并且更优选约99%-约99.999%。简言之,其是所述组合物的余量成分。如果使用载体(单一的,如水,或者复合的共溶剂),它们可以占所述组合物的全部余量。

[0225] 本文提供了上文列出的一些功能种类的另外的成分的非限制性实例。另外的成分的另外的实例可见于国际化妆品成分词典和手册(The International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook),化妆品实验参考-化妆品成分指导(Cosmetic Bench Reference-Directory of Cosmetic Ingredients),由美国药典(United States Pharmacopeia (USP))和国家处方(National Formulary (NF))提供的书籍,和其他关于本领域已知(且常用的)化妆品和药物成分的参考文献。

[0226] 为了适合根据本发明使用,所述另外的成分和载体/赋形剂必须进一步与辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)、与棕榈酰-GHK(或其一种或多种衍生物)和/或与GEKG(SEQ ID NO:1)(或其一种或多种衍生物)化学相容。此处,“化学相容”意指所述另外的成分不引起显著的化学降解(例如,水解,氧化)。例如,在产品的推荐存储条件下,在产品的贮存期(例如,由有效期提供的)内,显著的化学降解将包括多于10%的降解。

[0227] 肽

[0228] 本发明的组合物可以包含另外的肽。适当的肽可以包括,但不限于,二肽,三肽,四肽,五肽,六肽,和其他的寡肽至多肽,以及它们的衍生物。

[0229] 例如,当包含在本发明的组合物中时,所述另外的肽优选以所述组合物重量的约0.000001%-约10%、更优选约0.000001%-约1%、甚至最优选约0.00001%-约0.1%的量使用。由于所述试剂在功效上广泛不同,所以,用在组合物中的肽的准确含量(%)取决于所用的具体的肽。

[0230] 用于本文的适当的二肽包括,但不限于,肌肽(β -Ala-His), Tyr-Arg, Val-Trp (见WO 0164178), Asn-Phe, Asp-Phe。用于本文的适当的三肽包括,但不限于, Arg-Lys-Arg, His-Gly-Gly, Gly-His-Lys, Gly-Gly-His, Gly-His-Gly, Lys-Phe-Lys。用于本文的适当的四肽包括,但不限于, 肽E, Arg-Ser-Arg-Lys (SEQ ID NO:10), Gly-Gln-Pro-Arg (SEQ ID NO:9)。适当的五肽包括,但不限于, Lys-Thr-Thr-Lys-Ser (SEQ ID NO:11)。适当的六肽包括,但不限于, Val-Gly-Val-Ala-Pro-Gly (SEQ ID NO:12), 诸如FR 2854897和US 2004/0120918中公开的那些。

[0231] 适合用于本文的其他的肽包括,但不限于,肽的亲脂性衍生物,优选辛酰基、癸酰基、月桂酰、肉豆蔻酰和棕榈酰衍生物和前述的金属络合物(例如,三肽His-Gly-Gly的铜络合物)。优选的二肽衍生物包括N-棕榈酰- β -Ala-His, N-乙酰基- β -Ala-His, N-乙酰基-Tyr-Arg-十六烷基酯(WO 9807744, 美国专利号6,372,717)。优选的三肽衍生物包括His-Gly-Gly的铜衍生物, N-油酰基(Elaidoyl)-Lys-Phe-Lys及其保守取代的类似物, N-乙酰基-Arg-Lys-Arg-NH₂, N-Biot-Gly-His-Lys (W00058347) 和它们的衍生物。适合用于本文的四肽衍生物包括,但不限于, N-棕榈酰-Gly-Gln-Pro-Arg, 适合用于本文的五肽衍生物包括,但不限于, N-棕榈酰-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser (WO 0015188和美国专利号6,620,419), N-棕榈酰-Tyr-Gly-Gly-Phe-X, X是Met或Leu (SEQ ID NO:13), 或它们的混合物。适合用于本文的六肽衍生物包括,但不限于, N-棕榈酰-Val-Gly-Val-Ala-Pro-Gly及其衍生物。

[0232] 所述肽可以从市售化妆品和药物肽、肽混合物或其衍生物的任何供应商获得;包括,但不限于, Atrium, Unipex, Lucas Meyer Cosmetics, Biotechnologies, Sederma, Croda, Grant Industries, Pentapharm, DSM, Evonik, Lipotec, Symrise, BASF, ISP, Helix BioMedix, Oriflame, Seppic, Solabia, Procyte, EMD Chemicals, Corium Peptides等;或者可以直接通过定制合成获得。当使用市售化妆品和药物肽时,优选的组合物通常包含在肽供应商推荐浓度范围内的另外的肽。

[0233] 适当的肽的另外的实例也可以见于F.Gorohhui和H.I.Maibach在衰老教科书(Textbook of Aging) (2010, Springer) 的章节, 皮肤病学临床(Clinics in Dermatology) 2009, 27, 485-495, 或关于用于化妆品或医学用途的肽的大量其他的科学论文、通讯、专利申请、授权的专利(通过引用结合在本文中)。

[0234] 抗坏血酸盐和其他的维生素

[0235] 本发明的组合物可以包含一种或多种维生素, 诸如抗坏血酸盐(例如, 维生素C, 维生素C衍生物, 抗坏血酸, 抗坏血酸基葡萄糖苷, 抗坏血酸基棕榈酸盐, 抗坏血酸基磷酸镁, 抗坏血酸基磷酸钠, 四-十六烷基抗坏血酸盐, 抗坏血酸基3-氨基丙基磷酸盐), 维生素B, 维生素B衍生物, 维生素B1-维生素B12和它们的衍生物, 维生素K, 维生素K衍生物, 维生素H, 维生素D, 维生素D3, 维生素D衍生物, 维生素E, 维生素E衍生物, 和它们的维生素原, 诸如泛醇和它们的混合物。可以包含作为基本上纯的物质、或作为通过适当的物理和/或化学分离从天然(例如, 植物)来源获得的提取物的维生素化合物。在一个实例中, 当在本发明的组合物

中存在维生素化合物时,所述组合物包含占所述组合物重量约0.0001%-约25%、更优选约0.001%-约10%、更优选约0.01%-约5%、更优选约0.1%-约1%的维生素化合物。由于所述药剂功效广泛不同,所以,用在所述组合物中的抗坏血酸盐和其他维生素的准确含量(%)取决于所用的具体的抗坏血酸盐和维生素。

[0236] 防晒霜活性剂

[0237] 本发明的组合物可以任选地包含防晒霜活性剂。用于本文时,“防晒霜活性剂”包括防晒霜药剂和物理防晒霜。适当的防晒霜活性剂可以有机的或无机的。宽泛种类的常规有机或无机防晒霜活性剂适合用于本文。在一个实例中,所述组合物包含占所述组合物重量约0.1%-约25%、更典型地约0.5%-约10%的防晒霜活性剂。准确的量将取决于所选的防晒霜和需要的防晒指数(SPF)而有所变化。更特别优选的有机UV-防晒剂选自下述化合物:水杨酸乙基己酯,丁基甲氧基二苯甲酰基甲烷,甲氧基肉桂酸乙基己酯,氰双苯丙烯酸辛酯,苯基苯并咪唑磺酸,对苯二亚甲基二樟脑酮磺酸,二苯甲酮-3,二苯甲酮-4,二苯甲酮-5,4-甲基苯亚甲基樟脑,苯并咪唑衍生物(benzimidazilate),双-乙基己氧苯酚甲氧苯基三嗪(anisotriazine),乙基己基三嗪酮,二乙基己基丁胺基三嗪酮(diethylhexyl butamido triazone),亚甲基二-苯并三唑基四甲基丁基苯酚,甲酚曲唑三硅氧烷,和它们的混合物。

[0238] 可以用在根据本发明的组合物中的无机防晒霜药剂特别是包被有或未被包被有金属氧化物的纳米色素(一级粒子的平均尺寸:通常为5nm-100nm,优选10nm-50nm;或它们的聚集物),诸如,例如,二氧化钛(无定形的或以金红石和/或锐钛矿形式结晶的)、氧化铁、氧化锌、氧化锆或氧化铈和它们的混合物的纳米色素。并且,包被剂是矾土和/或硬脂酸铝,和硅酮。

[0239] 抗皱活性剂和抗萎缩活性剂

[0240] 本发明的组合物可以包含一种或多种抗皱活性剂或抗萎缩活性剂。适于用于本发明的组合物中的示例性的抗皱/抗萎缩活性剂包括氨基酸、氨基酸的N-乙酰基衍生物(例如,N-乙酰基-半胱氨酸),羧酸(例如, α -羧酸,如乳酸和羟乙酸,或 β -羧酸,如水杨酸和水杨酸衍生物,如辛酰基衍生物,乳糖酸),酮酸(例如,丙酮酸),植酸,抗坏血酸(维生素C),视黄酸类(例如,视黄酸,维甲酸,异维甲酸,阿达帕林(adapalene),视黄醇,视黄醛,棕榈酸视黄酯,和其他的视黄酸类衍生物),细胞分裂素(N6-糠基腺嘌呤),玉米素和它们的衍生物(例如,糠基氨基-四氢吡喃基腺嘌呤),烟酰胺(nicotinamide);生长因子和细胞因子(例如,TGF- β 1、2和3,EGF,FGF-2,PDGF,IL-1,IL-6,IL-8,IGF-1,IGF-2等),细胞裂解物(例如,真皮成纤维细胞的细胞裂解物,干细胞裂解物,处理的皮肤细胞蛋白(PSP®),等),调理的细胞培养基(例如,来自真皮成纤维细胞的调理的细胞培养基,来自干细胞(例如,表皮干细胞、脂肪干细胞、间充质干细胞等))的调理的细胞培养基;以商品名Nouricel-MD®、TNS®或CCM™复合物市售的化妆品成分);细胞提取物,干细胞提取物,来自干细胞的组分;刺激表皮或其他人成体干细胞的成分;皮肤调理剂,均二苯代乙烯,肉桂酸盐,激活去乙酰化酶1的成分(例如,白藜芦醇);改善线粒体功能的成分;二甲基氨基乙醇,合成的抗衰老肽,来自天然来源的肽(例如,大豆肽),和糖酸的盐(例如,葡萄糖酸锰,葡萄糖酸锌),硫辛酸;溶血磷脂酸,维生素B3化合物,和其他维生素B化合物(例如,硫胺素(维生素B1),泛酸(维生素B5),核黄素(维生素B2),和它们的衍生物与盐(例如,HCl盐或钙盐))。

[0241] 当在本发明的组合物中存在抗皱/抗萎缩化合物时,所述组合物包含占所述组合物重量约0.0001%-约25%、更优选约0.001%-约10%、更优选约0.01%-约5%、更优选约0.1%-约1%的所述抗皱/抗萎缩化合物。由于所述药剂功效广泛不同,所以,要用在所述组合物中的抗皱/抗萎缩剂的准确含量(%)取决于所用的具体的抗皱/抗萎缩剂。

[0242] 湿润剂、保湿剂和调理剂

[0243] 本发明的组合物可以包含安全且有效量的调理剂,所述调理剂选自,例如,湿润剂,保湿剂,和皮肤调理剂。可以使用这些物质中的多种,并且可以占所述组合物重量约0.01%-约80%、更优选约0.1%-约25%、更优选约0.5%-约10%的水平存在。由于所述试剂的功效广泛变化,因此,用于所述组合物的湿润剂、保湿剂和调理剂的准确含量(%)取决于所用的湿润剂、保湿剂和调理剂。

[0244] 湿润剂是帮助保持皮肤中的含水水平的成分。湿润剂可以选自由下述组成的组:多元醇,水溶性烷氧基化非离子聚合物和它们的混合物。可用于本文的多元醇包括前文提及的多元醇,和甘油,己二醇,乙氧基化的葡萄糖,1,2-己烷二醇,双丙二醇,海藻糖,双甘油,麦芽糖醇,麦芽糖,葡萄糖,果糖,硫酸软骨素钠,透明质酸钠,磷酸腺苷钠,乳酸钠,碳酸吡咯烷酮,葡糖胺,环糊精,和它们的混合物。可用于本文的水溶性的烷氧基化非离子聚合物包括分子量多至约1000的聚乙二醇和聚丙二醇,诸如具有CTFA名称PEG-200、PEG-400、PEG-600、PEG-1000的那些,和它们的混合物。另外的湿润剂包括乙酰基精氨酸,海藻提取物,库拉索芦荟(*aloe barbadensis*)叶提取物,2,3-丁二醇,壳聚糖月桂酰甘氨酸酯,二甘油聚醚-7苹果酸酯(*diglycereth-7malate*),双甘油,琥珀酸二甘醇胍,赤藓醇,果糖,葡萄糖,甘油,蜂蜜,水解的蛋白,羟丙基三甲基氯化铵透明质酸(*hydroxypropyltrimonium hyaluronate*),肌醇,拉克替醇,麦芽糖醇,麦芽糖,甘露醇,甘露糖,甲氧基聚乙二醇,肉豆蔻酰胺丁基胍乙酸盐(*myristamidobutyl guanidine acetate*),聚甘油基山梨醇,吡咯烷酮羧酸钾(PKA),丙二醇,丁二醇,吡咯烷酮羧酸钠(PKA),山梨醇,蔗糖,硫酸葡聚糖(即,任意分子量的),天然的保湿因子,和/或尿素。

[0245] 皮肤调理剂可以包括,但不限于,胍,尿素,羟基乙酸,羟乙酸盐(例如,铵和季烷基铵),水杨酸,乳酸,乳酸盐(例如,铵和季烷基铵),以其多种形式中的任一种形式的芦荟(*aloe vera*)(例如,芦荟胶),多元醇,诸如山梨醇、甘露醇、木糖醇、赤藓醇、己三醇、丁三醇、丙二醇、丁二醇、己二醇等,聚乙二醇,丙氧基化甘油,糖(例如,蜜二糖),淀粉,糖和淀粉衍生物(例如,烷氧基化葡萄糖,果糖,葡糖胺),糖的C1-C30单酯和多酯和相关物质,透明质酸,乳酰胺单乙醇胺,乙酰胺单乙醇胺,泛醇,右旋泛醇(*dexpantenol*),尿囊素,和它们的混合物。皮肤调理剂还可以包括脂肪酸,脂肪酸酯,脂质,神经酰胺,胆固醇,胆固醇酯,蜂蜡,矿脂,和矿物油。

[0246] 润肤剂

[0247] 在本文所述的局部组合物中还可以包含一种或多种润肤剂。润肤剂通常是指能够帮助皮肤保持柔软、平滑和柔顺的外观的成分。软化剂典型地保持在皮肤表面上,或者在角质层中,并且充当保湿剂,或润滑剂,并且减少脱落。润肤剂的一些实例包括乙酰基精氨酸,乙酰基化羊毛脂,藻类提取物,杏仁油聚乙二醇-6酯,鳄梨油聚乙二醇-11酯,双-聚乙二醇-4二甲基硅油,硬脂酸丁氧基乙酯,甘油酯,乳酸烷基酯,辛二醇,鲸蜡酯,月桂酸鲸蜡酯,椰子油聚乙二醇-10酯,酒石酸烷基酯,癸二酸二乙酯,丁酸二氢胆固醇酯,聚二甲基硅氧烷醇

(dimethiconol), 酒石酸二肉豆蔻酯, 二硬脂醇聚醚-5月桂酰谷氨酸酯 (disteareth-5lauroyl glutamate), 鳄梨油酸乙酯 (ethyl avocadate), 肉豆蔻酸乙基己酯, 异硬脂酸甘油酯, 油酸甘油酯, 硬脂酸己基癸基酯, 异硬脂酸己酯, 氢化棕榈酸甘油酯, 氢化大豆甘油酯, 氢化牛脂甘油酯, 新戊酸异十八烷基酯, 棕榈酸异十八烷基酯, 异壬酸异十三烷基酯, 月桂醇聚醚-2乙酸酯 (laureth-2acetate), 月桂基聚甘油基-6鲸蜡硬脂甘醇醚 (lauryl polyglyceryl-6cetearyl glycol ether), 甲基葡萄糖醇聚醚-20苯甲酸酯 (methyl gluceth-20benzoate), 矿物油, 棕榈油, 椰子油, 肉豆蔻醇聚醚-3棕榈酸酯 (myreth-3palmitate), 辛基癸醇, 辛基十二烷醇, 硅藻金色奥杜藻油 (odontella aurita oil), 2-油酰胺基-1,3十八烷二醇, 棕榈酸甘油酯, 聚乙二醇鳄梨甘油酯, 聚乙二醇蓖麻油, 聚乙二醇-22/十二烷基乙二醇共聚物, 聚乙二醇乳木果甘油酯, 植醇, 棉子糖, 柠檬酸十八烷基酯, 葵花子油甘油酯, 矿脂, 硅油类, 包括, 但不限于, 辛基聚甲基硅氧烷 (caprylyl methicone), 和/或生育酚葡萄糖苷。

[0248] 抗氧化剂和自由基清除剂

[0249] 本发明的组合物可以包含抗氧化剂/自由基清除剂。在一个实例中, 所述组合物包含约0.001%-约25%。更优选约0.01%-约10%、更优选约0.1%-约5%的抗氧化剂/自由基清除剂。由于所述试剂功效广泛变化, 因此, 用于所述组合物中的抗氧化剂/自由基清除剂的准确含量(%)取决于所用的具体的抗氧化剂/自由基清除剂。

[0250] 抗氧化剂/自由基清除剂可以包括, 但不限于, 抗坏血酸(维生素C)及其盐, 脂肪酸的抗坏血酸基酯, 和其他抗坏血酸衍生物(例如, 抗坏血酸基磷酸镁, 抗坏血酸基磷酸钠, 山梨酸抗坏血酸基酯, 棕榈酸坏血酸基酯, 抗坏血酸四己基癸基等), 生育酚(维生素E), 生育酚山梨酸酯, 生育酚乙酸酯, 生育酚的其他酯类, β -胡萝卜素, 丁酸化羟基苯甲酸及其盐, 阿魏酸, 过氧化物包括过氧化氢, 过硼酸盐, 巯乙酸酯(thioglycolates), 过硫酸盐, 6-羟基-2,5,7,8-四甲基色烷-2-羧酸(以商品名TroloxTM商购), 没食子酸及其烷基酯, 特别是没食子酸丙酯, 尿酸及其盐和烷基酯, 胺(例如, N,N-二乙基羟胺, 氨基-胍), 去甲二氢愈创木酸, 生物类黄酮, 巯基化合物(例如, 谷胱甘肽), 二羟基延胡索酸及其盐, 赖氨酸吡啶酮酸盐(lysine pidolate), 精氨酸吡啶酮酸盐(arginine pilolate), 氨基酸, 水飞蓟素(silymarin), 赖氨酸, 1-甲硫氨酸, 脯氨酸, 超氧化物歧化酶, 山梨酸及其盐, 硫辛酸, 橄榄提取物, 茶提取物, 白藜芦醇, 多酚诸如来自松树皮的原花青素(proanthocyanidine), 类胡萝卜素, 姜黄素化合物如四氢姜黄素, 辅酶Q10, OCTA(L-2-氧代-4-噻唑烷羧酸), 硒, 肌酸, 谷胱甘肽, N-乙酰基半胱氨酸, N-乙酰基半胱氨酸酯, 二甲基甲氧基色原烷醇, 硫辛酸, 黑色素; 可以使用包含多酚的植物提取物, 包括, 但不限于, 咖啡豆提取物, 绿茶提取物, 迷迭香提取物, 金缕梅提取物, 和葡萄皮/籽提取物。优选的抗氧化剂/自由基清除剂可以选自抗坏血酸、生育酚、阿魏酸、多酚、肌酸、和它们的衍生物的酯; 以及包含多酚的植物提取物, 如绿茶提取物。

[0251] 抗微生物肽螯合剂

[0252] 抗微生物肽螯合化合物可以包括, 但不限于, 硫酸化的或多硫酸化的单糖, 及其盐和复合物; 硫酸化的或多硫酸化的二糖, 及其盐和复合物; 硫酸化的或多硫酸化的多糖, 及其盐和复合物; 硫酸葡聚糖(例如, 硫酸葡聚糖钠), 及其盐和复合物; 硫酸软骨素, 及其盐和复合物; 戊聚糖多硫酸酯, 及其盐和复合物; 硫酸蔗糖(例如, 任意硫酸蔗糖, 诸如不同于硫

