



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101815502 B

(45) 授权公告日 2013.10.09

(21) 申请号 200880105537.7

(22) 申请日 2008.09.03

(30) 优先权数据

0757346 2007.09.04 FR

0757350 2007.09.04 FR

60/960,221 2007.09.20 US

60/960,224 2007.09.20 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.03.04

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2008/053566 2008.09.03

(87) PCT申请的公布数据

W02009/031106 EN 2009.03.12

(73) 专利权人 欧莱雅

地址 法国巴黎

专利权人 雀巢技术公司

(72) 发明人 欧特瑞·古昂斯

伊萨布莱·卡斯蒂尔

(74) 专利代理机构 北京同达信恒知识产权代理

有限公司 11291

代理人 黄志华

(51) Int. Cl.

A61K 8/99(2006.01)

A61Q 19/00(2006.01)

A61K 8/60(2006.01)

A61Q 19/08(2006.01)

(56) 对比文件

WO 2006/037922 A1, 2006.04.13, 说明书第2页第20-26行;说明书第14页第4-5行,第8-11行;说明书第3页第8-15行;说明书第5页第17-31行;说明书第8页第29行-第9页第3行,第13-15行;说明书第7页第20行;说明书第9页第7-19行.

WO 2006/037922 A1, 2006.04.13, 说明书第2页第20-26行;说明书第14页第4-5行,第8-11行;说明书第3页第8-15行;说明书第5页第17-31行;说明书第8页第29行-第9页第3行,第13-15行;说明书第7页第20行;说明书第9页第7-19行.

CN 1712022 A, 2005.12.28, 说明书第1页第24-26行;说明书第10页第28行-第11页第4行.

CN 1893909 A, 2007.01.10, 说明书第2页第5-6段;说明书第6-7页实施例2.

CN 1468105 A, 2004.01.14, 说明书第4页第3段-第6页倒数第2段.

CN 1635897 A, 2005.07.06, 说明书第3页第3段-第6页第7段.

审查员 赵菁

权利要求书1页 说明书19页 附图1页

(54) 发明名称

橙皮苷和微生物的组合在影响皮肤的屏障功能中的用途

(57) 摘要

B
CN 101815502 B
本发明涉及至少有效量的橙皮苷或其一种衍生物与至少有效量的至少一种微生物特别是益生微生物或其一个部分的组合作为预防皮肤屏障功能降低和/或加强皮肤屏障功能的作用剂的化妆品用途。

1. 至少有效量的橙皮苷或橙皮素葡萄糖苷酸与至少有效量的至少一种益生微生物的组合用于制备用于预防皮肤屏障功能降低和 / 或加强皮肤屏障功能的化妆品组合物的用途，所述益生菌微生物选自乳杆菌属。
2. 根据权利要求 1 的用途，其中，所述组合旨在预防和 / 或减轻由化学、环境或机械源的外源压力和 / 或内源压力所诱发的皮肤不适。
3. 根据权利要求 2 的用途，其中，所述皮肤不适表现为紧、刺痛、紧绷感、发炎和 / 或瘙痒。
4. 根据权利要求 1 的用途，其中，所述组合旨在预防皮肤屏障功能的降低和 / 或加强皮肤的屏障功能，其中所述皮肤选自脆弱皮肤、衰退皮肤、机械损伤皮肤和 / 或干燥的皮肤。
5. 根据权利要求 4 的用途，其中所述脆弱皮肤选自于特应性皮肤。
6. 根据权利要求 1 的用途，其中，所述微生物为副干酪乳杆菌种。
7. 根据权利要求 1 的用途，其中，所述微生物为 1999 年 1 月 12 日以名称 CNCM I-2116 保藏的副干酪乳杆菌菌株。
8. 根据权利要求 1 的用途，其中，所述微生物以占包含该微生物的组合物的总重量的 0.00001-20% 重量的比例采用。
9. 根据权利要求 1 的用途，其中，所述橙皮苷或橙皮素葡萄糖苷酸的有效量以占包含该橙皮苷或橙皮素葡萄糖苷酸的组合物的总重量的 0.00001-20% 重量的比例采用。
10. 根据权利要求 1 的用途，包括通过局部途径、经口途径或肠胃外途径给予所述组合。
11. 根据权利要求 1 的用途，其中，所述橙皮苷或橙皮素葡萄糖苷酸以每人每天给予 100mg-1000mg 橙皮苷或橙皮素葡萄糖苷酸的剂量采用。
12. 在生理学可接受载体中的用于预防皮肤屏障功能降低和 / 或加强皮肤屏障功能和预防和 / 或治疗皮肤老化和 / 或光老化症候和 / 或与皮肤干燥相关的紊乱的化妆品和 / 或皮肤病学组合物，包括至少有效量的橙皮苷或橙皮素葡萄糖苷酸与至少有效量的至少一种微生物副干酪乳杆菌的组合。

橙皮苷和微生物的组合在影响皮肤的屏障功能中的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及一种组合的用途,特别是作为化妆品的用途,所述组合旨在预防皮肤屏障功能的降低和 / 或加强皮肤的屏障功能,特别是预防和 / 或治疗相关紊乱,尤其是由于皮肤干燥引起的那些紊乱。

[0002] 本发明还涉及皮肤老化和 / 或光老化征候的预防和 / 或治疗,特别是由污染诱发或加剧的那些皮肤老化和 / 或光老化征候。

背景技术

[0003] 人的皮肤由两层组成,即由深层(真皮)和表面层(表皮)组成。

[0004] 皮肤构成对外部侵害、特别是化学、机械或感染侵害的屏障,因此其中发生着诸多对抗环境因素(气候、紫外线、抽烟等)和 / 或宾主共栖生物如微生物的防御反应。这种性能(称为屏障功能)主要由表皮的最表层即角质层(stratumcorneum)提供。

[0005] 构成表皮的细胞(主要是角化细胞,但也包括黑色素细胞和朗格汉斯(Langerhans)细胞)由细胞间脂质结构定界。在生物体中,这些细胞类型中的每一种各自通过其自身的功能对皮肤所起的基本作用有贡献。特别地,角化细胞经历连续的定向成熟过程,该过程从表皮的基底层中的角化细胞开始,结果形成角质细胞,角质细胞是由处于分化的最终阶段的角化细胞组成的完全角化的死细胞。

[0006] 在分化过程中,产生表皮活性层的细胞膜流体结构的磷脂逐渐被主要由脂肪酸、胆固醇和鞘类磷脂(神经酰胺)组成的混合物所代替。这些脂质组织为特定的层状液晶相,形成角质层的细胞内结合剂,对表皮水交换和屏障功能的发挥是必不可少的。因此,表皮的脂质域的脂质的层状结构和角质细胞将参与表皮的屏障功能。

[0007] 很明显,皮肤屏障和粘膜的质量取决于复杂的内源生物机制,包括许多生长因子、粘附分子、激素和脂质代谢酶。

[0008] 因此,在外部侵害如刺激物(清洁剂、酸、碱、氧化剂、还原剂、浓溶剂、毒气或烟气)、机械应力(摩擦、碰撞、磨损、表面撕裂、尘土或颗粒物冲击、剃须或脱毛)、热或气候失衡(寒冷、干燥、辐射)或宾主共栖生物(不希望有的微生物、过敏原)或内部侵害如心理压力的存在下,皮肤屏障可能发生有害变化。

[0009] 皮肤屏障的这种有害变化可具体表现为皮肤不适、感官现象和特别是令人感到不愉快的现象,或者还反映为皮肤干燥,皮肤干燥具体可通过非显性失水来量度。人然后感受到皮肤不适的感觉,症状具体可能是刺痛、紧、紧绷感、发炎和 / 或瘙痒。

[0010] 这些皮肤不适感在身体最裸露的区域即手、脚、脸和头皮中更常发生。

[0011] 其更容易发生在经受某些日常或频繁重复的卫生动作如剃须、脱毛、用化妆用品或家庭用品清洗、涂施粘合剂(修饰、贴剂、安装假肢)的区域上,或者运动或职业动作或只是与生活方式及产生局部摩擦的衣服、工具或设备的使用有关的动作的情况下。其也可能因心理压力而加剧。

[0012] 皮肤不适感觉、感官现象或皮肤干燥将影响任何皮肤类型的个体,包括中性、甚至

是油性皮肤的个体,特别是:

[0013] - 易受外部因素影响的“脆弱”或“细腻”皮肤的个体,这样的皮肤常伴有红斑和红斑痤疮并在例如温度或相对湿度大幅变化时快速失衡(例如对于婴儿皮肤而言);

