



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101856313 B

(45) 授权公告日 2014. 02. 19

(21) 申请号 200910265295. 4

A61P 17/18(2006. 01)

(22) 申请日 2009. 12. 30

A61K 31/7004(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/144, 756 2009. 01. 15 US

0859151 2008. 12. 30 FR

(56) 对比文件

US 20040146474 A1, 2004. 07. 29, 说明书第 1 — 5 页.

EP 1428522 A1, 2004. 06. 16, 权利要求 1-12.

(73) 专利权人 欧莱雅公司

地址 法国巴黎

审查员 贺伊博

(72) 发明人 朱利安·拉布罗

让-蒂埃里·西莫内

帕斯卡尔·波尔特

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 张颖 樊卫民

(51) Int. Cl.

A61K 8/60(2006. 01)

A61K 8/69(2006. 01)

A61Q 19/08(2006. 01)

A61Q 19/00(2006. 01)

A61Q 5/00(2006. 01)

A61M 5/00(2006. 01)

A61K 31/7076(2006. 01)

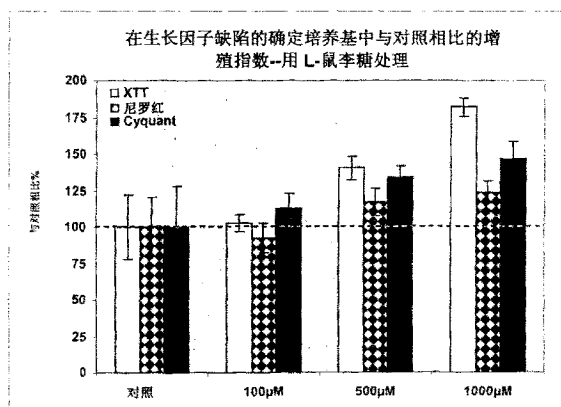
权利要求书3页 说明书22页 附图2页

(54) 发明名称

单糖与腺苷的组合及其美容学应用

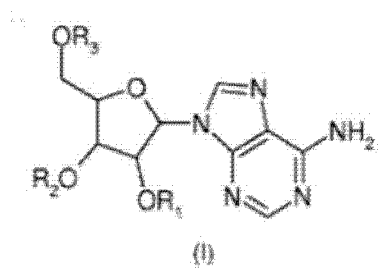
(57) 摘要

本发明涉及单糖与腺苷的组合及其美容学应用。本发明涉及组合物,特别是美容学和/或皮肤学组合物,在生理可接受的介质中包含至少一种选自甘露糖、鼠李糖及其混合物的单糖,与至少一种选自腺苷、其类似物及其混合物的其它化合物的组合。



1. 美容学组合物,在生理可接受的介质中,包含单糖,与腺苷、其类似物或其混合物的组合,其中所述单糖是鼠李糖,其中所述腺苷、其类似物或其混合物的量相对于组合物的总重量在 0.01 重量%到 10 重量%之间,并且所述单糖的量相对于组合物的总重量在 0.001 重量%到 30 重量%之间,

并且其中腺苷或其类似物选自腺苷,2'-脱氧腺苷,2',3'-异亚丙基腺苷,丰加霉素,1-甲基腺苷,N-6-甲基腺苷,腺苷 N-氧化物,6-甲基巯基嘌呤核苷,6-4 氯嘌呤核苷,苯基异丙基腺苷,1-甲基异鸟苷,N6-环己基腺苷,N6-环戊基腺苷,2-氯-N6-环戊基腺苷,2-氯腺苷,N6-苯基腺苷,2-苯基氨基腺苷,MECA,N6-苯乙基腺苷,2-对-(2-羧基乙基)苯乙基氨基-5'-N-乙基甲酰氨基腺苷,N-乙基甲酰氨基腺苷,5'-(N-环丙基)甲酰氨基腺苷,DPMA,腺苷地尔,赤型-9-(2-羟基-3-壬基)-腺苷,碘代杀结核菌素,式(I)的化合物,及其盐和光学异构体:



其中:

R_1 和 R_2 是相同的,表示直链饱和 C1-C6 或不饱和 C2-C6、或支链饱和或不饱和 C3-C6 基于烃的基团,或与它们所连接的氧原子一起形成异亚丙基;