酸蔗糖铝的八硫酸蔗糖),及其盐和复合物;墨角藻聚糖及其盐和复合物;硫酸化的半乳聚糖,及其盐和复合物;角叉菜胶(例如,角叉菜(*Chondrus Crispus*)),及其盐和复合物;硫酸淀粉,及其盐和复合物;硫酸纤维素,及其盐和复合物;硫酸化的糖胺聚糖,及其盐和复合物;肝素;硫酸乙酰肝素;硫酸化的葡聚糖;或它们的任意组合。所述抗微生物肽螯合化合物可以包括植物提取物,藻类提取物,芦荟(库拉索芦荟(*barbadensis*))提取物,仙人掌提取物,或鲨鱼或鱼软骨提取物。所述抗微生物肽螯合化合物还可以是硫酸化的或多硫酸化的聚合物(例如,聚(硫酸乙烯酯),聚(磺酸茴香脑酯))。可以用于本文所述的方法和组合物中的适当的聚合磺酸是疏水修饰的聚合磺酸,如 **Aristoflex® HMP** 或 **Aristoflex® AVC** (Clariant)。备选地,所述抗微生物肽螯合化合物是磷酸盐或多磷酸盐(例如,磷酸单糖,磷酸二糖,磷酸多糖,甘油磷酸盐,或磷酸淀粉)。磷酸淀粉的适当的实例包括,但不限于,磷酸羟丙基淀粉(即,Structure XL (National Starch, LCC))。所述抗微生物肽螯合化合物还可以是磷脂,如磷脂酰胆碱或卵磷脂。此外,所述抗微生物肽螯合化合物可以是羧酸盐,多元酸,透明质酸,藻酸盐,和/或聚乳酸。最优选地,所述抗微生物肽螯合化合物为100-10,000g/mol。约5000-10'000g/mol的硫酸葡聚糖钠是最优选的抗微生物肽螯合化合物中的一种。

[0253] 酒糟鼻抑制剂和 α -肾上腺素能受体激动剂

[0254] 酒糟鼻抑制剂包括,但不限于,甲硝唑,磺胺醋酰,磺胺醋酰钠,硫磺,氨苯砜,多西环素,米诺环素,克林霉素,磷酸克林霉素,红霉素,四环素(tetracyclines),壬二酸,羟苯磺酸钙,马来酸,和它们任意相容的组合); α -肾上腺素能受体激动剂(例如,氯压定,苯丙胺,右旋安非他命(dextroamphetamine),阿可乐定,地匹福林, α -甲基多巴,羟甲唑啉,盐酸羟甲唑啉,甲氧明,间羟胺,美托咪啉,右美托咪啉,乙基去甲肾上腺素,胍法辛,胍那苳,去氧肾上腺素,盐酸去氧肾上腺素,麻黄碱,麻黄宁,肾上腺素,乙基去甲肾上腺素,左旋去甲肾上腺素,洛非西定,去甲肾上腺素,去甲苯福林,去甲麻黄碱,苯丙醇胺,匹莫林,环己丙胺,伪麻黄碱,甲基苯丙胺, α -甲基去甲肾上腺素,哌醋甲酯,美芬丁胺,米多君,米伐折醇,莫索尼定,脱甘氨酸米多君(desglymidodrine),四氢唑啉,盐酸四氢唑啉,西拉唑啉,阿米福林(amidephrine),溴莫尼定,酒石酸溴莫尼定,萘甲唑啉,异丙肾上腺素,赛拉嗪,赛洛唑啉,和/或替扎尼定);化学品和具有血管收缩剂特性的植物性提取物,包括,但不限于,皮质类固醇,麻黄碱,伪麻黄碱,咖啡因,和/或七叶素;麻黄,草麻黄(*phedra sinica*),北美弗吉尼亚金缕梅(*hamamelis virginiana*),北美黄连(*hydrastis canadensis*),美洲地笋(*lycopus virginicus*),白坚木(*aspidosperma quebracho*),金雀花(*cytissus scoparius*),萝卜(*raphanus sativus linn*) (萝卜叶提取物),马栗树(horse chestnut)提取物等,以及它们任意相容的组合;和/或鼻和/或窦解充血药。

[0255] 亮肤剂和皮肤漂白剂

[0256] 本发明的组合物可以包含亮肤剂。适当的亮肤剂包括,但不限于,抗坏血酸及其衍生物;曲酸及其衍生物;间苯二酚及其衍生物(包括,但不限于,4-乙基间苯二酚,4-丁基间苯二酚,4-己基间苯二酚,4-辛基间苯二酚,4-癸基间苯二酚,6-甲基间苯二酚,6-乙基间苯二酚,6-丁基间苯二酚,6-己基间苯二酚,6-辛基间苯二酚,6-癸基间苯二酚,4-苯乙基间苯二酚),视黄酸及其衍生物(例如,视黄醇,棕榈酸视黄酯),L-亮氨酸及其衍生物(例如,L-亮氨酸的N-酰基衍生物,L-亮氨酸的酯等),甘氨酸及其衍生物,甘油磷酸二钠及其衍生物,十

一碳烯酰基苯丙氨酸(undecenoyl phenylalanine),熊果苷及其衍生物(例如,脱羟基熊果苷),烟酰胺及其衍生物,氢醌;对甲氧酚,光甘草定,芦荟素,姜黄素,染料木黄酮(genistein),亚油酸乙酯,氨甲环酸(tranexaminic acid),壬二酸,白藜芦醇及其衍生物(例如,氧化芪三酚),N-乙酰基葡萄糖胺,4-isopropylcetchol,4-乙氧基苯甲醛,2-乙氧基苯甲醛,4-丙氧基苯甲醛, α -羟酸(例如,羟乙酸,乳酸等),水杨酸,多酚;和/或多种植物提取物,诸如来自甘草、葡萄籽、桑树、大豆、绿茶和/或熊果的那些;和/或它们的任意成分或组合。

[0257] 当使用时,所述组合物优选地包含占所述组合物的重量的约0.01%-约15%、更优选约0.1%-约10%、还更优选约0.5%-约5%的亮肤剂。由于所述试剂功效广泛不同,因此,用在所述组合物中的亮肤剂的准确含量(%)取决于所用的具体的亮肤剂。

[0258] 皮肤保护剂

[0259] 用在本文所述的组合物中的适当的皮肤保护剂包括,例如,保护损伤的或暴露的皮肤或粘膜表面免受有害的或刺激性外部化合物的化合物。代表性的实例包括藻类提取物,尿囊素,山茶(camellia sinensis)叶提取物,脑苷脂,二甲硅油,葡糖醛酸内酯,甘油,高岭土,羊毛脂,麦芽提取物,矿物油,凡士林油,白凡士林,葡萄糖酸钾,胶态燕麦片,炉甘石,可可脂,淀粉,氧化锌,碳酸锌,乙酸锌,和/或滑石。

[0260] 脱皮活性剂、角质层分离剂和剥离剂

[0261] 可以向本发明的组合物中加入脱皮/角质层分离活性剂。在一个实例中,所述组合物包含占所述组合物重量约0.01%-约30%、优选约0.1%-约10%、更优选约0.5%-约5%的脱皮/角质层分离活性剂。由于所述药剂功效广泛不同,因此,用在所述组合物中的脱皮/角质层分离剂的准确含量(%)取决于所用的具体的脱皮/角质层分离剂。

[0262] 可用的角质层分离剂和/或脱皮剂的实例包括尿素,水杨酸及其烷基衍生物,饱和的和未饱和的单羧酸,饱和的和未饱和的二羧酸,三羧酸,单羧酸的 α 羟酸和 β 羟酸,二羧酸的 α 羟酸和 β 羟酸,三羧酸的 α 羟酸和 β 羟酸;多羧酸、多羟基单羧酸、多羟基二羧酸、多羟基三羧酸的酮酸、 α 酮酸、 β 酮酸。间苯二酚及其低分子量衍生物是可用的角质层分离剂和/或脱皮剂的其他实例。

[0263] 优选的角质层分离剂选自包含下述的组:羟乙酸,酒石酸,水杨酸,柠檬酸,乳酸,丙酮酸,葡糖酸,葡糖醛酸,苹果酸,苦杏仁酸,草酸,丙二酸,琥珀酸,乙酸,苯酚,间苯二酚,视黄酸,阿达帕林,三氯乙酸,5-氟尿嘧啶,壬二酸。角质层分离剂也是上文列出的化合物的盐、酯、可能的顺式-或反式形式、消旋混合物和/或相关的右旋或左旋形式。所述物质可以单独使用或彼此组合使用。

[0264] 抗炎剂

[0265] 可以向本发明的组合物中加入抗炎剂。在一个实例中,抗炎剂以占所述组合物重量约0.01%-约10%、优选约0.5%-约5%的水平加入。由于所述药剂功效广泛不同,用于所述组合物的抗炎剂的准确含量(%)取决于所用的具体的抗炎剂。

[0266] 甾体抗炎剂可以包括,但不限于,皮质类固醇,诸如氢化可的松(hydrocortisone),羟化曲安西龙(hydroxyltriamcinolone), α -甲基地塞米松(alpha-methyl dexamethasone),磷酸地塞米松(dexamethasone-phosphate),丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionates),戊酸氯倍他索(clobetasol valerate),地奈德

(desonide), 脱氧米塞松 (desoxymethasone), 乙酸脱氧皮质酮 (desoxycorticosterone acetate), 地塞米松 (dexamethasone), 二氯松 (dichlorisone), 双醋二氟松 (diflorasone diacetate), 戊酸二氟米松 (difluocortolone valerate), 氟氢缩松 (fluadrenolone), 氟氯奈德 (fluclorolone acetonide), 氟氢可的松 (fludrocortisone), 特戊酸氟地塞米松 (flumethasone pivalate), 醋酸氟轻松 (fluosinolone acetonide), 氟轻松醋酸酯 (fluocinonide), flucortine butylesters, 氟可龙 (fluocortolone), 氟泼尼定 (fluprednidene) (氟泼尼定 (fluprednylidene)) 乙酸盐, fluradrenolone, 氯氟舒松 (halcinonide), 醋酸氢化可的松 (hydrocortisone acetate), 丁酸氢化可的松 (hydrocortisone butyrate), 甲泼尼龙 (methylprednisolone), 曲安奈德 (triamcinolone acetonide), 可的松 (cortisone), 可托多松 (cortodoxone), 氟轻松醋酸, 氟氢可的松 (fludrocortisone), difluorosone diacetate, fluradrenolone, 氟氢可的松 (fludrocortisone), difluorosone diacetate, fluradrenolone acetonide, 甲羟松 (medrysone), amcinafel, 安西非特 (amcinafide), 倍他米松 (betamethasone) 和其酯的余量, 氯泼尼松 (chloroprednisone), 乙酸氯泼尼松 (chlorprednisone acetate), clocortelone, clescinalone, 二氯松 (dichlorisone), 二氟泼尼松龙酯 (diflurprednate), 氟氯奈德 (flucloronide), 氟尼缩松 (flunisolide), 氟米龙 (fluoromethalone), 氟培龙 (fluperolone), 氟泼尼龙 (fluprednisolone), 戊酸氢化可的松 (hydrocortisone valerate), 氢化可的松环戊丙酸酯 (hydrocortisone cyclopentylpropionate), 氢可他酯 (hydrocortamate), 甲泼尼松 (meprednisone), 帕拉米松 (paramethasone), 泼尼松龙 (prednisolone), 泼尼松 (prednisone), 丙酸倍氯米松 (beclomethasone dipropionate), 曲安西龙 (triamcinolone), 并且可以使用它们的混合物。可用的一种优选的甾体抗炎剂是氢化可的松。

[0267] 另外, 非甾体抗炎剂也可以用于本文。该组所包括的化合物的种类是本领域技术人员公知的。可以用于本发明的组合物中的具体的非甾体抗炎剂包括, 但不限于, 双氯芬酸 (diclofenac), 吲哚美辛 (indomethacin), 昔康类 (oxicams) 诸如吡罗昔康 (piroxicam), 水杨酸类如阿司匹林 (aspirin); 乙酸衍生物如联苯乙酸 (felbinac), 芬那酯类 (fenamates) 如依托芬那酯 (etofenamate), 氟芬那酸 (flufenamic acid), 甲芬那酸 (mefenamic acid), 甲氯芬那酸 (meclofenamic acid), 托芬那酸 (tolfenamic acid); 丙酸衍生物如布洛芬 (ibuprofen), 萘普生 (naproxen), 吡唑类 (pyrazoles), 和它们的混合物。还可以使用这些非甾体抗炎剂的混合物, 及其这些药剂的皮肤病学可接受的盐和酯。关于非甾体抗炎剂的化学结构、合成、副作用等的详细内容, 可以参考标准教科书, 包括 Anti-inflammatory and Anti-Rheumatic Drugs (抗炎和抗风湿药物), K.D.Rainsford, Vol. I-III, CRC Press, Boca Raton, (1985), 和 Anti-inflammatory Agents, Chemistry and Pharmacology (抗炎剂, 化学和药理学), 1, R.A.Scherrer 等, Academic Press, New York (1974)。

[0268] 最后, 所谓的“天然”抗炎剂可用于本发明的方法中。所述药剂可以适当地通过从天然来源 (例如, 植物、真菌、微生物的副产物) 适当物理和/或化学分离作为提取物而获得, 或者可以合成制备。例如, 可以使用小烛树蜡 (candelilla wax), 没药醇 (bisabolol) (例如, α 没药醇), 芦荟, 植物甾醇 (例如, 植物固醇), 可乐树 (kola) 提取物, 甘菊, 红色三叶草提取物, 海鞭 (sea whip) 提取物, 欧亚甘草提取物和茶提取物。

[0269] 可用于本文的抗炎剂包括尿囊素和欧亚甘草 (Licorice) 的化合物, 包括甘草亭酸 (glycyrrhetic acid), 甘草酸 (glycyrrhizic acid), 和它们的衍生物 (例如, 盐和适当的酯)。另外的抗炎剂包括diosgenol, 皂角苷 (saponines), 皂角苷配基 (sapogenines), 利多卡因 (lignanes), 三萜皂草苷 (triterpenes saponosides) 和甙元 (genines)。

[0270] 抗炎剂的另外的实例包括抗炎性白细胞介素 (例如, IL-1ra, IL-10); 抗炎性脂肪酸 (例如, 亚油酸, 亚麻酸) 和它们的衍生物 (例如, 酯类), 异戊二烯半胱氨酸类似物 (isoprenylcystein analogues) (即, N-乙酰基-S-法呢基-L-半胱氨酸), 具有抗炎特性的芳香醛 (例如, 4-甲氧基苯甲醛, 4-乙氧基苯甲醛, 4-丁氧基苯甲醛, 4-戊氧基苯甲醛), 以及它们任意相容的组合。

[0271] 抗痤疮活性剂

[0272] 本发明的组合物可以包含一种或多种抗痤疮活性剂。可用的抗痤疮活性剂的实例包括间苯二酚, 硫磺, 红霉素, 水杨酸, 过氧苯甲酰, 视黄酸, 维甲酸 (tretinoin), α -羟基酸 (例如, 羟基乙酸, 乳酸), 脱氢乙酸和锌。当在本发明的组合物中存在抗痤疮活性剂时, 所述组合物包含占所述组合物重量约0.0001%-约50%、更优选约0.001%-约20%、更优选约0.01%-约10%、更优选约0.1%-约5%的抗痤疮化合物。由于所述药剂功效广泛不同, 因此, 用在所述组合物中的抗痤疮活性剂的准确含量 (%) 取决于所用的具体的抗微生物剂、抗菌剂和抗痤疮活性剂。

[0273] 抗微生物、抗细菌和抗真菌活性剂

[0274] 本发明的组合物可以包含一种或多种抗真菌或抗微生物活性剂。可以向本发明的组合物中加入安全且有效量的抗微生物或抗真菌活性剂。例如, 所述组合物包含占所述组合物重量约0.001%-约10%、优选约0.01%-约5%、更优选约0.05%-约2%的抗微生物或抗真菌活性剂。由于所述药剂功效广泛不同, 因此, 用在所述组合物中的抗微生物、抗细菌和抗真菌活性剂的准确含量 (%) 取决于所用的具体的抗微生物、抗细菌和抗真菌活性剂。

[0275] 适当的抗微生物活性剂包括, 但不限于, 煤焦油, 硫磺, 氯化铝, 龙胆紫, 羟甲辛吡酮 (吡罗克酮乙醇胺 (piroctone olamine)), 3,4,4'-三氯碳酰替苯胺 (三氯生), 三氯卡班, 环吡酮胺, 十一烯酸及其金属盐, 高锰酸钾, 二硫化硒, 硫代硫酸钠, 丙二醇, 苦橙的油, 尿素制剂, 灰黄霉素, 8-羟基喹啉 ciloquinol, 硫苯哒唑, 硫代氨基甲酸酯, 卤普罗近 (haloprogin), 聚烯类, 羟基吡啶酮, 吗啉, 苄胺, 烯丙胺 (如特比萘芬), 茶树油, 丁香叶油, 芫荽子 (coriander), 玫瑰草 (palmarosa), 黄连素 (berberine), 红百里香 (thyme red), 肉桂油 (cinnamon oil), 肉桂醛, 香茅酸 (citronellic acid), 桉木醇 (hinokitol), 磺化页岩油 (ichthyol pale), 碘代丙炔基氨基甲酸丁酯 (iodopropynyl butylcarbamate), 壬二酸, 异噻唑啉酮 (isothiazalinones) 如辛烷基异噻唑啉酮和唑系 (azoles), 对羟基苯甲酸酯 (parabens) (例如, 对羟基苯甲酸甲酯, 对羟基苯甲酸乙酯等), 二元醇类 (例如, 己二醇, 乙基己基甘油), 和它们的组合。

[0276] 例如, 具有抗真菌特性的适当的药剂是酮康唑, 盐酸萘替芬, 奥昔康唑硝酸盐, 硝酸硫康唑, 尿素, 盐酸特比萘芬, 二硫化硒。具有抗螨虫特性的适当的药剂是克罗米通 (crotamiton), 伊维菌素 (ivermectin) 和扑灭司林 (permethrin)。

[0277] 一种或多种抗真菌或抗微生物活性剂与选自巯氧吡啶 (pyrithione) 的多价金属盐的抗头皮屑活性剂组合。

[0278] 麻醉药

[0279] 本发明的组合物还可以包含安全且有效量的局部麻醉药。局部麻醉药的实例包括苯佐卡因,利多卡因,布比卡因,氯普鲁卡因,地布卡因,依替卡因,甲哌卡因,丁卡因,达克罗宁,海克卡因,普鲁卡因,可卡因,氯胺酮,普拉卡因,苯酚;和它们的药用盐;苯甲醇,樟脑,薄荷脑,间苯二酚;和它们的适当的组合。