[0014] - “衰退”皮肤的个体,其特别包括:

[0015] ●皮肤代谢减退的个体,特别是由汗、皮脂和天然保湿因子组成的保护性水 / 脂质膜缺乏的个体,如年龄超过 60 岁、特别是高龄(至少 75 岁)个体的情形。这些类型的皮肤被描述为“衰老皮肤”;

[0016] ●水性 / 脂质膜的组成改变了的个体,如糖尿病个体、经历透析的个体或受某些疾病如(可能遗传起源并主要表现在面部、四肢和手背上的)寻常型干燥病影响的个体的情形。

[0017] 也可参照具有“机械损伤”皮肤例如被剃过的皮肤的个体。

[0018] 因此,目的是预防皮肤屏障功能的降低和 / 或加强皮肤的屏障功能,以:

[0019] - 预防和 / 或减轻皮肤不适感、刺痛感、紧、发炎和瘙痒,特别是在具有脆弱或细腻皮肤的个体(例如婴儿)、或具有衰退皮肤的个体(如年龄至少 60 岁的个体和特别是至少 75 岁的个体)、或水性 / 脂质膜的组成改变了的个体(如糖尿病个体情形)、经历透析的个体或受某些疾病影响的个体中,

[0020] - 和 / 或改善受特应性影响的皮肤的皮肤屏障功能和 / 或延长这类病况的急性危象间的缓解期。

[0021] 另一目的是预防皮肤屏障功能的降低和 / 或加强皮肤屏障功能,以:

[0022] - 治疗皮肤干燥状态、鳞状状态;特别是头皮屑状态;

[0023] - 治疗干皮病,特别是低脂溢干皮病;

[0024] - 治疗干皮病伴随的瘙痒和 / 或紧;

[0025] - 治疗与排泄和 / 或皮脂排泄缺陷有关的皮肤紊乱;

[0026] - 生理学上恢复角质层的适宜的水合状态;

[0027] - 治疗干燥的角蛋白纤维;

[0028] - 治疗毛囊皮脂腺单元的机能紊乱;

[0029] - 预防和 / 或减少与皮肤干燥有关的皱纹;

[0030] - 改善干性皮肤和干性头皮的舒适性;

[0031] - 对抗皮肤和 / 或头发因干燥而引起的暗哑和 / 或无生气。

[0032] 至于更具体的皮肤干燥,其本质上表现为紧和 / 或紧绷感。当皮肤干燥时,还摸起来粗糙、看起来像覆盖有鳞片似的。当皮肤干燥轻微时,这些鳞片非常多但肉眼不太看得见。当这种紊乱更加严重时,鳞片数量将变少但越来越肉眼可见。

[0033] 皮肤干燥可能还伴随皮肤屏障水合程度的下降,具体可通过角质仪来评估。

[0034] 这种皮肤干燥的起源可能是体质型或后天型的。

[0035] 此外,随着时间的推移,在皮肤上出现各种征候,这些征候是内在老化高度特征性的,具体反映为皮肤结构和功能的改变。

[0036] 老化的另一起源是外源性的(Yaar and Gilchrest, J. Invest. Dermatol., 1998)。这是因为老化可因环境因素如皮肤反复暴露于太阳光特别是紫外 A 和 B 辐射或反复暴露于污染而加速。因此,各种化学品、宾主共栖生物和颗粒物是城市污染的组成部分。在这些化

合物中,三个主要类别的污染物:毒气、重金属和颗粒物可对皮肤施加有害作用,这些颗粒物是燃烧残余物,其上吸附了许多有机化合物。

[0037] 此外,在城市污染中,同时暴露于 O₃ 和 UV 辐射可能导致协同氧化应激。

[0038] 同样可以料想在臭氧和燃烧产生的有机化合物之间存在协同作用。

[0039] 出于显而易见的原因,人们在不断探寻如何改善皮肤对毒气、重金属、为燃烧残余物的有机化合物的耐受性,特别是城市污染中遭遇的其单独或组合地作用的有害作用(因 UV 辐射而最大化),以及事实上减慢由所述污染物诱发的有害组织变化引起的刺激、老化和 / 或光老化的征候。

[0040] 因此,对上面提到的侵害具有保护皮肤细胞和细胞外基质的能力的物质的使用可能也将减轻与老化和 / 或光老化有关的征候和有害变化,特别是由污染诱发或加剧的那些征候和有害变化。

[0041] 关于这点,本发明人发现,橙皮苷(hesperidin) 或其一种衍生物与至少一种微生物特别是益生微生物或其一个部分的组合能预防皮肤屏障功能的降低和 / 或加强皮肤的屏障功能。

[0042] 特别地,其已证实这样的组合可特别有效地预防和 / 或治疗皮肤干燥状态,特别是后天和 / 或体质型皮肤干燥状态。

[0043] 这样的发现基于的是发明人对所研究的组合在治疗角蛋白物质干燥和相关紊乱中的有效性的观察。

[0044] 特别地,本发明人发现,根据本发明的组合可使预防和 / 或显著限制皮肤脱水成为可能。

[0045] 因此,其已更明确地证实,这样的组合可特别有效地预防和 / 或治疗干皮病,尤其是后天型干皮病和 / 或体质型干皮病。

[0046] 对于后天型皮肤干燥,外部因素的存在,如暴露于化学试剂、于不利气候条件下或于太阳辐射下或者一些治疗处理(例如类维生素 A),将是决定性的。在这些外部影响下,皮肤可能变得临时局部干燥。

[0047] 对体质型皮肤干燥而言,可分为两个类别:病理性非病理性皮肤干燥。

[0048] 病理性体质型皮肤干燥主要表现为特应性皮炎和鱼鳞癣。其实际上与外部条件无关。

[0049] 特应性皮炎被认为与角质层脂质和特别是神经酰胺的代谢缺陷有关。该病理表现为以或多或少影响身体较大区域的慢性干燥病,伴随成块的炎性和瘙痒性发疹。

[0050] 鱼鳞癣的病理特征在于遗传缺陷,该遗传缺陷影响各个阶段的角化过程。其表现为成块的显著脱皮。

[0051] 非病理性体质型皮肤干燥的特征是干皮病,其严重性可取决于前面提到的外部因素。

[0052] 使用类黄酮(包括橙皮苷)来增强细胞增殖和治疗特别是疤痕的用途已见于 WO 03/057210。

[0053] 此外,WO 2005/058255 描述了特定的黄酮(包括橙皮苷)用于治疗皮肤和头发紊乱的作用,特别是通过后者的细胞保护和抗炎性质进行。

[0054] FR 2 802 088 和 DE 1 980 6890 的部分描述了含一定剂量橙皮苷的柑橘提取物

重建或保持皮肤或头发的光泽的性质。

[0055] 此外,采用微生物来护理和 / 或治疗角蛋白物质也是已知的。

[0056] 文件 WO 02/28402 公开了益生微生物调节炎性过程中出现的皮肤超敏反应如炎性和过敏反应的用途。

[0057] WO 03/070260 的部分描述了这样的微生物可用于皮肤光保护目的。

[0058] 但橙皮苷与微生物的组合从未见描述。

[0059] EP 0 774 249 一方面公开了特定黄酮的组合,另一方面公开了特定黄酮与特定神经酰胺的组合在角化细胞分化上的作用。

[0060] 文件 WO 2006/037 922 的部分涉及了旨在治疗敏感皮肤的组合物,所述组合物采用两种微生物的组合。

[0061] 至于 FR 2 872 047,其描述了益生微生物与二价无机阳离子的组合。

[0062] 最后,FR 2 889 057 公开了一种局部使用组合物在敏感皮肤治疗中的用途,其中所述组合物包含微生物与多不饱和脂肪酸和 / 或多不饱和脂肪酸酯的组合。

发明内容

[0063] 因此,有效量的橙皮苷或其一种衍生物与有效量的至少一种微生物特别是益生微生物或其一个部分的组合到目前为止尚未用来预防皮肤屏障功能的降低和 / 或加强皮肤的屏障功能,特别是预防和 / 或治疗与皮肤干燥相关的紊乱。

[0064] 由于给予根据本发明的组合带来的皮肤屏障功能降低的预防和 / 或皮肤屏障功能的加强,所有皮肤类型特别是脆弱或衰退皮肤(例如婴儿、至少 60 岁、优选是至少 75 岁的个体、糖尿病个体或经历透析的个体的皮肤)或干燥的皮肤将受到更好的保护以对抗化学、机械或感染性外部侵害。