R_3 表示:

(i) 直链饱和 C1-C10 或不饱和 C2-C10、或支链饱和或不饱和 C3-C10 基于烃的基团,任选被选自 $-OR'$ 、 $-NR' R''$ 、 $-COOR'$ 、 $-CONR' R''$ 、 $-CF_3$ 、 $-F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ 的至少一个基团取代,或

(ii) 基团 $-COR_4$, R_4 表示直链饱和 C1-C9 或不饱和 C2-C9、或支链饱和或不饱和 C3-C9 基于烃的基团,任选被选自 $-OR'$ 、 $-NR' R''$ 、 $-COOR'$ 、 $-CONR' R''$ 、 $-CF_3$ 、 $-F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ 的至少一个基团取代;或

(iii) 基于生物素的酯基;

R' 和 R'' 表示氢原子,直链饱和 C1-C6 或不饱和 C2-C6、或支链饱和或不饱和 C3-C6 基于烃的基团,任选被选自 $-OZ$ 、 $-NZZ'$ 、和 $-COOZ$ 的至少一个基团取代, Z 和 Z' 彼此独立地表示氢原子,或直链饱和 C1-C6 或不饱和 C2-C6、或支链饱和或不饱和 C3-C6 基于烃的基团。

2. 权利要求 1 的组合物,还包含至少一种镁盐和至少一种钾盐。

3. 权利要求 2 的组合物,其特征在于所述镁盐是硫酸镁。

4. 权利要求 2 的组合物,其特征在于所述钾盐是甘草酸二钾。

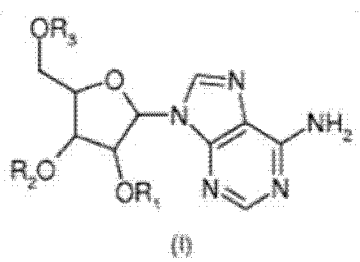
5. 前述权利要求任一项的组合物,其特征在于所述腺苷类似物选自 2'-脱氧腺苷,2',3'-异亚丙基腺苷,丰加霉素,1-甲基腺苷,N-6-甲基腺苷,腺苷 N-氧化物,6-甲基巯基嘌呤核苷和 6-4 氯嘌呤核苷。

6. 权利要求 1-4 任一项的组合物,其特征在于所述腺苷类似物选自苯基异丙基腺苷,1-甲基异鸟苷,N6-环己基腺苷,N6-环戊基腺苷,2-氯-N6-环戊基腺苷,2-氯腺苷,

N6- 苯基腺苷, 2- 苯基氨基腺苷, MECA, N6- 苄基腺苷, 2- 对-(2- 羧基乙基) 苄基氨基-5'-N- 乙基甲酰氨基腺苷, N- 乙基甲酰氨基腺苷, 5'-(N- 环丙基) 甲酰氨基腺苷, DPMA 和腺苷地尔。

7. 权利要求 1 的组合物, 其特征在于所述腺苷类似物选自赤型-9-(2- 羟基-3- 壬基)- 腺苷和碘代杀结核菌素。

8. 权利要求 1 的组合物, 特征在于所述腺苷类似物选自下式 (I) 的化合物, 及其盐和光学异构体:



其中:

R_1 和 R_2 是相同的, 表示直链饱和 C1-C6 或不饱和 C2-C6、或支链饱和或不饱和 C3-C6 基于烃的基团, 或与它们所连接的氧原子一起形成异亚丙基;

R_3 表示:

(i) 直链饱和 C1-C10 或不饱和 C2-C10、或支链饱和或不饱和 C3-C10 基于烃的基团, 任选被选自 $-OR'$ 、 $-NR' R''$ 、 $-COOR'$ 、 $-CONR' R''$ 、 $-CF_3$ 、 $-F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ 的至少一个基团取代, 或

(ii) 基团 $-COR_4$, R_4 表示直链饱和 C1-C9 或不饱和 C2-C9、或支链饱和或不饱和 C3-C9 基于烃的基团, 任选被选自 $-OR'$ 、 $-NR' R''$ 、 $-COOR'$ 、 $-CONR' R''$ 、 $-CF_3$ 、 $-F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ 的至少一个基团取代; 或