[0280] 植物提取物和植物性提取物

[0281] 本发明的组合物还可以包含安全量的植物提取物和植物性提取物。植物或植物性提取物的实施例包括从下述获得的提取物:常春藤属(ivy) (特别是常春藤(English Ivy) (Hedera Helix)),柴胡(Chinese thorowax) (Bupleurum chinensis),大麦,狭叶柴胡(Bupleurum Falcatum),山金车花(arnica) (蒙大拿山金车(Arnica Montana L)),迷迭香(rosemary) (Rosmarinus officinalis N),金盏花(marigold) (Calendula officinalis),鼠尾草(sage) (Salvia officinalis L),大豆,人参(ginseng) (Panax ginseng),银杏(ginko biloba),金丝桃(St.-John's-Wort) (Hypericum Perforatum),金雀花(butcher's-broom) (假叶树(Ruscus aculeatus L)),欧洲绣线菊(European meadowsweet) (旋果蚊子草(Filipendula ulmaria L)),大花贾尔瓦茶(big-flowered Jarva tea) (Orthosiphon Stamincus Benth),藻类(墨角藻(Fucus Vesiculosus)),桦树(birch) (欧洲桦(Betula alba)),绿茶,白茶(white tea),发酵茶,可拉果(cola nuts) (Cola Nipida),马栗树,竹,绿宝石(spadeleaf) (积雪草(Centella asiatica)),石南花(heather),墨角藻属植物(fucus),柳树,金缕梅(witch hazel),野山药(wild yam),鼠耳草属(mouse-ear),七叶树(escine),苍术(cangzhu),金黄洋甘菊(chrysanthellum indicum),Armeniacea属的植物,Atractylodis Platicodon,Sinnomenum,牵牛子(Pharbitidis),千斤拔属(Flemingia),薄荷科植物(Coleus) 如毛喉鞘蕊花(C.Forskohlii)、彩叶草(C.blumei)、毛萼鞘蕊花(C.esquirolii)、C.scutellaroides、黄鞘蕊花(C.xanthantus) 和彩叶草石竹(C.Barbatus),彩叶草石竹(Coleus barbatus) 的根,Ballote,Guioa,骨碎补属(Davallia),榄仁树属(Terminalia),玉蕊属(Barringtonia),山黄麻属(Trema),antiobia,伞树科(cecropia),刺阿干树(argania),山药科(dioscoreae) 如怀山药(Dioscorea opposita) 或墨西哥山药(Mexican),阿密茴(Ammi visnaga),积雪草(Centella asiatica) 和猪母草(Siegesbeckia),特别是豨签(Siegesbeckia orientalis),欧石楠科(Ericaceae),特别是覆盆子(bilberry) 提取物(Vaccinium angustifollium) 或熊果(Arctostaphylos uva ursi),芦荟,植物甾醇(例如,植物固醇),Manjistha(提取自茜草属(Rubia) 植物,特别是茜草(Rubia Cordifolia)),和Guggal(提取自没药属(Commiphora) 植物,特别是印度穆库尔没药(Commiphora Mukul)),可乐树提取物,甘菊(chamomile),红三叶草提取物(red clover extract),卡瓦胡椒(Piper methysticum),假马齿苋提取物(Bacopa monieri extract),海鞭,光果甘草(Glycyrrhiza glabra),桑树(mulberry),白千层属(melaleuca) (茶树),蘑菇提取物,极叉开拉瑞阿(Larrea divaricata),冬凌草(Rabdosis rubescens),小眼虫(euglena gracilis),Fibraurea recisa Hirudinea,丛林高粱(Chaparral Sorghum),向日葵提取物,依南木(Enantia chlorantha),丰花草属(Spermacoceae) 的Mitracarpe,布枯(Buchu barosma),指甲花(Lawsonia inermis L.),铁线蕨(Adiantum Capillus-Veneris L.),白屈菜

(*Chelidonium majus*), 丝瓜 (*Luffa cylindrical*), 日本柑橘 (Japanese Mandarin) (温州柑橘 (*Citrus reticulata* Blanco var. *unshiu*)), 绿花椰菜提取物 (broccoli extract), 野茶树 (*Camelia sinensis*), 白茅 (*Imperata cylindrical*), 黄花海罂粟 (*Glaucium Flavum*), 地中海柏木 (*Cupressus Sempervirens*), 多花黄精 (*Polygonatum multiflorum*), 雪胆 (*lovevly hemsleya*), 欧洲接骨木 (*Sambucus Nigra*), 棉豆 (*Phaseolus lunatus*), 百金花属 (*Centaurium*), 巨藻 (*Macrocystis Pyrifera*), 特纳草 (*Turnera Diffusa*), 知母 (*Anemarrhena asphodeloides*), 毛马齿苋 (*Portulaca pilosa*), 啤酒花 (*Humulus lupulus*), 阿拉比卡咖啡 (Coffee Arabica), 咖啡豆 (coffee berry), 黑莓 (black berry), 巴拉圭茶 (*Ilex Paraguariensis*); 等等。

[0282] 油类和脂质

[0283] 油相可以包含任意化妆品或皮肤病学油或其混合物。此种油类的实例包括,但不限于,脂族烃如液体石蜡,角鲨烯,角鲨烷,凡士林和地蜡;硅油诸如二甲硅油和环甲硅油;植物油,如鳄梨油,杏仁油,扁桃仁油,琉璃苣油,琉璃苣子油,山茶油,介花油,蓖麻油,椰子油,可可脂,玉米油,棉籽油,橄榄油,月见草油,亚麻子油,棕榈油,棕榈仁油,花生油,菜籽油,红花油,芝麻油,甜扁桃仁油,蔷薇果油,金盏草油,甘菊油,桉叶油,刺柏油 (*juniper oil*), 红花油,檀香木油,茶树油,葵花油,大豆油,小麦胚芽油;动物油,诸如,鲨鱼肝油,鳕鱼肝油,鲸油,牛油和牛脂;蜡,诸如蜂蜡,巴西棕榈蜡 (*carnauba palm wax*), 鲸腊和羊毛脂;脂肪酸,如月桂酸,肉豆蔻酸,棕榈酸,硬脂酸,油酸,山嵛酸; ω -3脂肪酸,诸如 α -亚麻酸,二十碳五烯酸,和二十二碳六烯酸; ω -6脂肪酸,诸如亚油酸和 γ -亚麻酸;脂族醇,诸如月桂醇,硬脂醇,鲸蜡醇和油醇;和脂族酯,诸如肉豆蔻酸异丙酯、异鲸蜡脂或十八酯,硬脂酸丁酯,月桂酸己酯,己二酸二异丙酯,或癸二酸二异丙酯;和/或它们的混合物。通常,所述油类是精炼的和/或氢化的。脂质包括单甘油酯、二甘油酯、三甘油酯、磷脂和神经酰胺。

[0284] 混悬剂

[0285] 本发明的组合物还可以包含混悬剂,优选以有效将水不溶性物质以分散形式混悬在所述组合物中或者用于改变所述组合物的粘度的浓度存在。所述浓度可以优选地为约0.1%-约10%、更优选约0.25%-约5.0%。可用于本文的混悬剂包括阴离子聚合物和非离子聚合物。可用于本文的是乙烯基聚合物,如CTFA名为卡波姆 (Carbomer) 的交联的丙烯酸聚合物、纤维素衍生物和改性的纤维素聚合物,如甲基纤维素,乙基纤维素,硝基纤维素,羧甲基纤维素钠,结晶纤维素,纤维素粉末,聚乙烯吡咯烷酮,聚乙烯醇,瓜尔胶,羟丙基瓜尔胶,阿拉伯树胶,半乳聚糖,卡罗布胶,果胶,琼脂,淀粉 (大米,玉米,马铃薯,小麦),藻类胶质 (藻类提取物),微生物学聚合物,如葡聚糖,琥珀酰葡聚糖 (*succinoglucan*), pulleran, 基于淀粉的聚合物如羧甲基淀粉,甲基羟丙基淀粉,基于海藻酸的聚合物如海藻酸钠、海藻酸丙二醇酯,丙烯酸酯聚合物如聚丙烯酸钠,聚丙烯酸乙酯,聚丙烯酰胺,聚乙烯亚胺,和无机水溶性物质如膨润土,硅酸镁铝,锂藻土 (*laponite*), 水辉石 (*hectonite*), 和无水硅酸。前文提及作为增稠剂的活性剂也可以作为混悬剂用于本发明。

[0286] 其他可选的混悬剂包括可以归类为酰基衍生物、长链氧化胺、长链酰基衍生物和它们的混合物的结晶混悬剂。这些优选的混悬剂包括脂肪酸的乙二醇酯、脂肪酸的烷醇酰胺、长链脂肪酸的长链酯 (例如,硬脂酸十八酯,鲸蜡醇棕榈酸酯等);长链烷醇酰胺的长链酯 (例如,二硬脂酸硬脂酰胺二乙醇胺,硬脂酸硬脂酰胺单乙醇胺);和甘油酯 (例如,二硬脂

酸甘油酯,三羟基硬脂精(trihydroxystearin),三山嵛精(tribehenin))。其他适当的混悬剂包括具有至少约16个碳原子的脂肪烷基结构部分的伯胺,其实例包括棕榈酰胺或十八胺,和具有两个各自具有至少约12个碳原子的脂肪烷基结构部分的仲胺,其实例包括二棕榈酰胺或二(氢化牛脂)胺。其他适当的混悬剂包括二(氢化牛脂)酞酸酰胺,和交联的马来酸酐-甲基乙烯醚共聚物。

[0287] 乳化剂

[0288] 乳化剂包括宽泛种类的非离子、阳离子、阴离子、两性离子和两性表面活性剂,诸如本领域已知的和下文讨论的那些。可用于本文的亲水性表面活性剂(阳离子、阴离子、两性离子、两性的)可以包含单种表面活性剂或适当的表面活性剂的任意组合。所选的确定的一种表面活性剂(或多种表面活性剂)将取决于组合物的pH和存在的其他组分。

[0289] 有用的非离子表面活性剂包括烯化氧与脂肪酸的缩合产物(即,脂肪酸的烯化氧酯)、烯化氧与2摩尔脂肪酸的缩合产物(即,脂肪酸的烯化氧二酯)、烯化氧与脂肪醇的缩合产物(即,脂肪醇的烯化氧醚)、烯化氧与脂肪酸和脂肪醇二者的缩合产物[即,其中聚烯化氧部分一端与脂肪酸酯化并且另一端用脂肪醇醚化(即,通过醚键连接)]。这些烯化氧来源的非离子表面活性剂的非限制性实例包括ceteth-6,ceteth-10,ceteth-12,鲸蜡硬脂醇聚醚-6,鲸蜡硬脂醇聚醚-10,鲸蜡硬脂醇聚醚-12,steareth-6,steareth-10,steareth-12,steareth-21,PEG-6硬脂酸酯,PEG-10硬脂酸酯,PEG-100硬脂酸酯,PEG-12硬脂酸酯,PEG-20硬脂酸甘油酯,PEG-80牛脂酸甘油酯,PEG-10硬脂酸甘油酯,PEG-30椰油酸甘油酯,PEG-80椰油酸甘油酯,PEG-200牛脂酸甘油酯,PEG-8二月桂酸酯,PEG-10二硬脂酸酯,和它们的混合物。其他有用的非离子表面活性剂包括多羟基脂肪酸酰胺表面活性剂。对应于上述结构的特别优选的表面活性剂是椰油烷基N-甲基葡萄糖苷酰胺。非离子表面活性剂中优选的是选自由下述组成的组的那些:steareth-21,鲸蜡硬脂醇聚醚-20,鲸蜡硬脂醇聚醚-12,sucrose cocotte,steareth-100,PEG-100硬脂酸酯,和它们的混合物。适合用于本发明的其他非离子表面活性剂包括糖酯和聚酯,烷氧基化糖酯和聚酯,C1-C30脂肪醇的C1-C30脂肪酸酯,C1-C30脂肪醇的C1-C30脂肪酸酯的烷氧基化衍生物,C1-C30脂肪醇的烷氧基化醚,C1-C30脂肪酸的聚甘油酯,多元醇的C1-C30酯,多元醇的C1-C30醚,烷基磷酸酯,聚氧烯烃脂肪醚磷酸酯,脂肪酸酰胺,酰基乳酸酯和它们的混合物。这些乳化剂的非限制性实例包括:聚乙二醇20脱水山梨醇单月桂酸酯(聚山梨酯20),聚乙二醇5大豆甾醇,Steareth-20,鲸蜡硬脂醇聚醚-20,PPG-2甲基葡萄糖醚二硬脂酸酯,Ceteth-10,聚山梨酯80,磷酸鲸蜡酯,鲸蜡基磷酸钾,二乙醇胺磷酸鲸蜡酯,聚山梨酯60,硬脂酸甘油酯,聚氧乙烯20脱水山梨醇三油酸酯(聚山梨酯85),脱水山梨醇单月桂酸酯,聚氧乙烯4月桂醚硬脂酸钠,聚甘油基-4异硬脂酸酯,月桂酸己酯,PPG-2甲基葡萄糖醚二硬脂酸酯,PEG-100硬脂酸酯,和它们的混合物。可用于本发明的另一组非离子表面活性剂是基于脱水山梨醇或山梨醇脂肪酸酯和蔗糖脂肪酸酯的混合物的脂肪酸酯掺和物,每个实例中的脂肪酸优选是C8-C24,更优选C10-C20。优选的脂肪酸酯乳化剂是脱水山梨醇或山梨醇C16-C20脂肪酸酯与蔗糖C10-C16脂肪酸酯的掺和物,特别是脱水山梨醇硬脂酸酯和蔗糖椰油酸酯的掺和物。这可以以商品名Arlatone 2121从ICI商购获得。

[0290] 本文还可以使用的是阳离子表面活性剂,尤其是二烷基季铵化合物。这些阳离子乳化剂的非限制性实例包括硬脂酰胺丙基PG-二甲基氯化铵磷酸酯,山嵛酰胺丙基PG二甲

基氯化铵,硬脂酰胺丙基乙基二甲基硫酸乙酯铵,硬脂酰胺丙基二甲基(乙酸肉豆蔻酯)氯化铵,硬脂酰胺丙基二甲基鲸蜡硬脂基甲苯磺酸铵,硬脂酰胺丙基二甲基氯化铵,硬脂酰胺丙基二甲基乳酸铵,和它们的混合物。特别优选的是山嵛酰胺丙基PG二甲基氯化铵。季铵盐阳离子表面活性剂的非限制性实例包括选自下述的那些:十六烷基氯化铵,十六烷基溴化铵,月桂基氯化铵,月桂基溴化铵,硬脂基氯化铵,硬脂基溴化铵,十六烷基二甲基氯化铵,十六烷基二甲基溴化铵,月桂基二甲基氯化铵,月桂基二甲基溴化铵,硬脂基二甲基氯化铵,硬脂基二甲基溴化铵,十六烷基三甲基氯化铵,十六烷基三甲基溴化铵,月桂基三甲基氯化铵、月桂基三甲基溴化铵、硬脂基三甲基氯化铵,硬脂基三甲基溴化铵,月桂基二甲基氯化铵,硬脂基二甲基十六烷基二牛油酸二甲基氯化铵,双十六烷基氯化铵,双十六烷基溴化铵,二月桂基氯化铵,二月桂基溴化铵,二硬脂基氯化铵,二硬脂基溴化铵,双十六烷基甲基氯化铵,双十六烷基甲基溴化铵,二月桂基甲基氯化铵,二月桂基甲基溴化铵,二硬脂基甲基氯化铵,二硬脂基甲基溴化铵,和它们的混合物。另外的季铵盐包括其中C12-C30烷基碳链来源于牛脂脂肪酸或来源于椰油基脂肪酸的那些。术语“牛脂”是指来源于牛脂脂肪酸(通常是氢化的牛脂脂肪酸)的烷基基团,其通常具有C16-C18范围内的烷基链混合物。术语“椰油基”是指来源于椰油基脂肪酸的烷基基团,其通常具有C12-C14范围内的烷基链混合物。来源于这些牛脂和椰子来源的季铵盐的实例包括二牛脂二甲基氯化铵,二牛脂二甲基甲基硫酸铵,二(氢化牛脂)二甲基氯化铵,二(氢化牛脂)二甲基乙酸铵,二牛脂二丙基磷酸铵,二牛脂二丙基硝酸铵,二(椰油烷基)二甲基氯化铵,二(椰油烷基)二甲基溴化铵,牛脂氯化铵,椰油基氯化铵,和它们的混合物。具有带有酯键的烷基基团的季铵化合物的一个实例是二牛脂基氧乙基二甲基氯化铵。更优选的阳离子表面活性剂是选自下述的那些:山嵛酰胺丙基PG二甲基氯化铵,二月桂基二甲基氯化铵,二硬脂基二甲基氯化铵,二肉豆蔻基二甲基氯化铵,二棕榈基二甲基氯化铵,二硬脂基二甲基氯化铵,硬脂酰胺丙基PG-二甲基氯化铵磷酸酯,硬脂酰胺丙基乙基二甲基硫酸乙酯铵,硬脂酰胺丙基二甲基(乙酸肉豆蔻酯)氯化铵,硬脂酰胺丙基二甲基鲸蜡硬脂基甲苯磺酸铵,硬脂酰胺丙基二甲基氯化铵,硬脂酰胺丙基二甲基乳酸铵,和它们的混合物。更优选的阳离子表面活性剂是选自下述的那些:山嵛酰胺丙基PG二甲基氯化铵,二月桂基二甲基氯化铵,二硬脂基二甲基氯化铵,二肉豆蔻基二甲基氯化铵,二棕榈基二甲基氯化铵,和它们的混合物。优选的阳离子表面活性剂和结构剂的组合是山嵛酰胺丙基PG二甲基氯化铵和/或山嵛醇,其中优选地优化比率以保持或增强物理和化学稳定性,特别是当所述组合包含离子和/或高极性溶剂时。

[0291] 宽泛种类的阴离子表面活性剂也可以用于本文。阴离子表面活性剂的非限制性实例包括烷基羧基乙基磺酸酯,以及烷基和烷基醚硫酸酯。用羧基乙基磺酸酯化并中和的脂肪酸的反应产物,即,烷基羧基乙基磺酸酯典型地具有式 $\text{RCOOCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{M}$,其中R是约10-约30个碳原子的烷基或烯基,M是水溶性阳离子如铵、钠、钾和三乙醇胺。例如,脂肪酸来源于椰子油或棕榈仁油。这些羧基乙基磺酸酯的非限制性实例包括选自下述的那些烷基羧基乙基磺酸酯:椰油基羧基乙基磺酸铵,椰油基羧基乙基磺酸钠,月桂酰羧基乙基磺酸钠,硬脂酰羧基乙基磺酸钠,和它们的混合物。还适合的是脂肪酸的盐,甲基牛磺酸的酰胺。所述烷基与烷基醚硫酸酯典型地具有各自的式 $\text{ROS0}_3\text{M}$ 和 $\text{RO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_x\text{SO}_3\text{M}$,其中R是约10-约30个碳原子的烷基或烯基,x是约1-约10,M是水溶性阳离子如铵、烷醇胺,如三乙醇胺,单价金属,如钠和钾,和多种价金属阳离子如镁和钙。优选地,在烷基与烷基醚硫酸酯的两种情形中,R具有约8-约18个

碳原子,更优选约10-约16个碳原子,甚至更优选约12-约14个碳原子。烷基醚硫酸酯典型地作为环氧乙烷和具有约8-约24个碳原子的一元醇的缩合产物制备。所述醇可以是合成的,或者它们可以来源于脂肪,例如,椰子油,棕榈仁油,牛脂。优选月桂醇和来源于椰子油或棕榈仁油的直链醇。所述醇与约0-约10,优选约2-约5,更优选约3摩尔比率的环氧乙烷反应,并且将得到的具有例如平均3摩尔环氧乙烷/摩尔醇的分子种类的混合物硫酸化并且中和。另一个适当种类的阴离子表面活性剂是通式R1-SO₃-M的有机硫酸反应产物的水溶性盐,其中R1选自包括具有约8-约24个、优选约10-约16个碳原子的直链或支链、饱和的脂烃基的组;M是前文所述的阳离子。其他阴离子合成表面活性剂包括命名为琥珀酰胺酸酯、具有约12-约24个碳原子的烯烴磺酸酯、和β-烷氧基烷基磺酸酯的类型。这些物质的实例是十二烷基硫酸钠和十二烷基硫酸铵。其他适于用于本发明的组合物的阴离子表面活性剂是琥珀酸酯,其实例包括N-十八基磺基丁二酸二钠;十二烷基磺基丁二酸二钠;十二烷基磺基丁二酸二铵;N-(1,2-二羧基乙基)-N-十八基磺基丁二酸四钠;磺基丁二酸钠的二戊酯;磺基丁二酸钠的二己酯;和磺基丁二酸钠的二辛酯。其他适当的阴离子表面活性剂包括具有约10-约24个碳原子的烯烴磺酸酯。除了真正的烯烴磺酸酯和一部分羟基-烷基磺酸酯之外,取决于反应条件、反应物比例、起始烯烴的性质和烯烴原料中的杂质以及在磺化过程期间的副反应,所述烯烴磺酸酯可以包含少量其他物质,诸如烯烴二磺酸酯。适合用于所述组合物的另一种类的阴离子表面活性剂是β-烷氧基烷基磺酸酯种类。可用于本文的其他阴离子物质是脂肪酸的皂类(即,碱金属盐,例如,钠或钾盐),其典型地具有约8-约24个碳原子,优选约10-约20个碳原子。用于制备皂的脂肪酸可以从天然来源获得,诸如,例如,植物或动物来源的甘油酯(例如,棕榈油、椰子油、大豆油、蓖麻油、牛脂、猪油等)。所述脂肪酸也可以是合成制备的。