[0065] 特别地,发明人已在重组皮肤模型上证实了用根据本发明的组合治疗所述皮肤后所述皮肤的屏障功能的改善。

[0066] 根据其第一方面,本发明因此涉及至少有效量的橙皮苷或其一种衍生物与有效量的至少一种微生物特别是益生微生物或其一个部分的组合作为预防皮肤屏障功能降低和 / 或加强皮肤屏障功能的作用剂特别是作为预防和 / 或治疗与皮肤干燥相关的紊乱的作用剂的化妆品用途。

[0067] 本发明还涉及有效量的橙皮苷或其一种衍生物与至少有效量的至少一种微生物特别是益生微生物或其一个部分的组合作为预防和 / 或治疗皮肤干燥状态的作用剂的化妆品用途。

[0068] 本发明还涉及有效量的橙皮苷或其一种衍生物与至少有效量的至少一种微生物特别是益生微生物或其一个部分的组合作为预防和 / 或治疗干燥的角蛋白物质和特别是干皮病及其相关紊乱的作用剂的化妆品用途。

[0069] 本发明还涉及有效量的橙皮苷或其一种衍生物与至少有效量的至少一种微生物特别是益生微生物或其一个部分的组合在旨在预防和 / 或治疗皮肤干燥状态特别是后天和 / 或体质型皮肤干燥的组合物特别是化妆品和 / 或皮肤病学组合物的制备中的用途。

[0070] 本发明还涉及有效量的橙皮苷或其一种衍生物与至少有效量的至少一种微生物特别是益生微生物或其一个部分的组合在旨在预防和 / 或治疗干燥的角蛋白物质、特别是

干皮病、更特别是后天型干皮病和 / 或体质型干皮病的组合物特别是化妆品和 / 或皮肤病学组合物的制备中的用途。

[0071] 当角蛋白物质为人或动物角蛋白纤维如头发、体毛和 / 或睫毛时,根据本发明的组合经证明在预防和 / 或治疗弱化征候(例如干燥,通常由纤维的脆性方面反映)的表达中特别有利。

[0072] 根据本发明的组合可因此赋予角蛋白纤维特别是人头发和动物皮毛有光泽的外观。

[0073] 根据本发明的组合因此可以皮肤正常的有效性水平、即其提供的保护身体功能的水平提供皮肤屏障功能的保持。

[0074] 在本发明的含义内,表述“加强皮肤的屏障功能”指改善皮肤的屏障功能。

[0075] 特别地,当皮肤的屏障功能受到有害影响时及当有必要重建时,该改善是决定性的。皮肤中的这种有害变化可特别是由角蛋白物质的干燥状态和特别是皮肤干燥状态引起。

[0076] 当需要增强皮肤本来的屏障功能以特别是赋予身体更好的对抗其容易置于的外部侵害时,该改善也是有利的。

[0077] 根据其另一方面,本发明还涉及至少有效量的橙皮苷或其一种衍生物与至少有效量的至少一种微生物特别是益生微生物或其一个部分的组合作为加强皮肤防护外部侵害的作用剂的化妆品用途。

[0078] 特别地,所述组合和 / 或包含这样的组合的组合物可旨在预防和 / 或减轻特别是化学、环境或机械源的外源压力和 / 或内源压力给皮肤特别是如上所定义的脆弱和 / 或衰退皮肤和 / 或干燥的皮肤带来的皮肤不适。

[0079] 特别地,所述皮肤不适的特征可为紧、刺痛、发炎和 / 或瘙痒。

[0080] 根据另一实施方案,所述组合和 / 或包含这样的组合的组合物可旨在预防皮肤屏障功能的降低和 / 或加强皮肤的屏障功能,其中所述皮肤选自脆弱皮肤尤其是特应性皮肤、衰退皮肤、机械损伤皮肤和 / 或干燥的皮肤。

[0081] 在本发明的上下文中,根据本发明的组合可用来应用到经受或可能经受作用剂如气候作用剂的影响并为此易于表现出皮肤不适的健康皮肤上。在其他特定情形下,本发明的组合可在当皮肤表现出皮肤屏障缺陷的临床征象时应用到皮肤上。

[0082] 因此,本发明的主题是至少有效量的橙皮苷或其一种衍生物与至少有效量的至少一种微生物特别是益生微生物或其一个部分的组合在旨在预防皮肤屏障功能的降低和 / 或加强皮肤屏障功能的组合物特别是皮肤病学组合物的制备中的用途。

[0083] 本发明的另一方面因此是至少有效量的橙皮苷或其一种衍生物与至少有效量的至少一种微生物特别是益生微生物或其一个部分的组合在旨在预防损伤皮肤特别是特应性皮肤屏障功能的降低和 / 或加强损伤皮肤特别是特应性皮肤的屏障功能的组合物特别是皮肤病学组合物的制备中的用途。

[0084] 根据本发明的组合或包含这样的根据本发明的组合的组合物尤其可用于延长皮肤病学病况如特应性类型的急性危象间的缓解期。

[0085] 此外,皮肤屏障功能降低的这种预防和 / 或皮肤屏障功能的这种加强使其具备更强的抵抗力,尤其是对污染物和太阳辐射,以及事实上保护皮肤的活组织免受毒气、重金属

和为燃烧残余物的有机化合物的有害影响（因 UV 辐射而最大化）成为可能。

[0086] 发明人发现，根据本发明的组合可有利地表现出皮肤屏障功能水平的保护活性并因此可限制各种污染物的渗透和提高皮肤对侵害的耐受性。

[0087] 因此还发现，包含至少有效量的橙皮苷或其一种衍生物与有效量的至少一种微生物特别是益生微生物或其一个部分的组合的组合物可保持和保护皮肤免受污染的有害影响。

[0088] 此外，发明人还发现，根据本发明的组合的使用经证明在保护皮肤屏障功能的同时，可特别有效地治疗屏障功能缺陷所带来的、尤其是污染所诱发或加剧的皮肤老化和 / 或光老化征候，特别是对于成人。

[0089] 因此，根据其另一方面，本发明涉及一种特别是用于预防皮肤屏障功能的降低和 / 或加强皮肤屏障功能，以及尤其是预防和 / 或治疗皮肤老化和 / 或光老化征候，尤其是污染诱发或加剧的那些，和 / 或与皮肤干燥相关的紊乱的化妆品和 / 或皮肤病学组合物，所述组合物包含生理学可接受的载体、至少有效量的橙皮苷或其一种衍生物与至少有效量的至少一种微生物特别是益生微生物或其一个部分的组合。

[0090] 本发明还涉及至少有效量的橙皮苷或其一种衍生物与至少有效量的至少一种微生物特别是益生微生物或其一个部分的组合作为预防和 / 或治疗皮肤老化和 / 或光老化征候，特别是污染诱发或加剧的皮肤老化和 / 或光老化征候的作用剂的化妆品用途。

[0091] 根据其另一方面，本发明还涉及至少有效量的橙皮苷或其一种衍生物与至少有效量的至少一种微生物特别是益生微生物或其一个部分的组合作为对抗污染的作用剂的化妆品用途。

[0092] 根据其另一方面，本发明还涉及至少有效量的橙皮苷或其一种衍生物与至少有效量的至少一种微生物特别是益生微生物或其一个部分的组合在旨在预防和 / 或治疗皮肤老化和 / 或光老化征候，特别是污染诱发或加剧的皮肤老化和 / 或光老化征候的组合物特别是化妆品和 / 或皮肤病学组合物的制备中的用途。

[0093] 根据其另一方面，本发明还涉及一种旨在预防皮肤屏障功能的降低和 / 或加强皮肤的屏障功能的皮肤化妆品治疗方法，所述方法包括给予至少有效量的橙皮苷或其一种衍生物与至少有效量的至少一种微生物特别是益生微生物或其一个部分的组合。

[0094] 根据其另一方面，本发明还涉及一种预防和 / 或治疗与角蛋白物质干燥相关的紊乱和特别是干皮症的化妆品治疗方法，所述方法包括给予例如患干皮症的患者至少有效量的橙皮苷或其一种衍生物与至少有效量的至少一种微生物特别是益生微生物或其一个部分的组合。

[0095] 根据其另一方面，本发明还涉及一种皮肤老化和 / 或光老化征候，特别是污染诱发或加剧的征候的化妆品治疗方法，所述方法包括给予至少有效量的橙皮苷或其一种衍生物与至少有效量的至少一种微生物特别是益生微生物或其一个部分的组合。