(iii) 基于生物素的酯基;

R' 和 R'' 表示氢原子, 直链饱和 C1-C6 或不饱和 C2-C6、或支链饱和或不饱和 C3-C6 基于烃的基团, 任选被选自 $-OZ$ 、 $-NZZ'$ 、和 $-COOZ$ 的至少一个基团取代, Z 和 Z' 彼此独立地表示氢原子, 或直链饱和 C1-C6 或不饱和 C2-C6、或支链饱和或不饱和 C3-C6 基于烃的基团。

9. 权利要求 1 到 4 任一项的组合物, 其特征在于所述组合是鼠李糖和腺苷。

10. 权利要求 1 的组合物, 其中所述单糖的量相对于组合物的总重量在 0.1 重量% 到 10 重量% 之间。

11. 权利要求 10 的组合物, 其中所述单糖的量相对于组合物的总重量在 0.5 重量% 到 6 重量% 之间。

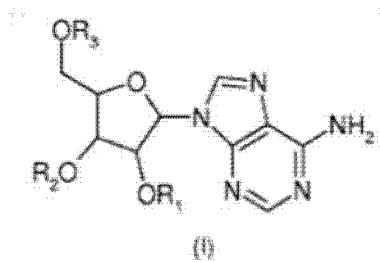
12. 权利要求 1 的组合物, 其特征在于适于局部施用到皮肤或其覆盖物, 适于口服施用或皮肤注射。

13. 前述权利要求任一项的组合物的非治疗目的的美容学应用, 用于减轻和 / 或防止皮肤或其覆盖物的老化迹象。

14. 权利要求 13 的应用, 用于减轻和 / 或防止皱纹和 / 或细纹的特征。

15. 装置, 至少含有单糖, 与腺苷、其类似物或其混合物的组合, 其中所述单糖是鼠李糖, 所述腺苷、其类似物或其混合物的量相对于组合物的总重量在 0.01 重量% 到 10 重量%

之间,并且所述单糖的量相对于组合物的总重量在0.001重量%到30重量%之间,其中腺苷或其类似物选自腺苷,2'-脱氧腺苷,2',3'-异亚丙基腺苷,丰加霉素,1-甲基腺苷,N-6-甲基腺苷,腺苷N-氧化物,6-甲基巯基嘌呤核苷,6-4氯嘌呤核苷,苯基异丙基腺苷,1-甲基异鸟苷,N6-环己基腺苷,N6-环戊基腺苷,2-氯-N6-环戊基腺苷,2-氯腺苷,N6-苯基腺苷,2-苯基氨基腺苷,MECA,N6-苯乙基腺苷,2-对-(2-羧基乙基)苯乙基氨基-5'-N-乙基甲酰氨基腺苷,N-乙基甲酰氨基腺苷,5'-(N-环丙基)甲酰氨基腺苷,DPMA,腺苷地尔,赤型-9-(2-羟基-3-壬基)-腺苷,碘代杀结核菌素,式(I)的化合物,及其盐和光学异构体:



其中:

R_1 和 R_2 是相同的,表示直链饱和 C1-C6 或不饱和 C2-C6、或支链饱和或不饱和 C3-C6 基于烃的基团,或与它们所连接的氧原子一起形成异亚丙基;

R_3 表示:

(i) 直链饱和 C1-C10 或不饱和 C2-C10、或支链饱和或不饱和 C3-C10 基于烃的基团,任选被选自 $-OR'$ 、 $-NR' R''$ 、 $-COOR'$ 、 $-CONR' R''$ 、 $-CF_3$ 、 $-F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ 的至少一个基团取代,或

(ii) 基团 $-COR_4$, R_4 表示直链饱和 C1-C9 或不饱和 C2-C9、或支链饱和或不饱和 C3-C9 基于烃的基团,任选被选自 $-OR'$ 、 $-NR' R''$ 、 $-COOR'$ 、 $-CONR' R''$ 、 $-CF_3$ 、 $-F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ 的至少一个基团取代;或

(iii) 基于生物素的酯基;