[0292] 两性和两性离子表面活性剂也可用于本文。可以用在本发明的组合物中的两性和两性离子表面活性剂的实例是这样的表面活性剂:其被广泛描述为脂族仲胺和叔胺的衍生物,其中脂烃基可以是直链的或支链的,并且其中一个脂族取代基包含约8-约22个碳原子(优选C₈-C₁₈),并且一个包含阴离子水增溶基团,例如,羧基、磺酸根、硫酸根、磷酸根或膦酸根。实例为烷基亚氨基乙酸酯,和式RN[CH₂]_mCO₂M]₂和RNH(CH₂)_mCO₂M的亚胺基二链烷酸酯(iminodialkanoates)和氨基链烷酸酯(aminoalkanoates),其中m为1-4,R是C₈-C₂₂烷基或烯基,M是H、碱金属、碱土金属铵或烷醇铵(alkanolammonium)。优选的用于本发明的两性表面活性剂包括椰油酰两性乙酸酯(cocoamphoacetate),椰油酰两性二乙酸酯(cocoamphodiacetate),两性月桂乙酸酯(lauroamphoacetate),月桂基两性二乙酸酯(lauroamphodiacetate)和它们的混合物。还包括咪唑啉和铵衍生物。适当的两性表面活性剂的具体实例包括3-十二烷基-氨基丙酸钠,3-十二烷基氨基丙烷磺酸钠,N-烷基牛磺酸,诸如通过使十二烷基胺与羟乙基磺酸钠反应制备的那种;N-高级烷基天冬氨酸;和以商品名“Miranol”出售的产品。有用的两性物质的其他实例包括磷酸酯,诸如椰油酰胺丙基(coamidopropyl)PG-二甲基氯化铵磷酸酯(作为Monaquat PTC从Mona Corp.商购获得)。适合用于所述组合物的两性离子表面活性剂在本领域中是公知的,并且包括广泛描述为脂族季铵、磷鎓和铈化合物的衍生物的那些表面活性剂,其中脂烃基可以是直链的或支链的,并且其中一个脂族取代基包含约8-约18个碳原子,并且一个包含阴离子基团如羧基、磺酸根、硫酸根、磷酸根或膦酸根。优选两性离子,如甜菜碱。甜菜碱的实例包括高级烷基甜菜碱,诸

如椰油基二甲基羧甲基甜菜碱,月桂基二甲基羧甲基甜菜碱,月桂基二甲基 α -羧基乙基甜菜碱,鲸蜡基二甲基羧甲基甜菜碱,鲸蜡基二甲基甜菜碱(作为Lonzaine 16SP从Lonza Corp.获得),月桂基双-(2-羟乙基)羧甲基甜菜碱,硬脂基双-(2-羟丙基)羧甲基甜菜碱,油基二甲基 γ -羧丙基甜菜碱,月桂基双-(2-羟丙基) α -羧乙基甜菜碱,椰油基二甲基磺基丙基甜菜碱,硬脂基二甲基磺基丙基甜菜碱,月桂基二甲基磺基乙基甜菜碱,月桂基双-(2-羟乙基)磺基丙基甜菜碱,以及氨基甜菜碱和氨基磺基甜菜碱(其中 $\text{RCONH}(\text{CH}_2)_3$ 烷基连接到甜菜碱的氮原子上),油基甜菜碱(作为两性Velvetex OLB-50从Henkel获得),以及椰油酰胺丙基甜菜碱(作为Velvetex BK-35和BA-35从Henkel获得)。其他有用的两性和两性离子表面活性剂包括磺基甜菜碱和羟基磺基甜菜碱,诸如椰油酰胺丙基羟基磺基甜菜碱(作为Mirataine CBS从Rhône-Poulenc获得),和对应于式 $\text{RCON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{M}$ 的烷酰基肌氨酸酯,其中R是约10-约20个碳原子的烷基或烯基,M是水溶性阳离子如铵、钠、钾和三烷醇胺(例如,三乙醇胺),其优选的实例是月桂酰肌氨酸钠。

[0293] 增稠剂

[0294] 适合包含在本文所述的组合物中的增稠剂包括常用作局部应用的赋形剂或载体以增加制剂的粘度的那些试剂。增稠剂还可以用于提高制剂和产品的稳定性。

[0295] 更具体地,这样的实例包括,但不限于,丙烯酰胺共聚物,琼脂糖,支链淀粉,膨润土,藻酸钙,羧甲基纤维素钙,卡波姆,羧甲基壳多糖,纤维素胶,糊精,明胶,氢化牛脂,羟乙基-纤维素,羟丙基纤维素,羟丙基淀粉,藻酸镁,甲基纤维素,微晶纤维素,果胶,各种聚乙二醇,聚丙烯酸,聚甲基丙烯酸,聚乙烯醇,各种聚丙二醇,丙烯酸钠共聚物,角叉菜胶钠,黄原胶,和/或酵母 β -葡聚糖。

[0296] 更一般地,羧酸聚合物可用作增稠剂。羧酸聚合物是包含一个或多个来源于丙烯酸、取代的丙烯酸和这些丙烯酸与取代的丙烯酸的盐和酯的单体的交联的化合物,其中交联剂包含两个以上的碳-碳双键,并且来源于多元醇。可用于本文的商购羧酸聚合物的实例包括卡波姆,其是与蔗糖的烯丙基醚或五赤藓醇(pentaerythritol)交联的丙烯酸的均聚物。卡波姆可作为Carbopol®900系列从B.F.Goodrich获得(例如,Carbopol®954)。另外,其他适当的羧酸聚合物试剂包括C10-30丙烯酸烷基酯与一个或多个丙烯酸、甲基丙烯酸或它们的一个短链(即,C1-4醇)酯的单体的共聚物,其中交联剂是蔗糖的烯丙基醚或五赤藓醇(pentaerythritol)。这些共聚物已知为丙烯酸酯/C10-30丙烯酸烷基酯交联聚合物,并且作为Carbopol®1342, Carbopol®1382, Pemulen TR-1和Pemulen TR-2从B.F.Goodrich商购获得。可用于本文的优选的羧酸聚合物增稠剂的实例包括选自卡波姆、丙烯酸酯/C10-30丙烯酸烷基酯交联聚合物和它们的混合物的那些。

[0297] 并且,宽泛种类的多糖可作为增稠剂用于本文。多糖胶凝剂的非限制性的实例包括选自下述的那些:纤维素,羧甲基羟乙基纤维素,纤维素乙酸丙酸羧酸酯,羟乙基纤维素,羟乙基乙基纤维素,羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,甲基羟乙基纤维素,微晶纤维素,纤维素硫酸钠,和它们的混合物。还可用于本文的是烷基取代的纤维素。在这些聚合物中,纤维素聚合物的羟基基团被羟基烷基化(优选地被羟乙基化或羟丙基化)以形成羟基烷基化的纤维素,然后将其用C10-30直链或支链烷基基团通过醚键进一步修饰。典型地,这些聚合物是C10-30直链或支链醇与羟基烷基纤维素的醚。可用于本文的烷基基团的实例包括选自

下述的那些:硬脂基,异硬脂基,月桂基,肉豆蔻基,鲸蜡基,异鲸蜡基,椰油基(例如,来源于椰子油的醇的烷基基团),棕榈基,油基,亚油基,亚麻基,蓖麻油基,山嵛基,和它们的混合物。其中优选的烷基羟烷基纤维素醚是CTFA命名鲸蜡基羟乙基纤维素给出的物质,其是鲸蜡醇与羟乙基纤维素的醚。该物质以商品名 **Natrosol® CS Plus** 由Aqualon公司(Wilmington, Del.) 出售。另外的实例可见于国际化妆品成分词典和手册(The International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook),化妆品实验参考-化妆品成分指导(Cosmetic Bench Reference-Directory of Cosmetic Ingredients),由美国药典(United States Pharmacopeia (USP)) 和国家配方(National Formulary (NF)) 提供的书籍和本领域已知的关于化妆品和药物成分的其他参考文献。其他有用的多糖包括硬葡聚糖(scleroglucans),其是(1-3)连接的葡萄糖单元的直链,每三个单元具有一个(1-6)连接的葡萄糖,其商购的实例是来自Michel Mercier Products Inc. (Mountainside, N.J.) 的Clearogel™ CS11。

[0298] 可用于本文的其他增稠剂和胶凝剂包括主要来源于天然来源的物质。这些胶凝剂的非限制性实例包括洋槐胶,琼脂,藻胶,海藻酸,藻酸铵,支链淀粉,藻酸钙,角叉菜胶钙,肉毒碱,角叉菜胶,糊精,明胶,结冷胶,瓜尔胶,瓜尔羟丙基三甲基氯化铵,锂蒙脱石,透明质酸,水合硅石,羟丙基壳聚糖,羟丙基瓜尔,刺梧桐树胶,巨藻,槐豆胶,纳豆胶,藻酸钾,角叉菜胶钾,丙二醇藻酸酯,小核菌胶,羧甲基葡聚糖钠,硫酸葡聚糖,角叉菜胶钠,黄蓍胶,黄原胶,和/或它们的混合物。另外,本发明的组合物还可以任选地包含聚丙烯酰胺聚合物,特别是非离子聚丙烯酰胺聚合物,包括取代的分支或无分支的聚合物。这些聚丙烯酰胺聚合物中更优选的是CTFA命名聚丙烯酰胺和异链烷烃和月桂醇聚醚-7给出的非离子聚合物,它们可以商品名Sepigel 305从Seppic公司(Fairfield, N.J.) 获得。可用于本文的其他聚丙烯酰胺聚合物包括丙烯酰胺和取代的丙烯酰胺与丙烯酸和取代的丙烯酸的多嵌段共聚物。

[0299] 本发明优选的组合物包含选自下述的增稠剂:羧酸聚合物,交联的聚丙烯酸聚合物、聚丙烯酰胺聚合物和它们的混合物,更优选地选自羧酸聚合物、聚丙烯酰胺聚合物和它们的混合物。

[0300] 渗透增强剂

[0301] 渗透增强剂是通过暂时分别减少皮肤或粘膜的不渗透性而促进渗透剂通过皮肤或粘膜的吸收的物质。理想地,这些物质应该是药物惰性的、无毒的、非刺激性的、不引起变态反应的、与辛酰基肌肽相容、无嗅、无味、无色且不昂贵,并且具有良好的溶剂特性。所述增强剂应该不引起体液、电解质和其他内源性物质的显著丢失,并且皮肤或粘膜应该在去除其时在可接受的时间期间内重新获得其屏障特性。没有单一的渗透增强剂可以具有所有这些需要的特性。然而,多种增强剂表现出这些属性中的多种,并且它们已经得到记载(例如,如在Drug Development and Industrial Pharmacy 2000,26,1131-1140中综述的)或目前正在进行研究。

[0302] 抗组胺药

[0303] 抗组胺药,还称为组胺拮抗剂,是通过阻断组胺与组胺受体结合,或通过抑制组胺脱羧酶催化组氨酸转化为组胺的酶活性而抑制组胺的作用的物质或类似的物质。抗组胺药的实例是阿伐斯汀(acrivastine),氮卓斯汀(azelastine),溴苯那敏(brompheniramine),

布克力嗪 (buclicline), 溴苯海拉明 (bromodiphenhydramine), 卡比沙明 (carbinoxamine), 西替利嗪 (cetirizine), 氯丙嗪 (chlorpromazine), 赛克力嗪 (cyclizine), 氯苯那敏 (chlorpheniramine), 氯苯海拉明 (chlorodiphenhydramine), 西咪替丁 (cimetidine), 氯马斯汀 (clemastine), 赛庚啉 (cyproheptadine), 地氯雷他定 (desloratadine), 右溴苯那敏 (dextrom-pheniramine), 脱甲基氯苯那敏 (deschlorpheniramine), 右氯苯那敏 (dexchlorpheniramine), 茶苯海明 (dimenhydrinate), 二甲茛定 (dimetindene), 苯海拉明 (diphenhydramine), 多西拉敏 (doxylamine), 依巴斯汀 (ebastine), 恩布拉敏 (emramine), 法莫替丁 (famotidine), 非索非那定 (fexofenadine), 拉呋替丁 (lafutidine), 左西替利嗪 (levocetirizine), 氯雷他定 (loratadine), 美克洛嗪 (meclozine), 米氮平 (mirtazapine), 尼扎替丁 (nizatidine), 奥洛他定 (olopatadine), 奥芬那君 (orphenadrine), 苯茛胺 (phenindamine), 非尼拉敏 (pheniramine), 苯托沙敏 (phenyltoloxamine), 异丙嗪 (promethazine), 吡拉明 (pyrilamine), 喹硫平 (quetiapine), 雷尼替丁 (ranitidine), 罗沙替丁 (roxatidine), 卢帕他定 (rupatadine), 曲吡那敏 (tripelennamine), 和曲普利啉 (triprolidine)。

[0304] 对包含在所述组合物中的另外的物质的选择取决于与辛酰基肌肽 (或其一种或多种衍生物) 相关的禁忌 (例如, 稳定性, 增溶作用等) 而做出, 条件是需要所述组合物的增强的和/或另外的益处和特性 (例如, 抗痤疮, 抗微生物, 抗皱, 亮肤, 抗发红, 抗氧化剂, 皮肤保护剂, 防晒霜, 生发, 抗炎性, 润肤剂, 保湿性, 增强的皮肤渗透性等), 并且适合时, 随后考虑用于所述组合物的用途。

[0305] 当提及时, 本发明的组合物可以包含一种或多种另外的物质, 多种, 常规的或是不常规的, 其将为所述组合物的目的提供一些益处。更具体地, 与使用单独的辛酰基肌肽 (或其一种或多种衍生物) 相比, 辛酰基肌肽 (或其一种或多种衍生物) 与所选的另外的物质的组合可以导致增强的功效。所述增强的功效可以是加和性的 (单独的个体药剂的功效之和), 或者其可以是协同性的 (大于单独的个体药剂的功效之和)。当然, 决定包含另外的成分或物质并且选择一种具体的成分或物质取决于所述组合物和产品制剂的具体用途。

[0306] 例如, 使用一种或多种适当的抗皱物质 (例如, 视黄酸, 视黄醇, 转化生长因子 β -1, 选择的肽等) 将增加包含辛酰基肌肽 (或其一种或多种衍生物) 的组合物在局部施用后的临床功效 (例如, 减少皮肤皱纹); 使用一种或多种适当的润肤剂物质 (例如, 辛基十二烷醇等) 将增加包含辛酰基肌肽 (或其一种或多种衍生物) 的组合物在局部施用后的临床功效 (例如, 改善皮肤触摸感或知觉); 使用一种或多种适当的湿润剂物质 (例如, 甘油, 透明质酸等) 将增加包含辛酰基肌肽 (或其一种或多种衍生物) 的组合物在局部施用后的临床功效 (例如, 增加的皮肤湿润性); 使用一种或多种适当的用于辛酰基肌肽 (或其一种或多种衍生物) 的皮肤渗透增强剂物质 (例如, 丙二醇, 丁二醇, 乙醇, 油酸, 月桂酸, 棕榈酸, 棕榈酸异丙酯, DMSO, 十二烷基硫酸钠, **Azone®**等) 将增加包含辛酰基肌肽 (或其一种或多种衍生物) 的组合物在局部施用后的临床功效 (例如, 减少的皮肤皱纹); 使用一种或多种适当的抗炎物质 (例如, 没药醇, 甘草次酸, 亚油酸, 琉璃苣子油, 小麦胚芽油等) 将增加包含辛酰基肌肽 (或其一种或多种衍生物) 的组合物在局部施用后的临床功效 (例如, 减少的皮肤或粘膜的刺激性或发红); 使用一种或多种适当的局部麻醉物质 (例如, 利多卡因, 盐酸丙吗卡因等) 将增加包含辛酰基肌肽 (或其一种或多种衍生物) 的组合物在局部施用后的临床功效 (例

如,减少的局部疼痛);并且使用一种或多种适当的抗组胺物质(例如,苯海拉明等)将增加包含辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)的组合物在局部施用后的临床功效(例如,减少的局部瘙痒)。

[0307] 载体和赋形剂

[0308] 本发明的组合物还可以包含一种或多种对于施用模式(即,用于局部应用和/或用于皮下施用)可接受的载体和/或赋形剂。本领域技术人员能够常规选择适当的用于施用模式的载体和/或赋形剂。取决于用途和施用方式,本发明的组合物还可以包含可用于注射、植入、或皮下放置的载体和/或赋形剂。

[0309] 所述载体和/或赋形剂可以采取宽泛种类的形式。适当的载体和/或赋形剂的非限制性实例包括简单的溶液(基于水或油的),乳液,分散液,多相系统,半固体形式,固体形式(粉末,棒状物,贴片),皮肤护膜,纸巾,泡沫剂,和气雾剂。例如,乳液载体和/或赋形剂可以包括,但不限于,水包油,水包硅酮,油包水,硅酮包水,水包油包水,油包水包油,和硅酮包水包油乳液。

[0310] 取决于所需要的产品形式,优选的载体和/或赋形剂可以包含乳液,诸如水包油乳液(例如,水包硅酮)和油包水乳液(例如,硅酮包水乳液)。在一个实例中,水包油乳液是特别优选的。根据本发明的乳液可以包含水相和脂质或油。脂质和油可以来源于动物、植物或石油,并且可以是天然的或合成的(例如,人造的)。

[0311] 优选的乳液还可以包含湿润剂,诸如甘油。乳液还可以包含基于所述组合物的重量约0.1%-约25%、更优选约0.2%-约10%的乳化试剂(乳化剂)。乳化试剂可以是非离子的、阴离子的或阳离子的。例如,适当的乳化剂公开在McCutcheon's Detergents and Emulsifiers (McCutcheon's去污剂和乳化剂),North American Edition,第317-324页(1986)中。

[0312] 适当的乳液可具有宽泛范围的粘度,这取决于需要的产品形式。本发明的组合物可以采取可倾倒的液体、半固体至在环境条件下是高粘度系统(例如固体)的形式。

[0313] 任意组合物可以包含水性载体和/或赋形剂,其典型的以约20%-约99%、优选约60%-约90%的水平存在。所述水性载体和/或赋形剂可以包含水或水和有机溶剂(例如,醇,包括,但不限于,乙醇,甘油,丙二醇,丁二醇,其他二醇等)的混溶混合物,但是优选包含水,具有显著较低浓度的或没有有机溶剂,除了另外地作为其他必要或可选组分的少量成分偶然结合到所述组合物中。

[0314] 本发明的组合物,包括,但不限于,溶液,洗液,精华液和乳膏,可以包含可接受的润肤剂。所述组合物优选地包含约1%-约80%的润肤剂。用于本文时,“润肤剂”是指可用于防止或减轻干燥性以及用于保护皮肤的物质。已知宽泛种类的适当的润肤剂,并且可以用在本文中。除了上文提供的润肤剂的实例之外,Sagarin,Cosmetics,Science and Technology,第2版,Vol.1,第32-43页(1972)包含大量的适合作为润肤剂的物质的其他实例。优选的润肤剂是甘油。甘油优选地以约0.001%至约80%、更优选约0.01%-约25%、更优选约0.1%-约10%、甚至更优选约2%-约5%的量使用。

[0315] 根据本发明的洗液、精华液和乳膏通常包含载体和/或赋形剂和一种或多种润肤剂。洗液和乳膏典型地包含约1%-约50%、优选约1%-约20%的润肤剂;约50%-约90%、优选约60%-约80%的水;并且任选地,以足以提供另外的益处的量的另外的物质。由于更高