[0096] 特别地，根据本发明的方法可包括至少一个阶段，所述阶段为向具有脆弱或细腻皮肤的个体的皮肤和 / 或向具有衰退皮肤的个体的皮肤特别是至少 60 岁甚至至少 75 岁的个体的皮肤和 / 或向具有机械损伤皮肤或机械损伤皮肤区域的个体的皮肤特别是面部或身体剃过的皮肤和 / 或干燥的皮肤应用至少有效量的橙皮苷或其一种衍生物与至少有效量的至少一种微生物特别是益生微生物或其一个部分的组合。

[0097] 除非另有指出,否则在本发明的上下文中,术语“皮肤”应理解为指身体的任何皮肤表面,包括皮肤并扩展到头皮及粘膜和半粘膜。

[0098] 在本发明的含义内,术语“预防”应理解为指减少发生现象的风险的事实。

[0099] 在本发明的含义内,表述“预防皮肤屏障功能的降低”指预防所述屏障功能低于皮肤的天然有效性水平的任何有害变化,所述有害变化结果可能引起如上所定义的一种或多种皮肤紊乱的出现。

[0100] 在本发明的含义内,表述“角蛋白物质”旨在指人或动物源的皮肤、头皮、粘膜和半粘膜、指甲及角蛋白纤维。

[0101] 术语“有效量”在本发明的含义内应理解为指足以产生预期效果的量。

[0102] 术语“屏障功能缺陷带来的皮肤老化和 / 或光老化征候”在本发明的含义内应理解为指真皮和 / 或表皮组织中的有害变化、暗哑或不柔软的皮肤、因弹性纤维中的有害变化而松弛、皮肤的萎软外观、肌肉弹性损失、皮肤微地形或面部曲线中的有害变化、皮肤变色等。

[0103] 根据本发明的组合可配制在化妆品或皮肤病学组合物中。

[0104] 根据一个实施方案,根据本发明的用途或方法可包括通过局部途径或经口或肠胃外投药应用根据本发明的组合。

[0105] 术语“局部途径”应理解为指根据本发明的组合或包含该组合的组合物通过应用于如上所定义的皮肤给予。

[0106] 根据另一实施方案,根据本发明的用途或方法可包括通过空气或皮下途径给予根据本发明的组合。

[0107] 皮下给药可特别是用注射器进行。

[0108] 如上所指出的那样,可设想局部途径和经口途径实施本发明。

[0109] 尽管如此,根据定义,局部产品将局部作用于待处理的区域上,在所述区域上,局部产品可能不均匀分布,需要仔细反复的涂施。此外,其有时可能引起皮肤副作用,甚至是不适。

[0110] 相比之下,经口途径具有快速而不是非常受限制的给药方法的全面影响整个皮肤及其深层(真皮、皮下组织)的优势。具体而言,代谢物和其他活性营养物通过血液循环分布在特别是真皮基质中。经口途径或贴剂给药也具有快速而不是非常受限制的给药方法的优势。

[0111] 根据优选的实施方案,根据本发明的化妆品用途因此通过经口途径实现,且根据本发明的方法包括通过经口途径给予根据本发明的所述组合。

[0112] 微生物,特别是益生微生物

[0113] 适用于本发明的微生物为可无风险地给予动物或人的微生物。

[0114] 特别地,本发明中使用了至少一种称为益生型的微生物。

[0115] 在本发明的含义内,术语“益生微生物”应理解为指当以适宜的量消费时对其宿主的健康有正面效果(“Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotic in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria, 2001 年 10 月 6 日”)且特别是可改善肠道微生物平衡的活的微生物。

[0116] 根据本发明的可替代形式，该微生物以隔离形式、即不与一种或多种能在其源介质中与其合并的化合物混合的形式采用。

[0117] 在本发明的含义内，术语“部分”具体指所述微生物的可与所述整个微生物类似地有效治疗干皮病的片段。

[0118] 适用于本发明的微生物可特别是选自子囊菌例如酵母、耶氏酵母、克鲁维酵母、有孢圆酵母、栗酒裂殖酵母、德巴利酵母、假丝酵母、毕赤酵母、曲霉和青霉菌，双歧杆菌属、畸形菌属、梭菌属、蜜蜂球菌属、丙酸菌属、肠球菌属、乳球菌属、葡萄球菌属、消化链球菌属、杆菌属、小球菌属、微球菌属、明串珠菌属、魏斯氏菌属、气球菌属、酒球菌属或乳杆菌属的细菌，及其混合物。

[0119] 作为特别适用于本发明的子囊菌，可特别提及解脂耶氏酵母和乳酸克鲁维斯酵母以及酿酒酵母、有孢圆酵母、栗酒裂殖酵母、假丝酵母和毕赤酵母。

[0120] 至于益生微生物，常使用如下细菌和酵母属：

[0121] - 乳酸菌：其通过乳酸发酵产生糖。

[0122] 根据其形态，其分为两组：

[0123] ●乳杆菌种：嗜酸乳杆菌、食淀粉乳杆菌、干酪乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、短乳杆菌、卷曲乳杆菌、德氏乳杆菌（保加利亚亚种、乳亚种）、发酵乳杆菌、瑞士乳杆菌、鸡乳杆菌、加氏乳杆菌、约氏乳杆菌、副干酪乳杆菌、植物乳杆菌、罗伊氏乳杆菌、唾液乳杆菌、消化乳杆菌、弯曲乳杆菌、干酪乳杆菌干酪亚种、清酒乳杆菌

[0124] ●球菌：肠球菌（粪肠球菌、屎肠球菌）、乳酸乳球菌（乳或乳脂亚种）、肠膜明串珠菌右旋葡聚糖亚种、乳酸片球菌、菊糖芽孢乳杆菌、唾液链球菌嗜热亚种、嗜热链球菌、肉葡萄球菌、木糖葡萄球菌

[0125] - 双歧杆菌种：青春双歧杆菌、动物双歧杆菌、两歧双歧杆菌、短双歧杆菌、乳双歧杆菌、长双歧杆菌、婴儿双歧杆菌、假小链双歧杆菌

[0126] - 酵母：酵母菌属（酿酒酵母或此外布拉氏酵母）

[0127] - 其他生孢菌：杆菌（蜡状芽孢杆菌或枯草杆菌）、凝固芽孢杆菌、地衣形芽孢杆菌、大肠杆菌 nissle 菌株、费氏丙酸杆菌

[0128] - 及其混合物。

[0129] 乳酸菌和双歧杆菌是最常使用的益生菌。

[0130] 益生微生物的具体实例有青春双歧杆菌、动物双歧杆菌、两歧双歧杆菌、短双歧杆菌、乳双歧杆菌、长双歧杆菌、婴儿双歧杆菌、假小链双歧杆菌、嗜酸乳杆菌 (NCFB 1748)、食淀粉乳杆菌、干酪乳杆菌 (Shirota)、鼠李糖乳杆菌 (GG 菌株)、短乳杆菌、卷曲乳杆菌、德氏乳杆菌（保加利亚亚种、乳亚种）、发酵乳杆菌、瑞士乳杆菌、鸡乳杆菌、加氏乳杆菌、约氏乳杆菌 (CNCM I-1225)、副干酪乳杆菌、植物乳杆菌、罗伊氏乳杆菌、唾液乳杆菌、消化乳杆菌、弯曲乳杆菌、干酪乳杆菌干酪亚种、清酒乳杆菌、乳酸乳杆菌、肠球菌（粪肠球菌、屎肠球菌）、乳酸乳球菌（乳或乳脂亚种）、肠膜明串珠菌右旋葡聚糖亚种、乳酸片球菌、菊糖芽孢乳杆菌、唾液链球菌嗜热亚种、嗜热链球菌、肉葡萄球菌、木糖葡萄球菌、酵母菌属（酿酒酵母或此外布拉氏酵母）、杆菌（蜡状芽孢杆菌或枯草杆菌）、凝固芽孢杆菌、地衣形芽孢杆菌、大肠杆菌 nissle 菌株、费氏丙酸杆菌及其混合物。

[0131] 优选所述益生微生物可选自：嗜酸乳杆菌、消化乳杆菌、卷曲乳杆菌、德氏乳杆菌

(保加利亚亚种、乳亚种)、加氏乳杆菌、约氏乳杆菌、罗伊氏乳杆菌、鼠李糖乳杆菌 (GG 菌株)、清酒乳杆菌、乳酸乳球菌、嗜热链球菌、肉葡萄球菌和木糖葡萄球菌及其混合物。