R' 和 R'' 表示氢原子,直链饱和 C1-C6 或不饱和 C2-C6、或支链饱和或不饱和 C3-C6 基于烃的基团,任选被选自 $-OZ$ 、 $-NZZ'$ 、和 $-COOZ$ 的至少一个基团取代, Z 和 Z' 彼此独立地表示氢原子,或直链饱和 C1-C6 或不饱和 C2-C6、或支链饱和或不饱和 C3-C6 基于烃的基团,

并且该装置适合于表皮内和 / 或真皮内和 / 或皮下注射。

单糖与腺苷的组合及其美容学应用

技术领域

[0001] 本发明涉及组合物,特别是美容学和/或皮肤学组合物,在生理可接受的介质中包含至少一种选自甘露糖、鼠李糖及其混合物的单糖,与至少一种选自腺苷、其类似物及其混合物的其它化合物的组合。

背景技术

[0002] 人类皮肤主要由两层构成,即真皮和覆盖在真皮表面的表皮。天然的人类表皮主要由三种类型的细胞构成,即占绝大部分的角质细胞,黑素细胞和朗格汉斯细胞(Langerhans cell)。这三种类型中的每种细胞,都通过其内在的功能,对皮肤在身体中发挥的重要作用做出贡献,特别是皮肤保护身体对抗外部侵蚀因素(天气,紫外线,烟草制品等)的功能,这也被称为“屏障功能”。

[0003] 表皮是角质化的、复层扁平上皮,90%由角质细胞构成。将真皮与表皮分隔开的基底膜的细胞朝向表皮表面的逐渐分化,尤其包括角质细胞的分化,角质细胞朝向皮肤表面迁移,并在那里脱落。

[0004] 表皮的老化主要表现为其厚度的降低。表皮的萎缩是角质细胞增殖的减慢和老化的角质细胞积累的结果。角质层变得暗淡无光。

[0005] 真皮为表皮提供固体支撑。真皮还是向表皮供给养分的部分。真皮主要由成纤维细胞和细胞外基质构成,细胞外基质主要由胶原蛋白、弹性蛋白和被称为基质的物质构成。这些成分由成纤维细胞合成。表皮与真皮之间的粘附由真皮表皮联结(dermo-epidermal junction)提供。真皮表皮联结是大约100nm厚的复合物区,包含基底角质细胞的基低极、表皮膜和表层真皮的基底下区。

[0006] 胶原蛋白是皮肤细胞外基质的主要蛋白。到目前为止,已经鉴定到20种胶原蛋白,被称为从I到XX。整个表皮中存在的主要胶原蛋白是I型和III型胶原蛋白,它们形成了整个真皮的细胞外基质(这些胶原蛋白占真皮干重的70-80%)。此外,胶原蛋白不是全都由同样类型的细胞合成:I型和III型胶原蛋白主要由真皮成纤维细胞产生,而VII型胶原蛋白由两种类型的细胞、角质细胞和成纤维细胞产生。它们表达的调控在不同胶原蛋白之间是不同的,例如胶原蛋白I和VII不以同样的方式受某些细胞因子调控;具体来说,TNF- α 和白细胞调节素刺激胶原蛋白VII,并对胶原蛋白I负调控。总之,所有胶原蛋白分子都是共同前体(即前胶原的 α 链)的变体。

[0007] 随着老化,胶原变得越来越薄,并在皮肤表面出现皱纹。皮肤的老化部分是一种遗传程序化的机制。

[0008] 此外,某些环境因素例如吸烟和尤其是暴露于日光加速了皮肤老化。因此,皮肤在暴露于日光的区域、例如手背或面部,具有更加老化的表象。因此,这些其它因素也对皮肤的天然胶原具有不利影响。

[0009] 因此,倘若胶原蛋白的重要功能在于皮肤的完整性以及它对外部机械类型的侵蚀因素的抗性,则刺激这些胶原蛋白、特别是I型胶原蛋白的合成,似乎是克服皮肤老化迹象

的有效手段。在自然和 / 或光化性老化过程中,表皮也经历了许多改变和降解,这反映为随着老化,出现微纹损伤,皮肤的屏障功能受损,出现皱纹和细纹,皮肤机械性质的损失、特别是皮肤缺少弹性,以及肤色失去光泽。