水平的润肤剂,更高水平的增稠剂和/或乳化系统的不同,乳膏通常比洗液和精华液更粘稠。

[0316] 本发明的软膏可以包含动物或植物油或半固体烃(如凡士林油)的简单基质;吸收水形成乳液的吸附性软膏基质;或水溶性载体,例如,水溶性溶液载体。软膏还可以包含增稠剂,诸如上文和Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 第2版, Vol.1, 第72-73页(1972)中所述的,和/或乳化剂。例如,软膏可以包含约2%-约10%的润肤剂;约0.1%-约2%的增稠剂以及一种或多种以足以提供另外的益处的另外的物质。

[0317] 本发明可用于清洁(“清洁剂”)的组合物可以用适当的载体配制,例如,如上文所述,并且优选地包含约1%-约30%、更优选约5%-约10%的可接受的表面活性剂。所述表面活性剂适当地选自阴离子、非离子、两性离子、兼性的和两性的表面活性剂,以及这些表面活性剂的混合物。所述表面活性剂是去污领域技术人员公知的。可用于本文的宽泛种类的表面活性剂的实例记载在上文和由Allured Publishing Corporation出版的McCutcheon's Detergents and Emulsifiers, North American Edition(1986)中。在其领域确定的水平上,所述清洁组合物可以任选地包含其他常规用于清洁组合物中的物质。

[0318] 用于本文时,术语“粉底霜”是指液体、半液体、半固体或固体皮肤化妆品,其包括,但不限于,洗液,乳膏,凝胶,糊剂,饼剂等。典型地,粉底霜用在大面积的皮肤上,诸如在脸上,以提供特别的面貌。粉底霜典型地用来提供颜色化妆品(诸如胭脂、腮红、粉等)的粘附基质,并且倾向于掩饰皮肤缺陷并赋予皮肤光滑平整的外观。本发明的粉底霜包括皮肤病学可接受的载体,并且可以包含常规成分,如油、着色剂、色素、润肤剂、香料,蜡,稳定剂等。

[0319] 本发明的组合物还可以包含可对于注射到皮肤和/或在皮肤下可接受的液体(如果所述组合物要用于注射)。任意适当的可接受的液体在本领域中是已知的,或者可以以其他的方式使用。

[0320] 组合物制剂

[0321] 本发明的组合物通常通过诸如本领域已知的制备适于局部应用的组合物的常规方法制备。此类方法可以典型地以一个或多个步骤进行,具有或不具有加热、冷却等。

[0322] 另外,本发明的组合物还可以通过诸如本领域已知用于制备适于注射的组合物的常规方法制备。

[0323] 用于本文时,“制剂”是按照特定流程制备的混合物。

[0324] 根据本发明的组合物的物理形式不重要。它们可以是任何盖伦派医学形式(galenic form),诸如气雾剂、乳膏、洗液、奶液或乳膏油膏、凝胶、乳液、分散液、溶液、混悬液、清洁剂、粉底霜、无水制剂(棒状物,特别是唇膏,身体油和沐浴油)、淋浴和沐浴露、香波和头皮治疗洗液、用于皮肤或头发护理的乳膏或洗液、用于皮肤或头发护理的凝胶或溶液、用于护理生殖器(例如,外阴、阴道、阴茎、阴囊)的乳膏或洗液、用于护理生殖器的凝胶或溶液、卸妆洗液或乳膏、防晒洗液、奶液、人造晒黑洗液;剃须前、剃须或剃须后乳膏、泡沫剂、凝胶或洗液;化妆、唇膏、睫毛膏或指甲油;皮肤精华素、精华液;添加剂或吸附物质、皮肤保护膜;纸巾(tissue);水合贴片、透皮贴片、离子电渗贴片、微针贴片;粉剂;用于身体和沐浴的润肤剂洗液、喷雾剂、油,粉底色调基质,润发油,胶体,粉饼或固体混悬液,眉笔,喷雾或brossable制剂,腮红,胭脂,眼线笔,唇线笔,润唇膏,面粉或爽身粉,摩丝或发胶,指甲调理剂,唇膏,皮肤调理剂,肛门直肠乳膏剂,卫生乳膏,保湿剂,头发喷雾剂,护发素,肥皂,身体

去角质剂,收敛剂,脱毛药和永久卷发液,抗头皮屑制剂,抗脱发制剂,抑汗和止汗制剂,鼻喷剂;等等。

[0325] 这些组合物还可以以唇膏的形式存在,所述唇膏旨在用于对嘴唇涂色或保护嘴唇免于干裂,或是用于眼睛的化妆产品或是用于面部的色调或色调基质。根据本发明的组合物包括化妆品、个人护理产品、女性产品、男性产品、卫生产品和皮肤病学或药物制剂。

[0326] 当存在影响细胞外基质的动物皮肤的伤口或缺陷或紊乱时,本发明的组合物还可以使用到动物皮肤上。

[0327] 根据本发明的组合物可以以溶液、分散液、乳液、糊剂或粉剂的形式制备,单独的或作为预混合物或单独地在赋形剂(vehicles)中或作为预混合物在载体中,诸如大胶囊、微胶囊或纳米胶囊,大球体、微球体或纳米球体、脂质体、油质体、立方晶(cubosomes);大颗粒、微粒或纳米颗粒;或大孔海绵、微孔海绵或纳米海绵;或大胶囊、微胶囊和纳米胶囊;或大球体、微球体或纳米球体;微乳液或纳米乳液;或吸附在针头上;或吸附在微针头上或微针头阵列上;或吸附在有机聚合物粉末、滑石、膨润土或其他无机或有机支持物上。

[0328] 此外,根据本发明的组合物可以以任意形式使用,无论怎样,以结合或掺和在或吸收在下述中或吸附在下述上的形式:大颗粒、微粒和纳米颗粒;或大孔海绵、微孔海绵或纳米海绵;或大胶囊、微胶囊和纳米胶囊;或大球体、微球体或纳米球体;或吸附在(例如,通过包衣)微针头片或阵列上(如Ameri M.等.,Pharm Res 2010,27:303-313所述);用于处理纺织品、天然或合成的纤维、毛织品,和可以用于旨在与皮肤接触的日用或夜用衣物或内衣的任何材料、手帕或布料,以通过该皮肤/纺织品接触发挥它们的作用,并且允许持续的局部递送。

[0329] 根据本发明的组合物还可以以装置(例如,医学装置、药物与医学装置的组合)的形式制备或使用。优选的装置包括,但不限于,用于克服生物学屏障的装置,如超声波装置(即,超声促渗,超声穿孔(sonoporation),声学消融),电子装置(离子电渗疗法,电穿孔),高压装置(即,液体注射,粉剂注射),微针头(即,固体,中空,可降解的,涂层的),热和光学装置(即,光,红外线,激光,射频),其他减弱皮肤屏障的物理装置(即,等离子体装置,微创皮肤磨削,皮肤磨削,抽吸装置,大针头装置等),通过化学方式减弱皮肤屏障的装置(即,化学剥落装置,皮肤腐蚀(例如,使用NaOH)装置),和/或它们的任意组合或组合装置。用于克服生物学屏障的方法和装置的一些实例已经记述在Advanced Drug Delivery Reviews 2013,65,100-103(结合在本文中作为参考文献)中。

[0330] 另外,根据本发明的组合物可以以旨在放置在皮肤或粘膜组织中或放置在皮肤或粘膜组织下(例如,通过注射、植入、或皮下放置)的任意形式而使用。

[0331] 治疗方法

[0332] 本发明涉及用作化妆品、个人护理或医药产品的组合物。

[0333] 根据本发明的组合物可以局部应用到脸、颈部、领口、胸部(décolleté)、头皮、手部、手掌、手臂、腿部、脚部、脚底、胸部、乳房、背部、腹部、臀部、外阴或阴茎和阴囊、肛门的任意区域和/或人体的任意其他皮肤区域上。

[0334] 此外,根据本发明的组合物还可以局部或局限地应用到下述的任意区域上:眼睛、嘴部、鼻子;乳头、外阴、阴道和阴道口;或阴茎和阴囊;直肠,和/或人体的任意其他粘膜区域。

[0335] 此外,根据本发明的组合物还可以局部或局限地应用到人体的其他表面,包括头发和指甲,或者任意伤口、瘢痕或受萎缩或其他与细胞外基质组分的变化相关的病况、紊乱和疾病影响的皮肤和粘膜表面区域。

[0336] 另外,根据本发明的组合物还可以通过注射、植入或皮下放置而应用。

[0337] 例如,本文所述的组合物可以使用注射器、微插管、贴片、离子电渗贴片、微针头和/或微针头阵列或贴片使用。另外,所述组合物还可以联合(即,在之前、之后或同时)使用其他改变皮肤渗透特征的皮肤装置(诸如,例如,激光,光,红外线,射频,超声,电穿孔,超声促渗,热,等离子体,和/或高压装置,和/或它们的任意组合(包括组合装置))而应用。也可以使用任意其他常用的给药方式。

[0338] 另外根据本发明的组合物还可以用在动物中。

[0339] 在一个实例中,本发明涉及改善皮肤的一般状态的化妆治疗方法,所述方法包括向皮肤局部施用有效量的上文定义的组合物。更具体地,这些方法可以用于预防和/或治疗内在或外在皮肤衰老体征;预防和/或治疗皮肤松弛和/或改善皮肤的肤色和/或紧致性和/或弹性;预防和/或治疗皮肤萎缩和/或改善真皮和表皮的密度;给予或恢复真皮和表皮的体积;预防和/或治疗皮肤脱水;预防和/或治疗皮肤粗糙;预防和/或治疗蜂窝组织,预防和/或治疗萎缩纹,减少皮下组织内脂肪组织的扩展和/或防止其发展;亮肤和/或美白皮肤;预防和/或治疗皮肤内分子的糖化;和/或预防和/或治疗由于氧化作用导致的皮肤降解。

[0340] 本发明还提供改善萎缩组织的一般状态的方法,所述方法包括向所述组织局部应用有效量的上文定义的组合物。更具体地,所述方法可以用于恢复受损的皮肤;恢复美容和皮肤病学程序后的皮肤;预防和/或治疗女性生殖器的萎缩,预防和/或治疗外阴阴道萎缩;预防和/或治疗与绝经相关的皮肤病况和紊乱;预防和/或治疗女性与减少的雌激素水平相关的皮肤病况和紊乱;预防和/或治疗外阴痛;预防和/或治疗外阴硬化性苔癣;预防和/或治疗外阴皮肤病;预防和/或治疗女性生殖器的内在和外在衰老体征;和/或预防和/或治疗男性生殖器的内在和外在衰老体征。

[0341] 在受影响的人皮肤或人组织(例如,外阴和/或阴道)上局部应用根据本发明的组合物后数小时至数天可以观察到一些益处(例如,保湿性,舒缓性,镇静性,紧致性,平滑感等)。然而,通常需要至少30天才能观察到益处(例如,抗衰老,皱纹减少,亮肤,抗发红,改善萎缩,伤口愈合等)。由此,所述组合物应该每天至少一次至两次应用到受影响的人皮肤或人组织上。

[0342] 本发明的任意组合物的有效剂量(例如,治疗性、美容性、药物和/或医学有效剂量)的确定在本领域技术人员的常规水平之内。

[0343] 试剂盒和剂型

[0344] 按照本发明,可以提议具有一些区室或试剂盒(具有一个或多个容器)的产品或装置来应用本发明的组合物。通过非限制性实例的方式,第一区室或容器具有包含辛酰基肌肽、所选的三肽和/或四肽(或其一种或多种衍生物)的组合物,并且一种或多种另外的物质(例如,一种或多种生物学活性成分和/或一种或多种无活性成分,如赋形剂和/或载体)在第二区室或容器中,在该情形中,包含在所述第一和第二区室中的组合物被认为是用于在时间上同时、分开或逐步应用的组合组合物,特别是在上文定义的任一种治疗中。备选地,

根据本发明的试剂盒可以在分开的区室或容器中包含所述组合物的组分,或者特定的组分可以在同一区室或容器中,而另一些组分在分开的区室或容器中。此类试剂盒还优选地包括使用说明书。

[0345] 本文所述的任意组合物可以以单位剂型提供,用于施用的便利和剂量的均一性。单位剂型用在本文中是指适合作为用于待治疗的哺乳动物受试者的单位剂量的物理分离的单位;每个单位包含预定量的与需要的化妆品和/或药物载体缔合的辛酰基肌肽(和一种或多种另外的活性成分),所述预定量被计算产生所需要的美容、个人护理或治疗作用。关于本发明的单位剂型的说明由下述确定并且直接取决于下述:(a)所述组合物特有的特征和要获得的特定的维持、治疗或预防效果,和(b)在配制用于治疗个体的辛酰基肌肽(和一种或多种另外的活性成分)的领域中固有的限制。

[0346] 单位剂型是多种形式中的任一种,包括,例如,但不限于,溶液,任意半固体形式,胶囊,袋,片剂,在气雾剂上的单一泵或小瓶。单位剂量组合物中的活性成分的量是有效量,并且随所涉及的具体治疗而变化。

[0347] 本领域技术人员应该理解,有时需要根据患者的年龄和病况进行常规变化。剂量还将取决于施用途径。

实施例

[0348] 下文将描述化学合成根据本发明的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG以及适当的组合物及其制剂的方法的实例。这些组合物及其制剂是代表性的,但是不是限制性本发明的范围。

[0349] 本文记载的实施例旨在举例说明实施本发明的各个方面,不意欲以任何方式限制本发明。除非另外指明,应该理解,本发明的组合物中的成分的浓度是基于所述组合物的总重量的重量百分数(w%)。所有的测量都在25℃(摄氏度)进行,除非另外指明。

[0350] 下述实施例描述并证明本发明范围内的各个方面。所述实施例仅以举例说明的目的提供,不应该认为是限制本发明。另外,出于举例说明的目的,将描述一些组合物及其用于局部给药的用途。

[0351] 实施例1:合成肽辛酰基肌肽的实施例

[0352] 可以按照肽化学中的标准方法使用固相合成或液相合成来制备二肽辛酰基肌肽。作为一个实例,一种通过固相合成来合成和纯化以其乙酸盐形式存在的辛酰基肌肽(辛酰基- β -Ala-His-OH)的方法示例在图1中。

[0353] 所合成的辛酰基肌肽可以用标准方法(例如,结晶(如在本实施例中所示)、薄层层析、柱层析、制备级HPLC、液-液萃取等)纯化。其身份可以通过ESI-MS确定,并且其纯度可以通过HPLC确定。也可以使用本领域已知的其他用于肽或脂氨基酸-肽的分析方法来确定身份和纯度。

[0354] 实施例2:合成棕榈酰-GHK的实施例

[0355] 三肽棕榈酰-GHK可以按照肽化学中的标准方法用固相合成或液相合成来制备。作为一个实例,一种通过固相合成来合成和纯化以其乙酸盐形式存在的棕榈酰-GHK(棕榈酰-Gly-His-Lys-OH)的方法示例在图2中。

[0356] 所合成的棕榈酰-GHK可以用标准方法(例如,结晶(如在本实施例中所示)、薄层层

析、柱层析、制备级HPLC、液-液萃取等)纯化。其身份可以通过ESI-MS确定,并且其纯度可以通过HPLC确定。也可以使用本领域已知的其他用于肽或脂氨基酸-肽的分析方法来确定身份和纯度。

[0357] 实施例3:合成肽GEKG的实施例

[0358] 肽GEKG (NH₂-Gly-Glu-Lys-Gly-OH) (SEQ ID NO:1) 可以按照肽化学中的标准方法用本领域已知的固相合成或液相合成来制备。(参见,例如,Merrifield, J.AM.CHEM.SOC.85:2149-54 (1963) (通过引用结合在本文中))。

[0359] 所合成的GEKG可以用标准方法(例如,结晶(如在本实施例中所示)、薄层层析、柱层析、制备级HPLC、液-液萃取等)纯化。其身份可以通过ESI-MS确定,并且其纯度可以通过HPLC确定。也可以使用本领域已知的其他用于肽或脂氨基酸-肽的分析方法来确定身份和纯度。

[0360] 实施例4:制备组合物

[0361] 该实施例举例说明按照本发明制备一系列适合局部应用的组合物。这些组合物可以在适于局部应用的载体中包含单独的辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物);辛酰基肌肽和GEKG(或其一种或多种衍生物)二者的组合;辛酰基肌肽和棕榈酰-GHK(或其一种或多种衍生物)二者的组合;和/或辛酰基肌肽、GEKG和棕榈酰-GHK(或其一种或多种衍生物)的组合。另外,任意所述组合物还可以包含一种或多种另外的物质和/或一种或多种适合局部应用的可接受的载体和/或赋形剂。

[0362] 肽辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK、GEKG(及其衍生物)可以分别按照实施例1、2和3所述的方法合成。备选地,它们可以通过本领域已知的不同的合成和纯化方法获得。辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK、GEKG(或其衍生物)还可以由任意肽制造商或供应商获得;以固体形式(即,作为高纯度的盐;例如,大于75%,理想地大于90%,更理想地大于95%),或者已经溶解在简单可接受的适于局部应用的溶剂、赋形剂和/或载体(例如,水,甘油,丙二醇,丁二醇,己二醇,低分子量PEG,如PEG-400,和/或它们的任意混合物;具有或不具有适当的辅助溶解并稳定所述肽的表面活性剂;和/或具有或不具有抗微生物防腐剂;和/或具有或不具有化学稳定剂,包括抗氧化剂或铁螯合剂)中。

[0363] 优选地,辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)以占所述组合物总重量0.0001%-10%、更优选0.001%-5%、甚至更优选0.005%-1%的比例存在在组合物中,这取决于所述组合物的用途和所追求的效力作用的强弱。因此,一种优选的组合物在适于局部应用的载体中包含0.005%-1%的比例的辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)。

[0364] 根据本发明的组合物可以通过在所述组合物的制备过程的任意阶段加入固体形式的或溶解在适于局部应用的适当的溶剂、赋形剂或载体中的辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)而制备。然而,典型地,辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)作为水相的一部分在组合物的制备过程期间加入。例如,在水包油型组合物、水凝胶和水性体系的情形中,辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)可以作为最后的步骤通过将事先溶解或掺入在溶剂、赋形剂和/或载体系统中的辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)在较低的温度(例如,典型地低于60℃;并且理想地为约20°-40℃)混合或均化(例如,使用混合器或均化器)到组合物体积中而加入到之前制备的组合物体积中。

[0365] 例如,适于局部应用并且能够溶解或掺入辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)的

溶剂、赋形剂和/或载体系统可以包括下述成分中的一种或多种：水，甘油，丙二醇(propylene glycol)，丙二醇(propanediol)，丁二醇，己二醇，低分子量PEG如PEG-400，环糊精，乙醇，和/或它们的任意混合物。另外，该溶剂或载体系统还可以包含适当的表面活性剂(例如，吐温20，吐温80等)，以辅助溶解和稳定所述肽，和/或包含抗微生物防腐剂，以辅助防止微生物生长和污染，和/或包含抗氧化剂或铁螯合剂(例如，EDTA等)作为化学稳定剂。水、甘油、丙二醇(propylene glycol)、丙二醇(propanediol)、丁二醇、环糊精和/或它们的任意组合是优选的成分。

[0366] 在大部分情形中，所述另外的成分包括化妆品、皮肤病学或药物可接受的载体(其是单独的或与其他另外的成分组合)。另外的成分的量可以为所述组合物的约90%-约99.9999%、优选约95%-约99.999%、更优选约99%-约99.999%。简言之，另外的成分在本发明的组合物中的百分数取决于在给定的组合物中存在的辛酰基肌肽、棕榈酰GHK和/或GEKG的百分数(即，所述另外的成分组成所述组合物的余量)。如果使用载体(单独的，诸如水，或复合的共溶剂)，它们可以组成所述组合物的整个余量。