[0132] 这些微生物可以粉的形式即干燥形式或以悬浮体或溶液形式配制。

[0133] 更特别地,其为产生自乳酸菌的益生微生物,如特别是乳杆菌种和 / 或双歧杆菌种。作为这些乳酸菌的示例,更特别地可提及约氏乳杆菌、罗伊氏乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、副干酪乳杆菌、干酪乳杆菌或两歧双歧杆菌、短双歧杆菌、长双歧杆菌、动物双歧杆菌、乳双歧杆菌、婴儿双歧杆菌、青春双歧杆菌或假小链双歧杆菌及其混合物,优选约氏乳杆菌、罗伊氏乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、副干酪乳杆菌及其混合物。

[0134] 非常特别适宜的菌种为按布达佩斯条约分别于 1992 年 6 月 30 日、1999 年 1 月 12 日、1999 年 4 月 15 日、1999 年 4 月 15 日和 2005 年 6 月 7 日以名称 CNCMI-1225、CNCM I-2116、CNCM I-2168、CNCM I-2170 和 CNCM I-3446 保藏在巴斯德研究所 (28rue du Docteur Roux, F-75024 Paris cedex 15) 的约氏乳杆菌、副干酪乳杆菌、青春双歧杆菌、长双歧杆菌和乳双歧杆菌 NCC 2818, 以及长双歧杆菌 (BB536) 及其混合物。

[0135] 根据一个特定的实施方案,所述组合采用橙皮苷或其一种衍生物与至少一种乳杆菌种属更特别是副干酪乳杆菌种的益生微生物或其一个部分。

[0136] 根据一个实施方案,所述益生微生物为按布达佩斯条约于 1999 年 1 月 12 日以名称 CNCM I-2116 保藏在巴斯德研究所 (28rue du Docteur Roux, F-75024 Paris cedex 15) 的副干酪乳杆菌菌株。

[0137] 根据一个特定的实施方案,根据本发明的组合可包含至少两种不同的微生物特别是益生微生物和 / 或其部分。

[0138] 所述微生物可以以活着的、半活性的或灭活的或死亡的形式包含在根据本发明的组合物中。

[0139] 所述微生物也可以部分细胞组分的形式包含。所述微生物或部分也可以冻干粉或培养上清液的形式和 / 或 (如适宜的话) 浓缩的形式引入。

[0140] 通常,根据本发明的组合物可包含占组合物总重量的 0.00001-20% 重量、特别是 0.001-20% 重量、更特别是 0.01-10% 重量的微生物,特别是益生微生物。

[0141] 以灭活甚至死亡的形式、更特别地以溶胞产物的形式采用这些微生物可能是有利的。

[0142] 这样的溶胞产物可按常规方法自所关心的微生物的细胞胞溶作用获得。

[0143] 悬浮体中解离的溶胞产物形式的益生微生物可以相对于载体的总重量而言低于 20% 重量的比例、特别是 0.0001-20% 重量的比例、更特别是 0.01-10% 重量的比例配制在适宜的载体中。

[0144] 当所述微生物和 / 或其部分是活着的时候,所述微生物和 / 或其部分可以相当于载体的至少 10^3 ufc/g 的量、特别是 10^5 - 10^{15} ufc/g 更特别是 10^7 - 10^{12} ufc/g 的剂量配制在适宜的载体中。

[0145] 因此,根据本发明的组合物通常包含 10^3 - 10^{12} ufc、特别是 10^5 - 10^{10} ufc、更特别是 10^7 - 10^9 ufc 每克载体的活微生物,特别是益生微生物。

[0146] 橙皮苷

[0147] 橙皮苷属于黄酮家族,其为天然的糖苷化合物,主要见于柑橘类水果中,即柑橘属

水果如橙子、柠檬或苦橙、或葡萄。

[0148] 其主要存在于柑橘类水果的皮中,但也大量见于果肉及柑橘类水果的果汁中。

[0149] 橙皮苷为糖基化化合物,包含橙皮素($3',5,7$ -三羟基- $4'$ -甲氧基黄酮)的核,所述核上共价连接糖苷部分,所述糖苷部分由与橙皮素的7位碳上存在的羟基相连的芦丁糖(L-鼠李糖基-(α 1 → 6)-葡萄糖)形成。

[0150] “橙皮苷”因此旨在指化合物(S)-7-[[6-O-(6-脱氧- α -L-甘露吡喃糖基)- β -D-吡喃葡萄糖基]氧代]-2,3-二氢-5-羟基-2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮。

[0151] 橙皮苷衍生物可选自其糖苷配基形式、其查耳酮形式、其糖基化形式和其甲基化形式及此外血液循环中作为代谢产物所见的其硫酸盐或葡糖苷酸形式。

[0152] 橙皮苷衍生物可通过本领域技术人员熟知的各种工艺如酶处理获得或也可通过合成获得。葡萄糖-7-橙皮素可因此通过用鼠李糖苷酶或橙皮苷酶处理制备。

[0153] 作为橙皮苷衍生物,可特别提及如下化合物:

[0154] -由橙皮苷的非糖基化黄酮核组成的橙皮素化合物,其具有下式:(S)-2,3-二氢-5,7-二羟基-2-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮; $3',5,7$ -三羟基- $4'$ -甲氧基-黄酮;

[0155] - α -葡糖基橙皮苷,其包含1-20个通过1,4键彼此连接的葡萄糖残基的链,所述葡萄糖残基的链自身通过1,4型键连接到橙皮苷的葡萄糖残基的4位上;这些橙皮苷衍生物及其制备工艺见述于特别是专利申请EP 0 825 196和专利US6,048,712中;

[0156] -甲基橙皮苷化合物,特别是化合物 $3'$ -甲基-7-(鼠李糖基-2-甲基葡萄糖基)橙皮素和化合物 $3'$ -甲基橙皮素,这些化合物及其制备工艺见述于专利US 858 784中;

[0157] -橙皮素的硫酸盐或葡糖苷酸结合物,其与橙皮素一起作为血液循环中橙皮苷的代谢产物见到。

[0158] 根据一个实施方案,橙皮苷及其衍生物可选自橙皮素和橙皮素葡糖苷酸。

[0159] 通常,橙皮苷或其一种衍生物的有效量可以占包含其的组合物的总重量的0.00001-20%重量、例如0.001-10%重量或5-10%重量的比例采用。

[0160] 通常,在根据本发明的工艺和用途中,橙皮苷或其一种衍生物以每人每天给予(通过经口途径)100mg-1000mg、优选200mg-800mg、优选300mg-600mg和约500mg橙皮苷或其一种衍生物的剂量采用。

[0161] 有利地,根据本发明的旨在通过经口途径给予的组合物包含橙皮苷或其衍生物的量为100mg-800mg,优选200mg-800mg,优选300mg-600mg和约500mg。

[0162] 这样的组合物可呈胶囊形式。

[0163] 根据本发明的组合物可以选定给药方法通常可用到的所有剂型提供。

[0164] 载体可以是各种种类的,具体取决于所考虑的组合物的类型。

[0165] 更特别地,关于旨在通过局部途径即在皮肤上给予的组合物,其可为水、水/醇或油溶液、溶液类型的分散体或洗剂或浆液类型的分散体、具有牛奶类型的液体或半液体稠度的乳剂、膏体类型的悬浮体或乳剂、水或无水凝胶、微乳剂、微胶囊、微粒或离子和/或非离子型的囊泡分散体。

[0166] 这些组合物按常见方法制备。

[0167] 在公知方式中，旨在局部给予的剂型还可包含化妆品、药物和 / 或皮肤病学领域中常用的佐剂如亲水或亲脂胶凝剂、亲水或亲脂活性成分、防腐剂、抗氧化剂、溶剂、香料、填料、掩蔽剂、杀菌剂、吸味剂和着色剂。这些各种佐剂的量为所考虑的领域中通常用到的那些，例如占组合物总重量的 0.01–20%。这些佐剂可根据其性质引入到油相和 / 或水相中。

[0168] 作为本发明中可使用的脂肪物质，可提及矿物油（如氢化聚异丁烯和液体矿脂）、植物油（如牛油树脂的液体部分、向日葵油和杏仁油）、动物油（如全氢化角鲨烯、合成油，特别是 Purcellin 油、肉豆蔻酸异丙酯和棕榈树乙基己酯）、不饱和脂肪酸和氟化油（如全氟聚醚）。也可使用脂肪醇、脂肪酸如硬脂酸和例如蜡，特别是石蜡、巴西棕榈蜡和蜂蜡。也可使用聚硅氧烷化合物如硅酮油（例如环聚二甲基硅氧烷和聚二甲基硅氧烷）、硅酮蜡、硅酮树脂和硅酮胶。