[0010] 表情皱纹的产生机制与由老化引起的皱纹的产生机制不同。具体来说,表情皱纹是由产生面部表情的皮肤肌肉作用于皮肤上的紧张性效应所产生的。依赖于脸型、面部表情的频率和可能的抽搐,它们甚至可能从儿童期就出现。表情皱纹的特征为在由皮肤肌肉所围绕的鼻部(鼻沟)、嘴部(口周围的皱纹和“苦脸”皱纹)和眼部(鱼尾纹(crow's feet wrinkle))形成的开口周围出现沟纹,它们也在眼眉之间(眉间纹或狮纹(lion wrinkles))和前额上出现。

[0011] 到目前为止,唯一通常用于作用于表情皱纹的手段,首先是将肉毒杆菌毒素注射到特别是眉间纹中,所述眉间纹是眼眉之间的皱纹(参见 J. D. Carrutgers 等, J. Dermatol. Surg. Oncol., 1992, 18, pp. 17-21),其次是基于胶原蛋白、透明质酸或聚乙酸的可降解植入物。

[0012] 因此,获得可用的产品,其效应是通过增加角质细胞的增殖,刺激成纤维细胞的增殖和 / 或代谢、特别是刺激前胶原和胶原蛋白的合成,而导致再生皮肤组织,也用于对抗造成表情皱纹形成的皮肤收缩,其重要性可能是值得赞赏的。

[0013] 从文献中已经了解到,使用药剂例如视黄醇,促进角质细胞的增殖,并且可以刺激表皮更新和维护,和 / 或增加表皮的厚度:这种效应在后文中被称为直接生物学效应。但是,视黄醇当用于美容学组合物时具有某些缺点。具体来说,它对氧化的稳定性低,并对消费者产生不利的副作用,特别是例如皮肤刺激。因此,需要发现其它具有直接生物学效应的化合物,所述化合物容易获得,并且其效能对于在美容学中的最适应用来说是可接受的。

[0014] 本申请人令人吃惊地并意外地发现,至少一种选自甘露糖、鼠李糖及其混合物的单糖,与至少一种选自腺苷、其类似物及其混合物的其它化合物的组合,导致了互补性的作用,既作用于皮肤的微纹,使得具体来说对抗表情皱纹的形成成为可能,也能够通过刺激代谢和表皮更新的过程而刺激真皮和 / 或表皮再生,导致减轻了自然老化和光致老化的迹象出现。因此,本发明的组合导致了参与表情皱纹产生的皮肤收缩细胞、特别是沿着在皮肤肌肉的收缩效应下产生的张力线分布的成纤维细胞的放松、舒展和分化的降低。本发明的组合也可以协同刺激真皮成纤维细胞产生 I 型前胶原。

[0015] 事实上,本申请人已经证实了甘露糖或鼠李糖对角质细胞和成纤维细胞增殖的激活,以及对前胶原 I 合成的刺激。因此,使用含有它们的组合物,有可能对抗皮肤老化的迹象,特别是与老化相关的表皮和 / 或真皮萎缩。

[0016] 上面提出的这些单糖的直接生物学效应的应用,到目前为止还是未知的。但是,专利申请 WO 2007/128939 提到通过拉紧剂与糖类化合物的组合的生物机械效应获得的抗老化活性,这种组合使得增加皮肤细胞机械感受器的表达成为可能。这种机械感受器表达的增加,被描述为增加了皮肤细胞对拉紧剂效应的应答的敏感性。同样地,专利申请 FR 2900572 描述了组合使用含有糖类化合物的美容学组合物与用于对皮肤施加机械约束的装置,以便改善其体内平衡。正如前面所述,这是生物学作用与机械作用的组合,后者目的在于收紧和收缩皮肤。

[0017] 专利申请 WO 2005/063194 描述了具有非常高耐受性的植物基料,特别包含了甘

露糖或鼠李糖。其中指出,这样的植物基料只能与活性剂组合才能发挥作用,植物基料在其中仅仅是介质。公开的皮肤和 / 或美容植物基料主要是基于两种多元醇的存在,即甘露糖醇和木糖醇。

[0018] 此外,腺苷和腺苷类似物对于改进皮肤外观的影响,在专利申请 EP 1424064 和 EP 1428522 中进行了描述。具体来说,在其中指出,腺苷可以放松或舒展据推断参与表情皱纹的产生的真皮可收缩细胞。