[0367] 当制备组合肽辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)与其他肽(包括，但不限于，肽棕榈酰-GHK(或其一种或多种衍生物)和/或肽GEKG(或其一种或多种衍生物))的组合物时，那些肽可以以其固体形式或溶解在适于局部应用的适当的溶剂、赋形剂和/或载体中在该组合物制备过程的任意阶段加入。通常，所述肽可以作为水相的一部分在该组合物制备过程期间加入。例如，在水包油型组合物、水凝胶和水性体系的情形中，所述肽可以作为最后的步骤通过将事先掺入到适于局部应用的溶剂、赋形剂和/或载体中的肽在较低的温度(例如，典型地低于60℃；并且理想地约20°-40℃)混合到组合物体积中而加入到之前制备的组合物体积中。例如，适于将所述肽掺入到组合物中的溶剂、赋形剂和/或载体可以包括下述成分中的一种或多种：水，甘油，丙二醇(propylene glycol)，丙二醇(propanediol)，丁二醇，己二醇，低分子量PEG如PEG-400，环糊精，乙醇，和/或它们的任意混合物。另外，该溶剂、赋形剂和/或载体还可以包含适当的表面活性剂(例如，吐温20，吐温80等)，以辅助溶解和稳定所述肽，和/或包含抗微生物防腐剂，以辅助防止微生物生长和污染，和/或包含抗氧化剂或铁螯合剂(例如，EDTA等)作为化学稳定剂。水、甘油、丙二醇(propylene glycol)、丙二醇(propanediol)、丁二醇、环糊精和/或它们的任意组合是优选的成分。

[0368] 然而，当制备组合水不溶的或水难溶的肽的组合物时，或者如果所述肽不能如上文所述用本领域技术人员已知的适当的溶剂、赋形剂和/或载体溶解，所述肽可以作为油相的一部分在所述组合物的制备法过程期间加入。由此，所述肽可以以其固体形式加入到油相中，或者溶解在适于局部应用并且能够溶解或掺入所述肽的适当的溶剂或载体系统(例如，油)中而加入到油相中。

[0369] 备选地，例如，不是在水包油组合物的制备过程结束时，辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)可以已经在该过程的前期步骤中加入。由此，辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)可以在制备组合物的水相时加入；以其固体形式，或者溶解在适于辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)的溶剂或载体系统中而加入。

[0370] 当组合辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)与棕榈酰-GHK(或其一种或多种衍生物)和GEKG(或其一种或多种衍生物)时，辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)：棕榈酰-GHK(或其一种或多种衍生物)：GEKG(或其一种或多种衍生物)的最佳重量比率是4份辛酰基肌

肽(或其一种或多种衍生物):1份棕榈酰-GHK(或其一种或多种衍生物):5份GEKG(或其一种或多种衍生物)(份是指重量份),如在关于透明质酸形成的体外研究过程中所发现的(见下文的实施例5)。因此,一种优选的组合物包含重量比率为4:1:5的辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)、棕榈酰-GHK(或其一种或多种衍生物)和GEKG(或其一种或多种衍生物);而辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)以0.001%-1%的比例存在在所述组合物中的对于局部应用可接受的载体或赋形剂中。

[0371] 按照本发明,下文举例说明包含0.01%、0.013%、0.02%或0.1%的重量比率为4:1:5的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG(或其一种或多种衍生物)的组合物适于局部应用的组合物。

[0372] 此外,也是按照本发明,下文还举例说明包含0.01%、0.1%、0.25%、0.5%、1%或5%的辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)的适于局部应用的组合物。

[0373] 本文提供了关于制备所述示例性组合物的信息。然而,本领域技术人员应该理解任意其他适合的方法也可以用来制备根据本发明的组合物。

[0374] 测试按下文所述得到的组合物在加速条件下(40℃-50℃)的物理化学稳定性(包括,但不限于,颜色、气味、粘度、pH和/或外观改变),持续多至三至六个月。在该期间,所述组合物是稳定的;这意味着,颜色、气味、粘度、pH和外观没有发生改变,或者仅在有限的且可接受的程度上(距基线±10%)改变。如果指示,对组合物中药物活性剂(例如,OTC药物活性剂,如防晒活性剂,氢醌,视黄酸,痤疮药物活性剂,酒渣鼻药物活性剂等)的化学稳定性的测试另外通过可接受的分析方法(例如,通过HPLC等)实现。

[0375] 本文提供的组合物的局部耐受性(刺激性和变态反应性接触性皮炎可能性)通过利用在关于一些组合物的应用测试过程中在人背部上刺激进行斑片测试(重复的损害斑片测试)而确定。这些测试揭示,这些组合物具有可接受的局部耐受性。这意味着,旨在用于化妆、女性、个人护理或卫生用途的所述组合物不是接触性刺激物也不是接触性变应原。旨在用于药物用途(即,药物)的组合物具有可忽略不计至最小的在人中诱导刺激性和变态反应性接触性皮炎的可能性。因此,由于证明它们是稳定的并且具有可接受的局部耐受性,这些组合物适于局部应用。

[0376] 所述组合物可以填装到适当的包装(容器)中,诸如,例如,管,泵,真空泵,罐,瓶,钢笔,气雾剂容器或其他容器中,这取决于用途和给药。所述组合物通常在这些容器中商品化。

[0377] 组合物A1:包含0.1%辛酰基肌肽的精华液的实施例

[0378] 按上文所述制备包含0.1%的辛酰基肌肽并且包含高水平透明质酸的精华液,并且以优势逐渐下降的次序包含下述其他组分:水,透明质酸钠,柠檬酸,苯氧乙醇,对羟基苯甲酸甲酯钠,对羟基苯甲酸丁酯钠,对羟基苯甲酸丙酯钠和氯化钠。

[0379] 组合物A2:包含0.25%的辛酰基肌肽的精华液的实施例

[0380] 按上文所述制备包含0.25%的辛酰基肌肽并且包含高水平透明质酸的精华液,并且以优势逐渐下降的次序包含下述其他组分:水,透明质酸钠,柠檬酸,苯氧乙醇,对羟基苯甲酸甲酯钠,对羟基苯甲酸丁酯钠,对羟基苯甲酸丙酯钠和氯化钠。

[0381] 组合物A3:包含0.5%的辛酰基肌肽的精华液的实施例

[0382] 按上文所述制备包含0.5%的辛酰基肌肽并且包含高水平透明质酸的精华液,并

且以优势逐渐下降的次序包含下述其他组分:水,透明质酸钠,柠檬酸,苯氧乙醇,对羟基苯甲酸甲酯钠,对羟基苯甲酸丁酯钠,对羟基苯甲酸丙酯钠和氯化钠。

[0383] 组合物A4:包含1%的辛酰基肌肽的精华液的实施例

[0384] 按上文所述制备包含1%的辛酰基肌肽并且包含高水平透明质酸的精华液,并且以优势逐渐下降的次序包含下述其他组分:水,透明质酸钠,柠檬酸,苯氧乙醇,对羟基苯甲酸甲酯钠,对羟基苯甲酸丁酯钠,对羟基苯甲酸丙酯钠和氯化钠。

[0385] 组合物A5:包含5%的辛酰基肌肽的精华液的实施例

[0386] 按上文所述制备包含5%的辛酰基肌肽并且包含高水平透明质酸的精华液,并且以优势逐渐下降的次序包含下述其他组分:水,透明质酸钠,柠檬酸,苯氧乙醇,对羟基苯甲酸甲酯钠,对羟基苯甲酸丁酯钠,对羟基苯甲酸丙酯钠和氯化钠。

[0387] 组合物B1:包含0.01%的辛酰基肌肽的水包油乳膏的实施例

[0388] 按上文所述制备包含0.01%辛酰基肌肽、不含对羟基苯甲酸酯和三乙醇胺的水包油乳膏,并且以优势逐渐下降的次序包含下述其他组分:水,辛基十二烷醇,油酸癸酯,硬脂酸甘油酯,丙二醇,甘油,硬脂酸,小麦(*Triticum vulgare*) (wheat) 胚芽油,鲸蜡硬脂醇聚醚-20,鲸蜡醇,琉璃苣(*Borago officinalis*) (琉璃苣) 子油,二甲硅油,小麦(*Triticum vulgare*) (wheat) 种子提取物,肉豆蔻醇聚醚-3肉豆蔻酸酯,鲸蜡硬脂醇聚醚-12,醋酸生育酚,生育酚,鲸蜡硬脂醇,鲸蜡醇棕榈酸酯,卡波姆,EDTA二钠,氢氧化钠,苯氧乙醇,乙基己基甘油,己二醇和辛二醇(caprylyl glycol)。

[0389] 组合物B2:包含0.1%的辛酰基肌肽的水包油乳膏的实施例

[0390] 按上文所述制备包含0.1%辛酰基肌肽、不含对羟基苯甲酸酯和三乙醇胺的水包油乳膏,并且以优势逐渐下降的次序包含下述其他组分:水,辛基十二烷醇,油酸癸酯,硬脂酸甘油酯,丙二醇,甘油,硬脂酸,小麦(*Triticum vulgare*) (wheat) 胚芽油,鲸蜡硬脂醇聚醚-20,鲸蜡醇,琉璃苣(*Borago officinalis*) (琉璃苣) 子油,二甲硅油,小麦(*Triticum vulgare*) (wheat) 种子提取物,肉豆蔻醇聚醚-3肉豆蔻酸酯,鲸蜡硬脂醇聚醚-12,醋酸生育酚,生育酚,鲸蜡硬脂醇,鲸蜡醇棕榈酸酯,卡波姆,EDTA二钠,氢氧化钠,苯氧乙醇,乙基己基甘油,己二醇和辛二醇。

[0391] 组合物B3:包含0.5%的辛酰基肌肽的水包油乳膏的实施例

[0392] 按上文所述制备包含0.5%辛酰基肌肽、不含对羟基苯甲酸酯和三乙醇胺的水包油乳膏,并且以优势逐渐下降的次序包含下述其他组分:水,辛基十二烷醇,油酸癸酯,硬脂酸甘油酯,丙二醇,甘油,硬脂酸,小麦(*Triticum vulgare*) (wheat) 胚芽油,鲸蜡硬脂醇聚醚-20,鲸蜡醇,琉璃苣(*Borago officinalis*) (琉璃苣) 子油,二甲硅油,小麦(*Triticum vulgare*) (wheat) 种子提取物,肉豆蔻醇聚醚-3肉豆蔻酸酯,鲸蜡硬脂醇聚醚-12,醋酸生育酚,生育酚,鲸蜡硬脂醇,鲸蜡醇棕榈酸酯,卡波姆,EDTA二钠,氢氧化钠,苯氧乙醇,乙基己基甘油,己二醇和辛二醇。

[0393] 组合物B4:包含1%的辛酰基肌肽的水包油乳膏的实施例

[0394] 按上文所述制备包含1%辛酰基肌肽、不含对羟基苯甲酸酯和三乙醇胺的水包油乳膏,并且以优势逐渐下降的次序包含下述其他组分:水,辛基十二烷醇,油酸癸酯,硬脂酸甘油酯,丙二醇,甘油,硬脂酸,小麦(*Triticum vulgare*) (wheat) 胚芽油,鲸蜡硬脂醇聚醚-20,鲸蜡醇,琉璃苣(*Borago officinalis*) (琉璃苣) 子油,二甲硅油,小麦(*Triticum*

vulgare) (wheat) 种子提取物,肉豆蔻醇聚醚-3肉豆蔻酸酯,鲸蜡硬脂醇聚醚-12,醋酸生育酚,生育酚,鲸蜡硬脂醇,鲸蜡醇棕榈酸酯,卡波姆,EDTA二钠,氢氧化钠,苯氧乙醇,乙基己基甘油,己二醇和辛二醇。

[0395] 组合物B5:包含5%的辛酰基肌肽的水包油乳膏的实施例

[0396] 按上文所述制备包含5%辛酰基肌肽、不含对羟基苯甲酸酯和三乙醇胺的水包油乳膏,并且以优势逐渐下降的次序包含下述其他组分:水,辛基十二烷醇,油酸癸酯,硬脂酸甘油酯,丙二醇,甘油,硬脂酸,小麦(*Triticum vulgare*) (wheat) 胚芽油,鲸蜡硬脂醇聚醚-20,鲸蜡醇,琉璃苣(*Borago officinalis*) (琉璃苣) 子油,二甲硅油,小麦(*Triticum vulgare*) (wheat) 种子提取物,肉豆蔻醇聚醚-3肉豆蔻酸酯,鲸蜡硬脂醇聚醚-12,醋酸生育酚,生育酚,鲸蜡硬脂醇,鲸蜡醇棕榈酸酯,卡波姆,EDTA二钠,氢氧化钠,苯氧乙醇,乙基己基甘油,己二醇和辛二醇。

[0397] 组合物C:包含0.01%总肽的水包油乳膏的实施例

[0398] 按上文所述制备包含0.01%的重量比率为4:1:5的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG的组合的水包油乳膏,并且以优势逐渐下降的次序包含下述其他组分:水,氢化花生油,甘油,鲸蜡硬脂基乙基己酸酯(cetearyl ethylhexanoate),鲸蜡硬脂醇,PEG-8C12-18烷基酯,PPG-25-月桂醇聚醚-25,PEG-5五赤藓醇醚(PEG-5pentaerythrityl ether),羟乙基纤维素,鲸蜡醇,鲸蜡醇棕榈酸酯,硬脂酸甘油酯,氯化钠,抗坏血酸棕榈酸酯,葡萄糖,二甲硅油(simethicone),醋酸生育酚,柠檬酸,蓖麻油醇聚醚-40,氯化钾和氯化镁。所述乳膏还包含用于抗微生物防腐的对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯和咪唑烷基脲(imidazolidinyl urea)。

[0399] 组合物D1:包含0.01%总肽的水包油乳膏的实施例

[0400] 按上文所述制备包含0.01%的重量比率为4:1:5的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG的组合的水包油乳膏,并且以优势逐渐下降的次序包含下述其他组分:水,辛基十二烷醇,硬脂酸甘油酯油酸癸酯,甘油,丙二醇,小麦胚芽油(wheat germ oil),硬脂酸,鲸蜡醇,鲸蜡硬脂醇聚醚20,肉豆蔻醇聚醚-3肉豆蔻酸酯,鲸蜡硬脂醇聚醚12,鲸蜡硬脂醇,鲸蜡醇棕榈酸酯,醋酸生育酚,二甲硅油,琉璃苣子油(borage seed oil),卡波姆,三乙醇胺,对羟基苯甲酸甲酯,对羟基苯甲酸丙酯,糖苷神经鞘脂(例如,来自小麦(*Triticum vulgare*) (wheat) 种子提取物),EDTA二钠和BHT。

[0401] 所述乳膏还包含用于抗微生物防腐的苯氧乙醇、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丁酯、甲基-异噻唑啉酮和甲基氯异噻唑啉酮的混合物。

[0402] 组合物D2:包含0.01%总肽的水包油乳膏的实施例

[0403] 按上文所述制备包含0.01%的重量比率为4:1:5的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG的组合的水包油乳膏,并且以优势逐渐下降的次序包含下述其他组分:水,辛基十二烷醇,硬脂酸甘油酯油酸癸酯,甘油,丙二醇,小麦胚芽油(wheat germ oil),硬脂酸,鲸蜡醇,鲸蜡硬脂醇聚醚20,肉豆蔻醇聚醚-3肉豆蔻酸酯,鲸蜡硬脂醇聚醚12,鲸蜡硬脂醇,鲸蜡醇棕榈酸酯,醋酸生育酚,二甲硅油,琉璃苣子油(borage seed oil),卡波姆,三乙醇胺,对羟基苯甲酸甲酯,对羟基苯甲酸甲酯钠,对羟基苯甲酸丙酯,对羟基苯甲酸乙酯,对羟基苯甲酸丁酯,糖苷神经鞘脂(例如,来自小麦(wheat) 种子提取物),EDTA二钠和BHT。

[0404] 组合物E:包含0.01%总肽的水包油乳膏的实施例

[0405] 按上文所述制备包含0.01%的重量比率为4:1:5的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG的组合的水包油乳膏,并且以优势逐渐下降的次序包含下述其他组分:水,辛基十二烷醇,硬脂酸甘油酯油酸癸酯,甘油,丙二醇,小麦胚芽油(wheat germ oil),硬脂酸,鲸蜡醇,鲸蜡硬脂醇聚醚20,肉豆蔻醇聚醚-3肉豆蔻酸酯,鲸蜡硬脂醇聚醚12,鲸蜡硬脂醇,鲸蜡醇棕榈酸酯,醋酸生育酚,二甲硅油,琉璃苣子油(borage seed oil),卡波姆,对羟基苯甲酸甲酯,对羟基苯甲酸丙酯,糖苷神经鞘脂(例如,来自小麦(wheat)种子提取物),和EDTA二钠。所述乳膏还包含用于抗微生物防腐的生育酚、氢氧化钠,和苯氧乙醇、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丁酯的混合物。

[0406] 组合物F:包含0.013%总肽的水包油乳膏的实施例

[0407] 按上文所述制备包含0.013%的重量比率为4:1:5的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG的组合的水包油乳膏,并且以优势逐渐下降的次序包含下述其他组分:水,辛酸/癸酸三甘油酯,C12-20酸PEG-8酯,丁二醇,甘油,糖类同分异构体,PEG-8,鲸蜡醇,辛二醇,鲸蜡基磷酸钾,卡波姆,没药醇,抗坏血酸基四异棕榈酸酯,咖啡因,EDTA二钠,磷脂,甘草次酸,透明质酸钠,聚丙烯酸钠,柠檬酸,对羟基苯甲酸丙酯,生育酚,山毛榉树芽提取物(欧洲山毛榉(*fagus sylvatica*)提取物),棕榈油(*elaeis guineensis*),生育三烯酸,抗坏血酸基棕榈酸酯,角鲨烯,抗坏血酸和植物甾醇。所述乳膏还包含用于抗微生物防腐的苯氧乙醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丁酯和对羟基苯甲酸乙酯的混合物。

[0408] 组合物G:包含0.013%总肽的水包油乳膏的实施例

[0409] 按上文所述制备包含0.013%的重量比率为4:1:5的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG的组合的水包油乳膏,并且以优势逐渐下降的次序包含下述其他组分:水,C12-20酸PEG-8酯,凡士林,辛酸/癸酸三甘油酯,氢化聚异丁烯,甘油,糖类同分异构体,羟乙基丙烯酸酯/丙烯酸二甲基牛磺酸钠共聚物,丁二醇,乙基己基甘油,异十六烷,鲸蜡基磷酸钾,长柔毛薯蓣(野山药)根提取物,没药醇,抗坏血酸基四异棕榈酸酯,咖啡因,EDTA二钠,磷脂,甘草次酸,透明质酸钠,丙烯酸酯/C10-30烷基丙烯酸酯交联聚合物,柠檬酸,柠檬酸钠,氢氧化钠,生育酚,山毛榉树芽提取物(欧洲山毛榉提取物),棕榈油(ELAEIS GUINEENSIS),生育三烯酸,角鲨烯,植物甾醇,苯氧乙醇,氯苯甘醚,聚山梨酯60,苯甲醇,苯甲酸。

[0410] 组合物H:包含0.01%总肽的水包油乳膏的实施例

[0411] 按上文所述制备包含0.01%的重量比率为4:1:5的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG的组合的水包油乳膏,并且以优势逐渐下降的次序包含下述其他组分:水,辛酸/癸酸三甘油酯,C12-20酸PEG-8酯,椰油基-辛酸酯/癸酸酯,丁二醇,二甲硅油,苯基三甲硅油,生物糖胶-1,甘油,鲸蜡醇,苯氧乙醇,糖类同分异构体,卡波姆,鲸蜡基磷酸钾,琉璃苣子油(borage seed oil),抗坏血酸基四异棕榈酸酯,辛二醇,对羟基苯甲酸甲酯,EDTA二钠,角叉菜(角叉菜胶),透明质酸钠,棕榈(*elaeis guineensis*) (palm)油,生育三烯酸,植物甾醇,对羟基苯甲酸丁酯,对羟基苯甲酸乙酯,PEG-8,异对羟基苯甲酸丁酯,对羟基苯甲酸丙酯,生育酚,柠檬酸,抗坏血酸基棕榈酸酯,角鲨烯和抗坏血酸。

[0412] 组合物I:包含0.01%总肽的水包油乳膏的实施例

[0413] 按上文所述制备包含0.01%的重量比率为4:1:5的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG的组合的水包油乳膏,并且以优势逐渐下降的次序包含下述其他组分:水,乙基己基甲氧基肉桂酸酯,C12-20酸PEG-8酯,辛酸/癸酸三甘油酯,椰油基-辛酸酯/癸酸酯,丁二醇,丁