[0169] 作为本发明中可使用的乳化剂，可提及例如单硬脂酸甘油酯、聚山梨酯 60、Henkel 以名称 Sinnwax AO[®]出售的鲸蜡硬脂醇 / 包含 33 摩尔氧化乙烯的氧乙烯化鲸蜡硬脂醇混合物、Gattefossé 以名称 Tefose[®] 63 出售的 PEG-6/PEG-32/ 单硬脂酸乙二醇酯混合物、PPG-3 肉豆蔻基醚、聚硅氧烷乳化剂如鲸蜡基二甲基硅氧烷共聚醇、和失水山梨醇单或三硬脂酸酯、PEG-40 硬脂酸酯、氧乙烯化 (20EO) 失水山梨醇单硬脂酸酯。

[0170] 作为本发明中可使用的溶剂，可提及低级醇，特别是乙醇和异丙醇或丙二醇。

[0171] 本发明的组合物还可有利地包含温泉和 / 或矿泉水，特别是选自来自 Vittel 的水、来自 Vichy 盆地的水和来自 La Roche-Posay 的水。

[0172] 在通过经口途径使用本发明的情况下，使用可摄取的载体将是有利的。

[0173] 所述可摄取的载体可以是各种种类的，具体取决于所考虑的组合物的类型。

[0174] 特别地，片剂（包括压缩片剂）、干型口服补充剂和液体形式的口服补充剂因此适于作为食品或药物载体。

[0175] 其可例如为食品补充剂，其配制可按生产特别是可允许受控释放的片剂（包括糖衣片剂）、胶囊（包括硬胶囊）、凝胶、乳剂和水凝胶的标准工艺进行。

[0176] 特别地，根据本发明的组合可以所有其他食品补充剂或强化食品形式引入，例如食品棒或压缩或未压缩的粉。所述粉可在水、充气饮料、乳制品或大豆衍生物中稀释或可以食品棒引入。

[0177] 根据本发明的组合还可配制以赋形剂和这类口服组合物或食品补充剂常用的组分，即特别是脂肪和 / 或水性组分、保湿剂、增稠剂、防腐剂、调质、增香和 / 或包衣剂、抗氧化剂和食品领域中常用的着色剂。

[0178] 用于口服组合物和特别是食品补充剂的配方剂和赋形剂是本领域熟知的，故不在这里详细描述。

[0179] 特别地，牛奶、酸奶、干酪、发酵牛奶、基于牛奶的发酵产品、冰激凌、基于谷物的产品或基于发酵谷物的产品、基于牛奶的粉、儿童和婴儿用制剂、糖果点心、巧克力或谷物类食品、动物特别是家畜用食品、片剂包括压缩片剂、硬胶囊、细菌悬浮液、干型口服补充剂和液体形式的口服补充剂均适于作为膳食或药物载体。

[0180] 不论考虑的是何种给药方法，根据本发明的组合还可有利地与至少一种其他活性成分组合。

[0181] 作为可使用的活性成分,可以有维他命 A、B3、B5、B6、B8、C、D、E 或 PP、类姜黄素、类胡萝卜素、多酚化合物和矿物、糖、氨基酸、包含硫的氨基酸、3 和 6 个不饱和度的脂肪酸、牛磺酸和植物甾醇。

[0182] 特别地,可使用包含维他命 C 和 E 及至少一种类胡萝卜素的复合氧化剂,所述类胡萝卜素特别是选自 β -胡萝卜素、番茄红素、虾青素、玉米黄质和叶黄素、类黄酮如儿茶素、花青素原、花色素苷、泛醌、包含多酚和 / 或双萜的咖啡提取物、菊苣提取物、白果提取物、富含花青素原的葡萄提取物、胡椒提取物、大豆提取物、具有抗氧化性质的其他类黄酮源、脂肪酸、益生元、牛磺酸、白藜芦醇、硒氨基酸或谷胱甘肽前体。

[0183] 在类黄酮中,优选儿茶素和 OPC(前矢车菊素低聚物)。

[0184] 更特别地,在局部剂型中,作为亲水的活性成分,可以有蛋白质或蛋白质水解物、氨基酸、多元醇特别是 C_2-C_{10} 多元醇(如甘油、山梨糖醇、丁二醇和聚乙二醇)、脲、尿囊素、糖和糖衍生物、水溶性维他命、淀粉、或细菌或植物提取物如芦荟提取物。

[0185] 关于亲脂的活性成分,可使用视黄醇(维他命 A)及其衍生物、生育酚(维他命 E)及其衍生物、神经酰胺、精油和非皂化物质(生育三烯酚、芝麻素、 γ -谷维素、植物甾醇、角鲨烯、蜡或萜烯)。

[0186] 作为也能与根据本发明的适于局部途径但更特别是适于口服制剂的组合组合的活性成分,还可考虑旨在预防和 / 或治疗皮肤疾病的所有常用和 / 或公认成分特别是活性剂。

[0187] 作为示例,可以有维他命、矿物、精油、微量元素、多酚、类黄酮、植物雌激素、抗氧化剂如硫辛酸和辅酶 Q10、类胡萝卜素、益生元、蛋白质和氨基酸、单糖和多糖、氨基糖、植物甾醇和植物来源的三萜烯醇。

[0188] 其特别是为维他命 A、C、D、E、PP 和 B 族。在类胡萝卜素中,优选 β -胡萝卜素、番茄红素、叶黄素、玉米黄素和虾青素。特别采用的矿物和微量元素为锌、钙、镁、铜、铁、碘、锰、硒或铬(III)。在多酚化合物中,可特别选取葡萄、茶叶、橄榄、可可、咖啡、苹果、蓝莓、接骨木、草莓、酸果蔓和洋葱多酚。在植物雌激素中,优选选取游离或糖基化形式的异黄酮如染料木素、大豆黄素或黄豆黄素、或此外木酚素,特别是亚麻和五味子的那些。氨基酸或多肽及包含其的蛋白质如牛磺酸、苏氨酸、半胱氨酸、色氨酸或蛋氨酸。脂质优选属于油类,包括单和多不饱和脂肪酸如油酸、亚油酸、 α -亚麻酸、 γ -亚麻酸或十八碳四烯酸、长链鱼 ω -3 脂肪酸如 EPA 和 DHA、或源自植物或动物的共轭脂肪酸如 CLA(共轭亚油酸)。

[0189] 因此,特别是当根据本发明的组合旨在通过经口途径给予时,其还可与至少一种选自番茄红素、维他命 C、维他命 E 和多酚化合物的营养活性成分组合。

[0190] 根据本发明的组合也可与选自如下的其他营养活性成分组合:

[0191] - 抗老化营养活性成分,如膳食抗氧化剂,具有对抗自由基的性质的营养物和内源性抗氧化酶的辅因子,维他命 A、C 或 E,类胡萝卜素,叶黄素,异黄酮,一些矿物如锌、铜、镁或硒,硫辛酸,辅酶 Q10、超氧化物歧化酶(SOD)或牛磺酸。在抗老化活性成分中,可特别提及自植物来源的脂质提取的非皂化部分、芦荟、天然或水解了的海洋胶原质、或富含 ω -3 或 ω -6 脂肪酸(包括 γ -亚麻酸)的植物油或海洋生物油,

[0192] - 光保护性营养活性成分,如抗氧化剂和自由基对抗剂:维他命 A、C 或 E,类胡萝卜素,叶黄素,一些矿物如锌、铜、镁或硒,辅酶 Q10 或超氧化物歧化酶(SOD),

[0193] - 具有保湿或免疫调节性质的营养成分,如青石莲提取物,富含 ω -3 或 ω -6 脂肪酸(包括 γ -亚麻酸)的植物油或海洋生物油,

[0194] - 对更年期的临床征象(如热潮红等)有活性的营养活性成分,如异黄酮,木酚素,DHEA,薯蓣,鼠尾草或蛇麻草提取物,钙、镁、蛋白质水解物或富含 ω -3 脂肪酸的植物油或海洋生物油,