基甲氧基二苯甲酰基甲烷,鲸蜡醇,生物糖胶-1,甘油,C12-15苯甲酸烷基酯,糖类同分异构体,苯氧乙醇,辛二醇,二氧化钛,鲸蜡基磷酸钾,卡波姆,琉璃苣子油,抗坏血酸基四异棕榈酸酯,对羟基苯甲酸甲酯,氢氧化钠,EDTA二钠,角叉菜(角叉菜胶),透明质酸钠,棕榈(palm)油,生育三烯酸,植物甾醇,对羟基苯甲酸丁酯,硬脂酸铝,多羟基硬脂酸,对羟基苯甲酸乙酯,矾土,PEG-8,异对羟基苯甲酸丁酯,对羟基苯甲酸丙酯,生育酚,柠檬酸,BHT,抗坏血酸基棕榈酸酯,角鲨烯和抗坏血酸。

[0414] 组合物J:包含0.01%总肽的水包油乳膏的实施例

[0415] 按上文所述制备包含0.01%的重量比率为4:1:5的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG的组合的水包油乳膏,由于存在包括奥西诺酯(octinoxate)和氧化锌的防晒活性剂,所述乳膏提供另外的防晒(例如,约SPF30)特性,并且所述乳膏包含下述其他组分:防晒活性剂:奥西诺酯(约7.5%)和氧化锌(约7.3%)。其余的成分以优势逐渐下降的次序为:水,辛酸/癸酸三甘油酯,氢化C6-14烯烃聚合物,己基癸醇,甘油,硬脂酸甘油酯,PEG-100硬脂酸酯,鲸蜡基磷酸钾,氢化棕榈甘油酯,微晶纤维素,野茶树提取物,硅石,抗坏血酸基磷酸钠,醋酸生育酚,角鲨烷,羟乙基丙烯酸酯/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物,多羟基硬脂酸,Steareth-21,黑色素,鲸蜡硬脂醇,透明质酸钠,聚山梨酯60,三乙氧基辛基硅烷,EDTA二钠,黄原胶,苯乙烯/丙烯酸酯共聚物,苯氧乙醇,对羟基苯甲酸甲酯,对羟基苯甲酸乙酯,对羟基苯甲酸丙酯。

[0416] 组合物K:包含0.01%总肽的水包油乳膏的实施例

[0417] 按上文所述制备包含0.01%的重量比率为4:1:5的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG的组合的、不含对羟基苯甲酸酯、三乙醇胺和BHT的水包油乳膏,并且以优势逐渐下降的次序包含下述其他组分:水,辛基十二烷醇,油酸癸酯,硬脂酸甘油酯,丙二醇,甘油,硬脂酸,小麦(*Triticum vulgare*) (wheat) 胚芽油,鲸蜡硬脂醇聚醚-20,鲸蜡醇,琉璃苣(*Borago officinalis*) (琉璃苣) 子油,二甲硅油,小麦(*Triticum vulgare*) (wheat) 种子提取物,肉豆蔻醇聚醚-3肉豆蔻酸酯,鲸蜡硬脂醇聚醚-12,醋酸生育酚,生育酚,鲸蜡硬脂醇,鲸蜡醇棕榈酸酯,卡波姆,EDTA二钠,氢氧化钠,苯氧乙醇,乙基己基甘油,己二醇和辛二醇。

[0418] 组合物L:包含0.02%总肽(不包括三氟乙酰基三肽-2,其作为另外的肽存在于该组合物中)的水包油精华液的实施例

[0419] 按上文所述制备包含0.02%的重量比率为4:1:5的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG的组合的水包油精华液,并且以优势逐渐下降的次序包含下述其他组分:水,甘油,辛酸/癸酸三甘油酯,羟乙基丙烯酸酯/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物,支链淀粉(PULLULAN),角鲨烷,氨基丙基抗坏血酸基磷酸酯,丁二醇,透明质酸钠,乙酰氨基葡萄糖,精氨酸,脯氨酸,甘氨酸,谷氨酰胺,三氟乙酰基三肽-2,藻类提取物,聚山梨酯60,葡聚糖,乙基己基甘油,乙烯/丙烯酸共聚物,EDTA二钠,氢氧化钠,氯苯甘醚,苯氧乙醇。

[0420] 组合物M:包含0.1%总肽(不包括三氟乙酰基三肽-2,其作为另外的肽存在于该组合物中)的水包油精华液的实施例

[0421] 按上文所述制备包含0.1%的重量比率为4:1:5的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG的组合的水包油精华液,并且以优势逐渐下降的次序包含下述其他组分:水,甘油,辛酸/癸酸三甘油酯,羟乙基丙烯酸酯/丙烯酰二甲基牛磺酸钠共聚物,支链淀粉,角鲨烷,氨基丙基抗坏血酸基磷酸酯,丁二醇,透明质酸钠,乙酰氨基葡萄糖,精氨酸,脯氨酸,甘氨酸,谷氨酰胺

胺,三氟乙酰基三肽-2,藻类提取物,聚山梨酯60,葡聚糖,乙基己基甘油,乙烯/丙烯酸共聚物,EDTA二钠,氢氧化钠,氯苯甘醚,苯氧乙醇。

[0422] 组合物N:包含0.01%总肽的水包油洗液的实施例

[0423] 按上文所述制备包含0.01%的重量比率为4:1:5的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG的组合的水包油洗液,由于视黄醇的存在(例如,包埋在微胶囊中,用于可控释放),所述洗液提供另外的抗-特性,并且所述洗液以优势逐渐下降的次序包含下述其他组分:水,辛酸/癸酸三甘油酯,甘油,鲸蜡硬脂醇,C10-30胆固醇/羊毛甾醇酯,鲸蜡醇蓖麻油酸酯,鲸蜡醇,二甲硅油,聚山梨酯60,甲基丙烯酸甲酯/乙二醇二甲基丙烯酸酯交联聚合物,苯甲醇,视黄醇,抗坏血酸,抗坏血酸基棕榈酸酯,没药醇,醋酸生育酚,环戊硅氧烷,环己硅氧烷,PEG-10大豆甾醇,硬脂酸,BHT,没食子酸丙酯,EDTA二钠,硅酸镁铝,苯氧乙醇,聚山梨酯20,三乙醇胺和对羟基苯甲酸甲酯。

[0424] 组合物O1:包含0.01%总肽的精华液的实施例

[0425] 按上文所述制备包含0.01%的重量比率为4:1:5的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG的组合并且包含高水平透明质酸的精华液,并且以优势逐渐下降的次序包含下述其他组分:水,透明质酸钠,柠檬酸,苯氧乙醇,对羟基苯甲酸甲酯钠,对羟基苯甲酸丁酯钠,对羟基苯甲酸丙酯钠,和氯化钠。

[0426] 组合物O2:包含0.1%总肽的精华液的实施例

[0427] 按上文所述制备包含0.1%的重量比率为4:1:5的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG的组合并且包含高水平透明质酸的精华液,并且以优势逐渐下降的次序包含下述其他组分:水,透明质酸钠,柠檬酸,苯氧乙醇,对羟基苯甲酸甲酯钠,对羟基苯甲酸丁酯钠,对羟基苯甲酸丙酯钠,和氯化钠。

[0428] 组合物P:包含0.01%总肽的凝胶的实施例

[0429] 按上文所述制备包含0.01%的重量比率为4:1:5的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG的组合的凝胶(例如,水凝胶),并且以优势逐渐下降的次序包含下述其他组分:水(AQUA),丁二醇,甘油,卡波姆,PEG-8,辛二醇,角叉菜胶(角叉菜),苯氧乙醇,EDTA二钠,对羟基苯甲酸甲酯,对羟基苯甲酸丁酯,透明质酸钠,对羟基苯甲酸乙酯,聚丙烯酸钠,异对羟基苯甲酸丁酯,和对羟基苯甲酸丙酯。

[0430] 组合物Q:包含0.01%总肽的水包油乳膏的实施例

[0431] 按上文所述制备包含0.01%的重量比率为4:1:5的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG的组合的水包油乳膏,由于存在亮肤剂(如在W0 2010/083368中公开的),所述乳膏提供另外的亮肤特性,并且所述乳膏包含下述其他组分:

[0432]

NO.	相	成分 (商品名)	INCI 命名	供应商	重量%
1	A	去离子水	水 (AQUA)		63.30
2	A	NA ₂ EDTA	EDTA 二钠	AKZO / DEWOLF	0.100
3	A	KELTROL CG-T	黄原胶	CP KELCO / UNIVAR	0.300
4	B	LIPOWAX D	鲸蜡硬脂醇鲸蜡 硬脂醇聚醚-20	LIPO	8.250
5	B	LIPO GMS 450	硬脂酸甘油酯	LIPO	6.000
6	B	CERAPHYL 230	己二酸二异丙酯	ISP SUTTON	5.000
7	B	DC TORAY FZ-3196	辛酰基甲硅油	DOW CORNING / UNIVAR	3.000
8	B	DC 200 FLUID 100 CST	二甲硅油	DOW CORNING / UNIVAR	1.000
9	B	LIPOVOL J	霍霍巴 (JOJOBA) 种子油	LIPO	1.000
10	B	SHEA BUTTER HMP	牛油树果 (BUTYROSPER MUM PARKII) (雪亚脂)	EARTH SUPPLIED PRODUCTS	1.000
11	B	维生素 E 乙酸酯油 (USP, FCC)	DL- α 醋酸生育酚	BASF/ CHEMCENTR AL	0.200
12	C	去离子水	水(AQUA)		0.100
13	C	超纯 ELESTAB CPN	氯苯甘醚	COGNIS	0.300
14	C	PHENOXETOL	苯氧乙醇	CLARIANT	0.600
15	C	SEPIWHITE MSH	十一碳烯酰苯丙 氨酸	SEPPIC	0.500
16	C	甘油磷酸钠(Ph. Eur. 6 Ed , Item# 500012045500)	甘油磷酸钠	DR. PAUL LOHMANN	3.000
17	C	L-亮氨酸	亮氨酸	AJINOMOTO	1.000
18	C1	柠檬酸 50% 溶液 (至 pH 4.5-5.0)	柠檬酸	PCI	1.920
19	C2	甘油 99.7% (USP)	甘油	ACME-HARD	2.000

[0433]

20	C2	SYMWHITE 377	苯乙基间苯二酚	ESTY KAH/SYMRIS E	0.500
21	C2	VITAGEN	氨基丙基抗坏血 酸基磷酸酯	BASF	0.500
22	D	SIMULGEL INS 100	羟乙基丙烯酸酯/ 丙烯酸二甲基牛 磺酸钠共聚物 异 十六烷 聚山梨酯 60	SEPPIC	0.420
总计					99.99

[0434] 所述组合物通常在干净且消毒的不锈钢容器中制备,如下文所述:

- [0435] A相:将KELTROL分散在水中,混合直至全部水合;
- [0436] 加入其余的A相成分,加热至约75℃,同时搅拌直至全部溶解。
- [0437] B相:在分开的容器中组合B相成分,并且混合,同时加热至75℃;当所有的蜡熔化并且相处于等温且均匀时,缓慢加入到A相中;冷却至35℃
- [0438] C相:用机械搅拌器组合C相成分,并且用适度的搅动混合
- [0439] C1相:使用C1相调节C相的pH至4.0-4.5
- [0440] C2相:组合C2相并混合,同时略微加热至40℃;
- [0441] 继续混合,直至粉末溶解,然后加入到C相中;将C相加入到批次中,同时适度搅动
- [0442] D相:将D相加入到批次中,混合至均匀;
- [0443] 以3500RPM均化该批次5分钟;转换为叶轮混合(IMPELLER MIXING);冷却至室温。
- [0444] 组合物R:包含0.01%总肽的水包油乳膏的实施例
- [0445] 按上文所述制备包含0.01%的重量比率为4:1:5的的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG的组合的水包油乳膏,由于存在亮肤剂(如在W0 2010/083368中公开的),所述乳膏提供另外的亮肤特性,并且所述乳膏包含下述其他组分:

[0446]

NO.	相	成分 (商品名)	INCI 命名	供应商	重量%
1	A	去离子水	水(AQUA)		59.670
2	A	NA ₂ EDTA	EDTA 二钠	AKZO	0.100
3	A	KELTROL CG-T	黄原胶	CP KELCO	0.300
4	A	超 纯 ELESTAB CPN	氯苯甘醚	COGNIS	0.300
5	A	PHENOXETOL	苯氧乙醇	CLARIANT	0.600
6	A	SEPIWHITE MSH	十一碳烯酰苯丙 氨酸	SEPPIC	0.500
7	A	甘油 磷 酸 钠 (Ph. Eur. 6 Ed , Item# 500012045500)	甘油磷酸钠	DR. PAUL LOHMANN	3.000
8	A	L-亮氨酸	亮氨酸	AJINOMOTO	1.000
9	B	LIPOWAX D	鲸蜡硬脂醇鲸蜡 硬脂醇聚醚-20	LIPO	6.000
10	B	LIPO GMS 450	硬脂酸甘油酯	LIPO	6.000
11	B	CERAPHYL 230	己二酸二异丙酯	ISP SUTTON	3.000
12	B	DC TORAY FZ-3196	辛酰基甲硅油	DOW CORNING	3.000
13	B	DC 200 FLUID 100 CST	二甲硅油	DOW CORNING/U NIVAR	1.000
14	B	LIPOVOL J	霍 霍 巴 (JOJOBA) 种 子 油	LIPO	1.000
15	B	SHEA BUTTER HMP	牛油树果(雪亚脂)	EARTH SUPPLIED PRODUCTS	1.000
16	B	维生素 E 乙酸酯油 (USP, FCC)	DL- α 醋酸生育酚	BASF/ CHEMCENTR AL	0.200
17	C	柠檬酸 50% 溶液 N (至 pH 4.5-5.0)	柠檬酸	PCI	1.920
18	D	EASTMAN™ 氢 醌 (USP GRADE)	氢醌	EASTMAN/ CHEMPOINT	4.000
19	E	焦 亚 硫 酸 钠 (NF/FCC)	焦亚硫酸钠	UPI	0.400
20	F	甘油 99.7% (USP)	甘油	ACME-HARD ESTY	2.000
21	F	SYMWHITE 377	苯乙基间苯二酚	KAH/SYMRIS E	0.500
22	F	VITAGEN	氨基丙基抗坏血 酸基磷酸酯	BASF	0.500
23	G	SIMULGEL INS	羟乙基丙烯酸酯/	SEPPIC	4.000

[0447]

		100	丙烯酸二甲基牛 磺酸钠共聚物 异 十六烷 聚山梨酯 60		
总计					99.99

[0448] 所述组合物通常在干净且消毒的不锈钢容器中制备,所述容器适于掺和包含氢醌的产品,如下文所述:

[0449] A相:将KELTROL分散在水中,混合直至全部水合;

[0450] 加入EDTA,混合直至全部溶解;

[0451] 加入其余的A相成分,加热至约75℃,同时搅拌直至全部溶解。

[0452] B相:组合B相成分,加热至75℃,混合,直至全部熔融并且均匀;

[0453] 当A相和B相都在75℃时,将B相加入到A相中,振荡混合10分钟,开始冷却至50℃。

[0454] C相:用C相调节pH至pH 4.5-5.0,冷却至45℃

[0455] D相:将D相加入到批次中并混合,混合至全部溶解并均匀

[0456] E相:将E相加入到批次中并混合,混合至全部溶解。

[0457] F相:组合F相成分,略微加热并且混合,直至全部溶解,加入到批次中。

[0458] G相:将G相加入到批次中,混合至均匀;

[0459] 以3500RPM均化该批次5分钟;转换为叶轮式混合器 (IMPELLER MIXER),混合;

[0460] 如果需要,用C相调节pH至pH至4.5-5.0。

[0461] 组合物S:包含0.01%总肽的水包油精华液的实施例

[0462] 按上文所述制备包含0.01%的重量比率为4:1:5的的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG的组合的水包油精华液,由于存在抗微生物肽螯合剂如硫酸葡聚糖的钠盐(如在WO 2011/109469中公开),所述精华液另外提供抗酒糟鼻或皮肤发红减轻的特性,并且所述精华液包含下述其他组分:

[0463]	相	成分	INCI 名称	供应商	重量 %
--------	---	----	---------	-----	------

[0464]

	(商品名)			(%w)
A	水	水(Aqua)		60.03
A	Na2EDTA	EDTA 二钠	Akzo / DeWolf	0.1
A	Keltrol CG-SFT	黄原胶	CP Kelco / Univar	0.25
A	Structure XL	羟基丙基淀粉磷酸酯	National Starch	1.0
A	Simulgel INS 100	羟乙基丙烯酸酯/丙烯酸酐二甲基牛磺酸钠共聚物 (和) 异十六烷 (和) 聚山梨酯-60	Seppic	1.0
B	水			15
B	Oristract CF	咖啡因	Orient Stars	1.5
B	葡聚糖 硫酸钠盐 (平均 M.W. 约 8000)	葡聚糖硫酸钠	MP Biomedical / Spectrum	0.5
B	Ajidew ZN-100	Zinc PCA	Ajinomoto	1
B1	超纯 Elestab CPN	氯苯甘醚	Cognis	0.2
B1	甘油 99.7%	甘油	Acme-Hardesty	15
B1	Phenoxetol	苯氧乙醇	Clariant / Essential Ingredients	0.5
C	Structure XL	羟基丙基淀粉磷酸酯	National Starch	1.5
C	Simulgel INS 100	羟乙基丙烯酸酯/丙烯酸酐二甲基牛磺酸钠共聚物(和) 异十六烷 (和) 聚山梨酯-60	Seppic	0.41
D	DC Toray FZ-3196	辛酰基甲硅油	Dow Corning / Univar	2

[0465] 所述组合物通常在干净且消毒的不锈钢容器中制备,如下文所述:

[0466] A相:将Na2EDTA溶解在搅拌的A相水中。混合至均匀。向批次中缓慢掺加Keltrol。混合至完全水合。向搅拌的A相水中掺加Strucutre XL。混合至完全分散,并且以3500RPM均化5-6分钟。加入Simulgel INS 100,并混合至均匀,然后以3500RPM均化约4分钟。

[0467] B相:在分开的容器中逐一组合B相成分,同时加热至50-53℃(不高于55℃)。

[0468] B1相:在分开的容器中组合B1相成分,并且加热至40℃。混合至粉末分散。将B1相加入到B相中,混合至澄清。冷却至30℃,并且将合并的B/B1相加入到批次中。混合至均匀。

[0469] C相:将C相逐一加入到批次中以增加粘度,加入StrucutreXl后均化,并且在加入Simulgel INS 100后再次均化。

[0470] D相:将D相成分加入到批次中,混合至均匀。

[0471] 实施例5:对根据本发明的实施例的体外测试结果

[0472] 体外测试1:通过辛酰基肌肽刺激包括但不限于胶原蛋白I和III的细胞外基质组分的基因表达

[0473] 将以第8代使用的正常的人真皮成纤维细胞(NHDF)在24孔平板中在37℃和5%CO₂

在培养基(补充有10%胎牛血清、2mM L-谷氨酰胺、50U/ml青霉素和50μg/ml链霉素的DMEM)中培养48h,24h后更换培养基。然后,去除培养基,替换为测定培养基(补充有1%胎牛血清、2mM L-谷氨酰胺、50U/ml青霉素和50μg/ml链霉素的DMEM培养基),并将细胞再温育24h。然后,将所述细胞用测试肽处理,或不处理(对照),或用参照TGF-β1处理,并且温育24h。所有的实验条件进行4次(n=4)。在温育结束时,将细胞在PBS溶液中洗涤,并立即在约-80℃冷冻。对由用于每次处理的细胞单层提取的mRNA用定量实时聚合酶链式反应(RT-qPCR)法分析标志物的表达;由此在RNA提取之前汇集复制物。使用PCR阵列一式两份(n=2)进行基因表达分析。用TriPure 分离试剂®(TriPure Isolation Reagent®)按照供应商的使用说明从每份样品提取总RNA。用芯片上实验室生物分析仪(lab-on-a-chip Bioanalyzer)(Agilent Technologies)评价RNA的量和质量。用无DNA系统(Ambion)去除基因组DNA潜在的痕量污染物。在寡(dT)和Superscript II反转录酶的存在下进行mRNA的反转录。使用Nanovue(GE Healthcare)进行cDNA的定量,并且调整cDNA。