[0195] - 瘦身领域中采用的营养成分,如绿茶、冬青茶、七叶树、可乐果、咖啡因、可可碱、脱氧肾上腺素、菠萝蛋白酶、麻黄、酸橙、钙、绞股兰、藤黄、脱乙酰壳多糖、植物纤维(如仙人掌、苹果、菠萝等)、茴香、黑醋栗、绣线菊或黑萝卜的提取物。

[0196] 本发明还涉及一种预防皮肤屏障功能降低和 / 或加强皮肤屏障功能特别是护理老年人皮肤的化妆品治疗方法,所述方法包括至少一个给予根据本发明的组合的阶段。

[0197] 本发明的化妆品治疗方法可特别是通过经口和 / 或局部途径给予至少一种根据本发明的组合来采用。

[0198] 通过局部途径的给予是按使用这些组合物的常用技术施用如上定义的化妆品和 / 或皮肤病学组合物或组合。

[0199] 根据本发明的化妆品方法可通过例如每日局部给予根据本发明的化妆品和 / 或皮肤病学组合物或组合进行,所述组合物或组合可例如配制为凝胶、洗剂或乳剂形式。

[0200] 通过经口途径的给予是一齐或每隔一段时间摄取如上定义的口服组合物。

[0201] 根据一可替代形式,化妆品方法包括至少一个经口给予根据本发明的组合的阶段和至少一个局部给予根据本发明的组合的阶段。

[0202] 根据本发明的方法可包括单次给予。

[0203] 根据另一实施方案,给予每日重复例如 2-3 次,持续一天或更久,通常持续至少 4 周、甚至 4-15 周,如果适宜,中断一个或更多时间段。

[0204] 在描述及如下实施例中,除非另有指出,否则百分数均为重量百分数,以“.....到.....之间”的形式表达的值的范围均包括给出的下限和上限。

[0205] 在其成形前,成分按本领域技术人员易于确定的顺序和条件混合。

附图说明

[0206] 如下实施例和附图作为示例给出,非旨在限制本发明的领域。

[0207] - 图 1:与培养条件(由字母 A、B、C、D 和 E 代表)有关的阳离子葱醜的渗透度。

具体实施方式

[0208] 实施例 1- 根据本发明的组合对重组皮肤的屏障功能的影响的评估

[0209] 为了直接应用于皮肤模型,在所有促进行为中的第一步是在摄取之后营养剂(以下称益生条件培养基)的变化(阶段 A)。

[0210] 随后,取基底外侧区的副干酪乳杆菌刺激的共培养培养基,然后,体外试验其与橙皮苷最重要的代谢物橙皮素-7-葡萄糖苷酸(Hes7Glu)的组合对Episkin[®]模型的屏障功能的影响(阶段 B)。

[0211] A- 益生条件培养基的制备

[0212] 建立肠屏障模型(包含在“transwell”细胞共培养系统[Haller D, 2000]中与人

白细胞共培养的人肠细胞系 (Caco-2))。

[0213] 该模型包括两个独立的培养：

[0214] - 在“transwell”插件上 (insert) 培养肠细胞系 Caco-2, 其随后被置于 12 孔板 (Nunc) 中, 在这里细胞被培养 21 天; 以及

[0215] - 培养人外周血液单核细胞 (白细胞), 其经纯化然后再悬浮在适宜的培养基中。

[0216] 然后在当“transwell”培养物出现 Caco-2 细胞的融合层时将该白细胞悬浮体加到“transwell”培养物的基底外侧部。

[0217] 在单层上皮细胞 (Caco-2) 的顶面处加入 1×10^7 CFU/ml 益生微生物以刺激如此建立的共培养物。该体系随后在 $37^\circ\text{C} / 5\% \text{CO}_2$ 下孵育 16 小时。

[0218] 孵育 (16 小时) 结束时, 取出基底外侧部的培养基以进行测验。

[0219] 该肠细胞与白细胞共培养模型可模拟通过经口途径注入营养成分时存在的细胞相互作用以及在体外模仿体内的情形。

[0220] 活化或非活化肠细胞与作用于顶面的营养剂如益生菌的相互作用导致下面的白细胞受到刺激而产生介素 (细胞因子)。在益生微生物的刺激作用下, 肠粘膜中产生的这些介素或其他免疫调节分子将由血液带到皮肤而起到皮肤加强作用和 / 或对抗局部炎性反应。

[0221] B- 若干营养剂对重组皮肤模型的影响的测定

[0222] Episkin[®]试剂盒在第 6 天 (D6) 收到, 然后按下面五种条件在增殖期培养到第 13 天：

[0223] 1. 常规 Episkin 条件 (条件 A)

[0224] 从 D6 到 D13 用 Episkin[®]分化培养基处理。

[0225] 2. 阴性对照 (条件 B)

[0226] 从 D6 到 D13 用 30% 的阴性对照培养基 (由自 16 小时 Caco-2/PBMC 培养得到的条件培养基) 处理。

[0227] 3. 阳性对照 (条件 C)

[0228] 从 D6 到 D13 用 20% 的益生条件培养基处理。

[0229] 4. 阳性对照 (条件 D)

[0230] 从 D6 到 D13 用 20% 的益生条件培养基 +10 μM Hes7Glu 处理。

[0231] 5. 阳性对照 (条件 E)

[0232] 从 D6 到 D13 用 10 μM Hes7Glu 处理。

[0233] 对于各个 Episkin[®] 批次, 在 6 个孔上对条件 A、B、C、D 和 E 加以研究, 做法是测定在单一介质中配制的非渗透参比化合物 (阳离子葱醣) 的渗透。阳离子葱醣的渗透度可表征各种培养条件对重组组织的屏障功能的影响。

[0234] 应用前移除培养基并代之以 1.5ml Episkin 试验介质, 将试剂盒在 $37^\circ\text{C}, 5\% \text{CO}_2$ 的烘箱中放置 30 分钟。第二次移除介质并代之以新鲜介质, 再次将试剂盒在烘箱中放置 30 分钟。最后用 1.5ml PBS+0.25% Tween (w/w) 代替 Episkin 试验介质并将试剂盒放置在搅拌下的恒温于 32°C 的室 (Certomat) 中。

[0235] 使用非渗透参比染料 (阳离子葱醣)。应用缓冲至 pH7 的浓度 1mM 的 250 μl 单一

制剂,持续 4 小时。

[0236] 收集接收液 (RL),然后在应用结束后通过 HPLC 直接检测。各点重复分析两次。

[0237] 在分析方法的建立过程中,特异性自 RL 空白样 (在无染料的相同制剂条件下应用后获得的接收液) 确认。

[0238] 浓度用同一天产生的标定范围确定。渗透度由 RL 中的量对应用的量的比率计算出,此外所得结果形成用 Wilcoxon 秩和检验进行统计研究的对象。

[0239] 条件 A 使用Episkin®分化培养基作为培养基,其对于该模型的分化是最理想的。

[0240] 条件 B 使用其中引入了 30% 的未刺激条件培养基的介质 (与减少 30% 的常规 Episkin®分化培养基相似)。发现条件 B 下呈现的屏障功能比条件 A 下弱。

[0241] 图 1 示出了各研究条件下阳离子蔥醣參比化合物渗透进接收液中的渗透度。

[0242] 发现用 20% 的副干酪乳杆菌刺激得到的条件培养基给出了与使用未刺激培养基的阴性对照条件 B 显著不同的结果。

[0243] 以 10 μ M 的浓度引入的Hes7Glu 对屏障功能没有显著影响,然而,在 20% 的益生条件培养基下加入此相同浓度则可使屏障功能的有效性与用常规Episkin®分化培养基时所获得的一样好。

[0244] 因此,这些结果清楚地表明了橙皮素 -7- 葡糖昔酸与用益生副干酪乳杆菌刺激的条件培养基结合使用时活性的协同作用。

[0245] 在添加了 20% 的用益生副干酪乳杆菌刺激的条件培养基的培养基中,10M 橙皮素 -7- 葡糖昔酸的引入可使屏障功能的有效性可与标准Episkin®参比条件下获得的相匹敌。

[0246] 实施例 2 :单次剂量凝胶

[0247]

活性成分	%重量
橙皮昔 OBC, Nutrafur 出售 (纯度 93% 的微粒形式橙皮昔)	10
番茄红素	10
约氏乳杆菌 (CNCMI-1225)	10^{10} cfu
赋形剂	
糖浆	50
麦芽糖糊精	17
黄原胶	0.8
苯甲酸钠	0.2

[0248]

水	至 100
---	-------

[0249] 每天可用 200-400ml 的剂量。

[0250] 实施例 3 :胶囊

[0251]

	mg / 胶囊
橙皮苷, Selectchemie 出售 (纯度 93%的微粒形式橙皮苷)	10
副干酪乳杆菌 (CNCMI-2116)	10^{10} cfu
甘油	150
硬脂酸镁	0.02
天然香料	至 100

[0252] 每天可用 1-3 粒这些胶囊。

[0253] 实施例 4

[0254] 向实施例 2 的制剂中加入包含 60mg 维他命 C、100 μ g 维他命 E 和 6mg β - 胡萝卜素的维他命复合物。

[0255] 实施例 5

[0256] 向实施例 2 的制剂中加入包含 100mg 维他命 C、100 μ g 维他命 E 和 6mg 番茄红素每胶囊的维他命复合物。

[0257] 实施例 6 :单次剂量凝胶

[0258]

活性成分	%重量
橙皮苷, Selectchemie 出售 (纯度 93%的微粒橙皮苷)	10
番茄红素	10
副干酪乳杆菌 (CNCMI-2116)	10^{10} cfu
赋形剂	
糖浆	50
麦芽糖糊精	17
黄原胶	0.8
苯甲酸钠	0.2

水	至 100
---	-------

[0259] 每天可用 200–400ml 的剂量。

实施例 7 :胶囊

[0261]

	mg / 胶囊
维他命 C	60
橙皮苷 OBC, Nutrafur 出售 (纯度 93% 的微粒橙皮苷)	8
副干酪乳杆菌 (CNCMI-2116)	10^{10} cfu
甘油	150
硬脂酸镁	0.02
天然香料	至 100

[0262] 每天可用 1–3 粒这些胶囊。

实施例 8

[0264] 向实施例 7 的制剂中加入包含 60mg 维他命 C、100 μ g 维他命 E 和 6mg β – 胡萝卜素的维他命复合物。

实施例 9

[0266] 向实施例 7 的制剂中加入包含 100mg 维他命 C、100 μ g 维他命 E 和 6mg 番茄红素每胶囊的维他命复合物。

[0267] 实施例 10 :用于面部护理的膏体 (%)重量)

[0268] 橙皮素	5.00
[0269] 副干酪乳杆菌 (CNCMI-2116)	10.00
[0270] 抗氧化剂	0.05
[0271] 异丙醇	40.00
[0272] 硬脂酸甘油酯	1.00
[0273] 鲸蜡硬脂醇 / 包含 33 摩尔 EO 的氧乙烯化鲸蜡硬脂醇	
[0274] (Sinnowax A0, Henkel 出售)	3.00
[0275] 鲸蜡醇	1.00
[0276] 聚二甲基硅氧烷 (DC 200Fluid, Dow Corning 出售)	1.00
[0277] 液体石蜡	6.00
[0278] 肉豆蔻酸异丙酯 (Estol IPM 1514, Unichema 出售)	3.00
[0279] 抗氧化剂	0.05
[0280] 甘油	20.00
[0281] 防腐剂	0.30
[0282] 水	至 100.00

[0283]	<u>实施例 11</u> : 用于身体护理的洗剂	(%重量)
[0284]	橙皮素葡萄糖苷酸	5.00
[0285]	副干酪乳杆菌 (CNCMI-2116)	10.00
[0286]	抗氧化剂	0.05
[0287]	异丙醇	40.00
[0288]	防腐剂	0.30
[0289]	水	至 100.00
[0290]	<u>实施例 12</u> : 用于手的洗剂	(%重量)
[0291]	橙皮素	5.00
[0292]	副干酪乳杆菌 (CNCMI-2116)	10.00
[0293]	抗氧化剂	0.05
[0294]	异丙醇	40.00
[0295]	防腐剂	0.35
[0296]	水	至 100.00
[0297]	<u>实施例 13</u> : 用于身体护理的凝胶	(%重量)
[0298]	橙皮素葡萄糖苷酸	5.00
[0299]	副干酪乳杆菌 (CNCMI-2116)	10.00
[0300]	抗氧化剂	0.05
[0301]	维他命 C	2.50
[0302]	抗氧化剂	0.05
[0303]	异丙醇	40.00
[0304]	防腐剂	0.30
[0305]	水	至 100.00
[0306]	<u>实施例 14</u> : 胶囊	
[0307]		

	mg / 胶囊
橙皮苷, Selectchemie 出售 (纯度 93% 的微粒形式橙皮苷)	500
副干酪乳杆菌 (CNCMI-2116)	10^9 cfu
甘油	150
硬脂酸镁	0.02
天然香料	至 1000

[0308] 每天可用 1-3 粒这些胶囊。

[0309] 实施例 15 : 胶囊

[0310]

	mg/ 胶囊
维他命 C	60
橙皮昔 OBC, Nutrafur 出售 (纯度 93% 的微粒橙皮昔)	500
副干酪乳杆菌 (CNCMI-2116)	10^9 cfu
甘油	150
硬脂酸镁	0.02
天然香料	至 1000

[0311] 每天可用 1-3 粒这些胶囊。

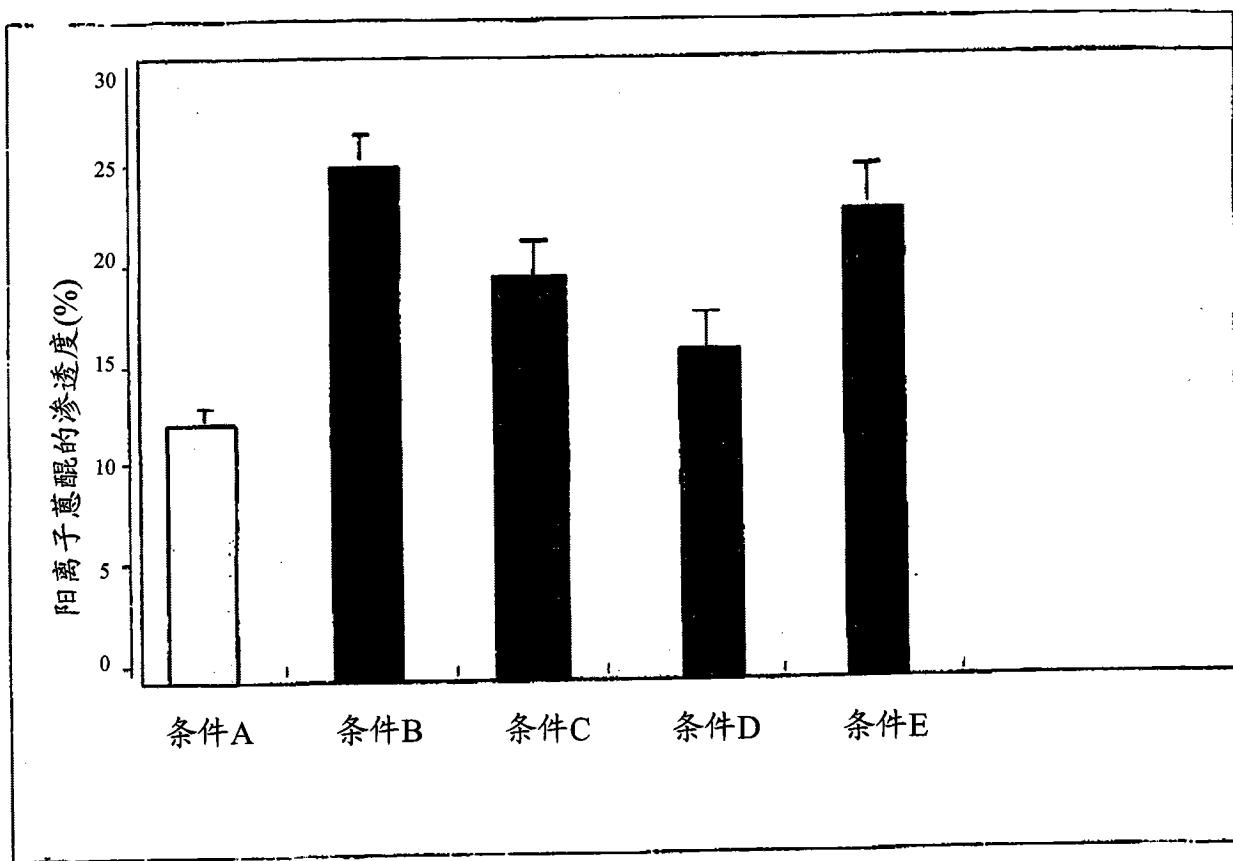


图 1 :与培养条件有关的阳离子蒽醌的渗透度