[0474] 使用LightCycler®系统(Roche Molecular System Inc.)按照供应商的使用说明进行PCR。在确定测试引物的分析条件后,该系统允许快速有效的进行PCR。按下述添加反应混合物(最终10μl):2.5μl cDNA,正向和反向引物;和试剂混合物,其包含taq DNA聚合酶,SYBR Green I和MgCl₂。

[0475] 在PCR循环过程中连续测量在扩增的DNA中的荧光掺入。这产生“荧光强度”相对于“PCR循环”图,允许评价每种标志物的相对表达(RE)值。选择用于RE计算的值是荧光曲线的“输出点”(Ct)。对于考虑的标志物,最高的是循环数;最低的是mRNA量。RE值根据式 $(1/2^{\text{循环数}}) \times 10^6$ 以任意单位(AU)表示。

[0476] 该评价使用无细胞毒性浓度的测试肽实现。测定培养基中测试肽的细胞毒性事先在NHDF中通过MTT还原测定和24h温育时间后借助显微镜的形态学观察而确定。

[0477] 该测试令人惊讶地揭示出肽辛酰基肌肽能够显著刺激除仅胶原蛋白I之外的细胞外基质组分。发现300ppm(0.03%)的辛酰基肌肽刺激38%的胶原蛋白I(α1)形成,120%的胶原蛋白III(α1)形成,35%的胶原蛋白V(α1)形成,46%的胶原蛋白VI(α1)形成,97%的胶原蛋白VII(α1)形成,91%的胶原蛋白XVI(α1)形成,51%的弹性蛋白形成,20%的层粘连蛋白(α4)形成,23%的透明质烷合成酶2形成,23%的原纤维蛋白1形成,和79%的硫酸乙酰肝素蛋白多糖2形成。

[0478] 甚至更出乎意料地,该测试令人惊讶地揭示出肽辛酰基肌肽能够比胶原蛋白I显著更多地刺激胶原蛋白III;刺激120%的胶原蛋白III(α1)形成,而胶原蛋白I(α1)仅为38%。由于其他刺激胶原蛋白I和胶原蛋白III二者的形成的肽通常以比胶原蛋白III显著更多地刺激胶原蛋白I,因此,辛酰基肌肽的这种特性是出乎意料的。例如,还如在该测试中所证明的,300ppm(0.03%)的β-丙酰基-组氨酸(天然)肌肽仅刺激24%的胶原蛋白III形成,但是刺激28%的胶原蛋白I。此外,表明TGF-β1(10ng/ml)刺激164%的胶原蛋白III形成,但是同时刺激245%的胶原蛋白I形成。

[0479] 为了解释在体外实验过程中确定的与细胞外基质组分形成的刺激相关的数据,细胞外基质组分形成的“显著刺激”意指比在相同实验条件下用对照物质测量至少多20%的刺激。所述对照物质是与测试活性剂(此处:一种或多种肽)时所用的相同但是不含所述活

性剂的物质(此处:测定培养基)。

[0480] 因此,根据本发明的包含辛酰基肌肽(或其一种或多种衍生物)的组合物由此在化妆品、皮肤病学、伤口愈合领域和需要治疗其中细胞外基质组分(包括,但不限于,胶原蛋白III)被改变的病况、紊乱和疾病的任意其他领域中具有巨大的潜力。另外,所述组合物可以用于保持健康的皮肤、皮肤复新、无瘢痕的伤口愈合、受损的皮肤和粘膜的恢复以及用于治疗任意人体组织的萎缩(包括,但不限于,外阴阴道萎缩)。

[0481] 相反,现有技术公开其他肽显著刺激胶原蛋白I和胶原蛋白III二者的形成,但是它们刺激胶原蛋白I多于刺激胶原蛋白III。

[0482] 体外测试2:刺激透明质酸-辛酰基肌肽与其他肽的组合

[0483] 将以第8代使用的正常的人真皮成纤维细胞(NHDF)在96孔平板中在37℃和5%CO₂在培养基(补充有10%胎牛血清、2mM L-谷氨酰胺、50U/ml青霉素和50μg/ml链霉素的DMEM)中培养24h。

[0484] 然后,去除培养基,并且替换为包含测试肽或不包含测试肽(对照)的测定培养基(补充有2%胎牛血清、2mM L-谷氨酰胺、50U/ml青霉素和50μg/ml链霉素的DMEM培养基)。然后,将细胞温育72h。所有的实验条件进行3次(n=3)。在温育结束时,收集培养物上清,并立即在约-80℃冷冻。

[0485] 使用Duoset Hylaluronan ELISA试剂盒(R&D Systems Ref.DY3614,检测下限为0.37ng/ml)按照供应商的说明定量培养物上清中的透明质酸。

[0486] 该评价使用无细胞毒性浓度的测试肽实现。测定培养基中测试肽的细胞毒性事先在NHDF中通过MTT还原测定和72h温育时间后借助于显微镜的形态观察而确定。

[0487] 该测试令人惊讶地揭示出辛酰基肌肽与棕榈酰-GHK和GEKG二者以4份辛酰基肌肽、1份棕榈酰-GHK和5份GEKG的重量比率的组合比其他比率显著更多地刺激透明质酸的合成。我们发现100ppm(0.01%)辛酰基肌肽、25ppm(0.0025%)棕榈酰-GHK和125ppm(0.0125%)GEKG的组合显著刺激64%的透明质酸合成。

[0488] 由于其他的重量比率没有产生相似的透明质酸合成刺激作用,因此,使用辛酰基肌肽与棕榈酰-GHK和GEKG以4:1:5的重量比率组合对透明质酸合成的该种显著的刺激作用是出乎意料的。

[0489] 例如,该测试揭示出,以相同的肽总浓度(250ppm)以1:2:2的重量比率(辛酰基肌肽:棕榈酰-GHK:GEKG)的组合仅不显著地刺激8%的透明质酸合成。类似地,以1:1:2(以132ppm和400ppm的总肽浓度测试)、1:3:1(166和500ppm)和1:30:1(320ppm)重量比率的组合不显著地刺激少于20%的透明质酸合成。

[0490] 甚至更令人惊讶地,该测试还揭示出,辛酰基肌肽与棕榈酰-GHK和GEKG二者以4份辛酰基肌肽、1份棕榈酰-GHK和5份GEKG的重量比率的组合以协同方式刺激透明质酸的合成。特别地,100ppm(0.01%)辛酰基肌肽、25ppm(0.0025%)棕榈酰-GHK和125ppm(0.0125%)GEKG的组合显著刺激64%的透明质酸合成。然而,相同浓度(100ppm)的单独的辛酰基肌肽不刺激透明质酸的合成(结果显示-5%增加,事实上,其意味着对透明质酸合成的非显著性抑制);单独的棕榈酰-GHK(10或30ppm)不显著刺激透明质酸合成,仅多至11%;并且单独的GEKG(100或300ppm)显著刺激透明质酸合成,但是仅多至25%。

[0491] 因此,如果这三种肽(或其任意衍生物)的组合的作用是加和的,人们将仅预测到

仅仅约30-40%的透明质酸合成的增加(大致对应于-5%加11%加25%的和)。然而,出乎意料地,辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG以4:1:5的重量比率的组合导致64%的刺激透明质酸形成,这证明辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG以4:1:5的重量比率的组合在刺激透明质酸形成中提供协同作用(即,这三种肽的组合的总作用大于单独的这三种肽的作用之和)。

[0492] 因此,根据本发明的包含与棕榈酰-GHK和GEKG(或其一种或多种衍生物)以4:1:5的重量比率组合的辛酰基肌肽的组合物由此在化妆品、皮肤病学、伤口愈合领域和需要治疗其中透明质酸发生改变的病况、紊乱和疾病的任意其他领域中具有巨大的潜力。另外,所述组合物可以用于保持健康的皮肤、皮肤复新、无瘢痕的伤口愈合、受损的皮肤和粘膜的恢复以及用于治疗任意人体组织的萎缩(包括,但不限于,外阴阴道萎缩)。

[0493] 实施例6:对根据本发明的实施例的临床检测的结果

[0494] 下述使用根据本发明的组合物的临床检测示例了所述组合物的不同用途的一系列实例,并且证明所述组合物在化妆品、皮肤病学、伤口愈合领域和需要治疗其中细胞外基质组分(包括,但不限于,胶原蛋白III)发生改变的病况、紊乱和疾病的任意其他领域中用于局部应用的适合性;并且特别是用于保持健康的皮肤、皮肤复新、无瘢痕的伤口愈合、受损的皮肤和粘膜的恢复以及用于治疗任意人体组织的萎缩(包括,但不限于,外阴阴道萎缩)的适合性。

[0495] 临床检测1:抗衰老研究

[0496] 在人中研究包含0.01%的重量比率为4:1:5的的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG的组合的水包油乳膏(组合物D2;按实施例4所述制备)的保持健康的皮肤和皮肤复新。在六个月的时间期间,人受试者每天向他们的脸上涂抹所述乳膏两次。他们被要求如同他们正常使用面部化妆品(例如,面部保湿剂)一样涂抹所述乳膏。分别在开始使用该乳膏的治疗之前(基线)和在1、2、3和6个月后进行安全性和有效性评价。评价包括由经过训练的研究者对眼周区域的细纹和粗皱纹、嘴周区域的细纹和粗皱纹、可触知的粗糙、有斑点的色素沉着过度、发红和毛细血管扩张、皮肤毛孔和毛孔尺寸、肤色和使用视觉严重性评分的整体皮肤损伤对受试者面部进行评估。有效性评价还包括临床面部照相(在标准化条件下,包括受试者的位置和光照),使用PRIMOS-3D系统(GF Messtechnik GmbH,德国;其以‘重叠(Overlay)’模式使用标准化的测量和光照条件)量化眼周皮肤区域的皮肤粗糙度和皱纹深度,以及在受试者在环境受控的房间保持坐位至少30分钟后用Cutometer®MPA580装置(Courage&Khazaka, Köln, 德国;探头口径2mm)测量上面颊区域的皮肤弹性。进行红斑(发红)、水肿(肿胀)、干燥和起皮(脱皮)的评估来确定该乳膏的安全性。为了这一目的,研究者使用下述5点量度:0=无,1=轻度,2=中度,3=显著的,4=严重的。此外,在整个研究持续过程中记录不良事件。在受试者的亚组中,在治疗之前和在六个月的治疗期结束时,由研究医生在局部麻醉(即,皮内给予多至1cc的利多卡因和肾上腺素)下进行,从耳前皮肤区域采集3mm的钻取活组织样品(punch biopsy)。后续的活组织样品几乎彼此接近。将活组织样品在甲醛中固定,包埋在标准的包埋介质中,然后通过组织学评价表皮和真皮结构的变化(并且,特别是细胞外基质的变化)。另外,受试者利用调查表关于该乳膏的各种各样的属性(益处、改善、耐受性、化妆感觉、满意度等)进行报告。

[0497] 下述结果是在包括具有至少中度的面部皱纹体征的I-III型皮肤的女性的研究获得的。1个月后,35%的受试者眼周皱纹改善(至少1个单位)(治疗前 2.9 ± 0.5 至 $2.6 \pm$

0.6;平均值 \pm SD,n=20名受试者),3个月后71%的受试者(2.1 ± 0.6 ;n=17),和6个月后88%的受试者(1.8 ± 0.4 ;n=17)眼周皱纹改善。1个月后,30%的受试者嘴周皱纹改善(至少1个单位)(治疗前 2.7 ± 0.6 至 2.4 ± 0.6 ;平均值 \pm SD,n=20),3个月后47%的受试者(2.2 ± 0.5 ;n=17),和6个月后71%的受试者(1.7 ± 0.5 ;n=17)嘴周皱纹改善。该产品是充分耐受性的。

[0498] 本研究清楚地证明包含0.01%的重量比率为4:1:5的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG的组合的水包油乳膏使衰老的皮肤复新。所述组合物在所有的受试者中还是充分耐受的,并且没有引起任何不良事件。

[0499] 临床检测2:美容和皮肤病学程序后的皮肤恢复

[0500] 在人中研究包含0.01%的重量比率为4:1:5的的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG的组合的水包油乳膏(组合物E;按实施例4所述制备)增强美容和皮肤病学程序后皮肤的恢复,所述美容和皮肤病学程序诸如化学脱皮,磨皮治疗,皮肤激光治疗,皮肤光亮治疗,皮肤射频治疗,皮肤超声,皮肤的冷或热治疗,非手术性整容;或它们的组合。受试者被要求每天向受影响的皮肤区域涂抹该乳膏一至六次,直至至少皮肤已经愈合。涉及不同临床病例试验的该研究证明,包含0.01%的重量比率为4:1:5的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG的组合的水包油乳膏在美容和皮肤病学程序后增强皮肤的恢复过程(例如,减少愈合的时间,减轻由于程序引起的副作用的严重性,减轻皮肤炎症,减少恢复正常的皮肤屏障的时间,减少再上皮化的时间,增加水合,减少至再次表现正常的时间,有助于改善外观,有助于减少皮肤衰老体征,有助于增加胶原蛋白III形成,不导致瘢痕形成等)。所述组合物还是充分耐受的。

[0501] 在人中研究包含0.5%辛酰基肌肽的精华液(组合物A3;按实施例4所述制备)在美容和皮肤病学程序后增强皮肤的恢复。受试者被要求每天向受影响的皮肤区域涂抹所述精华液一至六次,直至至少皮肤已经愈合。涉及不同临床病例试验的该研究证明,包含0.5%辛酰基肌肽的精华液在美容和皮肤病学程序后增强皮肤的恢复过程。所述组合物也是充分耐受的。

[0502] 临床检测3:伤口愈合研究

[0503] 在人中研究包含0.01%的重量比率为4:1:5的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG的组合的水包油乳膏(组合物D2;按实施例4所述制备)对手术伤口、意外伤口、皮肤溃疡和皮肤烧伤的伤口愈合。受试者被要求每天向受伤区域涂抹所述乳膏一至六次,直至至少所述伤口已经愈合。涉及不同临床病例试验的该研究证明,包含0.01%的重量比率为4:1:5的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG的组合的水包油乳膏加快伤口闭合,并且帮助皮肤愈合而没有形成瘢痕。所述组合物也是充分耐受的。

[0504] 在人中研究包含0.5%辛酰基肌肽的精华液(组合物A3;按实施例4所述制备)对手术伤口、意外伤口、皮肤溃疡和皮肤烧伤的伤口愈合。受试者被要求每天向受伤的区域涂抹所述精华液一至六次,直至至少伤口已经愈合。涉及不同临床病例试验的该研究证明,包含0.5%辛酰基肌肽的精华液加快伤口闭合,并且帮助皮肤愈合而没有形成瘢痕。所述组合物也是充分耐受的。

[0505] 临床检测4:皮肤萎缩研究

[0506] 在具有皮肤萎缩的人中研究包含0.01%的重量比率为4:1:5的辛酰基肌肽、棕榈

酰-GHK和GEKG的组合的水包油乳膏(组合物E;按实施例4所述制备),所述皮肤萎缩由于长期的局部使用皮质类固醇导致,或者,分别地,在妇女中绝经后引起。受试者被要求每天向受影响的皮肤区域涂抹所述乳膏一至六次,持续至少四周。该涉及不同临床病例试验的该研究证明,包含0.01%的重量比率为4:1:5的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG的组合的水包油乳膏减轻皮肤萎缩的严重性,并且帮助恢复正常的皮肤屏障。所述组合物也是充分耐受的。

[0507] 在具有皮肤萎缩的人中研究包含0.5%辛酰基肌肽的精华液(组合物A3;按实施例4所述制备),所述皮肤萎缩由于长期的局部使用皮质类固醇导致,或者,分别地,在妇女中绝经后引起。受试者被要求每天向受影响的皮肤区域涂抹所述精华液一至六次,持续至少四周。涉及不同临床病例试验的该研究证明,包含0.5%辛酰基肌肽的精华液减轻皮肤萎缩的严重性,并且帮助恢复正常的皮肤屏障。所述组合物也是充分耐受的。

[0508] 临床检测5:外阴阴道萎缩研究

[0509] 在具有外阴阴道萎缩的妇女中研究包含0.01%的重量比率为4:1:5的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG的组合的水包油乳膏(组合物K;按实施例4所述制备)。在这些妇女中,外阴阴道萎缩是由于绝经(自然发生的,或手术诱发的)、使用口服避孕药、经历乳腺癌治疗时(例如,包括服用芳香酶抑制剂)或由于改变她们的人性激素水平的其他原因引起的。所述妇女被要求每天用她们的食指向她们的外阴涂抹所述乳膏一至四次,持续至少四周。涉及不同临床病例试验的该研究证明,包含0.01%的重量比率为4:1:5的辛酰基肌肽、棕榈酰-GHK和GEKG的组合的水包油乳膏减轻与外阴阴道萎缩相关的症状的严重性(例如,外阴干燥、生涩感觉、不适、性交疼痛、瘙痒等)以及减轻外阴阴道萎缩的严重性;特别用于外阴。

[0510] 临床检测6:在其中细胞外基质组分改变的其他病况、紊乱和疾病中的研究

[0511] 还研究根据本发明述的组合物对于其中细胞外基质组分改变的其他病况、紊乱和疾病的治疗,包括特应性皮炎,湿疹,瘢痕和瘢痕疙瘩,白色萎缩症(atrophie blanche),外阴硬化性苔癣,大疱性表皮松解(epidermolysis bullosa),埃勒斯-当洛综合征(Ehlers-Danlos syndromes),和马凡综合征(Marfan syndrome)。受试者被要求每天向受影响的皮肤区域涂抹所述组合物一至六次,持续至少四周。涉及不同临床病例试验的该研究证明,所述组合物帮助减轻这些病况、紊乱和疾病的症状和严重性。所述组合物通常是充分耐受的。

[0512] 等效形式

[0513] 在上文附上的描述中给出了本发明的一个或多个实施方案的详情。尽管在本发明的实施或测试中可以使用与本文所述的这些相似或等效的任何方法和材料,但是现在描述的是优选的方法和材料。通过所述描述和权利要求书,本发明的其他特征、目的和优点将是显而易见的。在本说明书和附上的权利要求书中,单数形式包括复数指代物,除非上下文另外清楚指明。除非另外定义,本文所用的所有技术和科学术语具有本发明所属技术领域的一名普通技术人员通常所理解相同的含义。本说明书中所引用的所有专利和出版物都通过引用结合在本文中。

[0514] 前述描述的提出仅用于举例说明的目的,并不意欲将本发明限制为所公开的具体形式,而是由后附的权利要求书来限定本发明。

棕榈酰-Gly-His-Lys-OH 乙酸盐 (4071446) 的合成

H-Lys(Boc)-2-氯三苯甲基树脂

步骤 1 ↓ Fmoc-SPPS Fmoc-His(Trt)-OH
 Fmoc-Gly-OH
 棕榈酸
 溶剂: DMF / IPA

棕榈酰-Gly-His(Trt)-Lys(Boc)-2-氯三苯甲基树脂

步骤 2 ↓ 从树脂裂解 溶剂: TFA / H₂O / IPE
 结晶 溶剂: ACN

棕榈酰-Gly-His-Lys-OH 三氟乙酸盐

步骤 3 ↓ 离子交换 溶剂: H₂O / AcOH / ACN
 结晶 溶剂: ACN

棕榈酰-Gly-His-Lys-OH 乙酸盐

试剂和溶剂:

ACN	=	乙腈	IPA	=	异丙醇
AcOH	=	乙酸	IPE	=	异丙醚
Boc	=	叔丁氧基羰基	SPPS	=	固相肽合成
DMF	=	N,N-二甲基甲酰胺	TFA	=	三氟乙酸
Fmoc	=	9-芴甲氧羰基	Trt	=	三苯甲基
H ₂ O	=	水			

图2