发明内容

[0019] 因此,本发明涉及了组合物,特别是美容学和 / 或皮肤学组合物,其在生理可接受的介质中,含有至少一种选自甘露糖、鼠李糖及其混合物的单糖,与至少一种选自腺苷、其类似物及其混合物的其它化合物的组合。

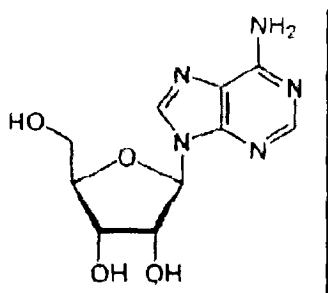
[0020] 本发明的单糖是 D 型或 L 型甘露糖和 / 或鼠李糖,每种形式本身可能是 α - 和 / 或 β - 端基差向异构体。本发明优选的形式是 D- 甘露糖和 L- 鼠李糖。

[0021] D- 甘露糖存在于植物中,特别是某些水果包括蔓越橘,或硬木(山毛榉和桦木)中。鼠李糖在自然界中以 L- 型存在。D- 甘露糖和 L- 鼠李糖是可商购的,例如从 Danisco **Sweeteners**® 公司和 Symrise 公司。

[0022] 在本发明中,单糖优选以单体存在。

[0023] 出于本发明的目的,腺苷是由腺嘌呤与核糖(处于呋喃核糖形式)通过 β -N₉ 糖苷键缩合形成的核苷。腺苷在生物化学过程中发挥了重要作用,例如在能量转移中,其为例如腺苷三磷酸(ATP)和 / 或腺苷二磷酸(ADP)的形式;以及在信号传导中,其为例如环腺苷单磷酸或 cAMP 的形式。腺苷具有下面的结构式:

[0024]



[0025] 在可以用于本发明的腺苷类似物中,可以具体提到的是腺苷受体激动剂和增加细胞内或细胞外腺苷水平的化合物。

[0026] 腺苷类似物的例子包括:2'-脱氧腺苷;2',3'-异亚丙基腺苷;丰加霉素(toyocamycin);1-甲基腺苷;N-6-甲基腺苷;腺苷 N-氧化物;6-甲基巯基嘌呤核苷和 6-4-氯嘌呤核苷。

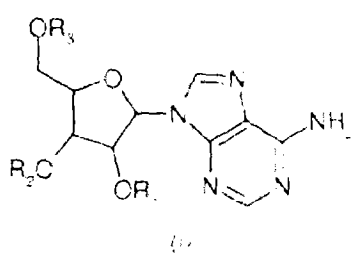
[0027] 其它腺苷类似物包括腺苷受体激动剂,包括苯基异丙基腺苷(PIA),1-甲基异鸟苷,N6-环己基腺苷(CHA),N6-环戊基腺苷(CPA),2-氯-N6-环戊基腺苷,2-氯腺苷,N6-苯基腺苷,2-苯基氨基腺苷,MECA,N6-苯乙基腺苷,2-对-(2-羧基乙基)苯乙基氨基-5'-N-乙基甲酰氨基腺苷(CGS-21680),N-乙基甲酰氨基腺苷(NECA),5'-(N-环丙基)甲酰氨基腺苷,DPMA(PD 129,944)以及腺苷地尔(metrifudil)。

[0028] 在本发明的组合物中增加细胞内腺苷浓度的腺苷类似物中,优选的是包括在由赤

型-9-(2-羟基-3-壬基)-腺苷(EHNA)和碘代杀结核菌素(iodotubercidine)形成的化合物。

[0029] 腺苷类似物也可以是下式(I)的化合物,及其盐、光学异构体和溶剂化物:

[0030]



[0031] 其中:

[0032] R1和R2是相同的,表示直链饱和C1-C6或不饱和C2-C6、或支链饱和或不饱和C3-C6基于烃的基团,或与它们所连接的氧原子一起形成异亚丙基;

[0033] R3表示:

[0034] (i) 直链饱和C1-C10或不饱和C2-C10、或支链饱和或不饱和C3-C10基于烃的基团,可选地被选自-OR'、-NR'R''、-COOR'、-CONR'R''、-CF3、-F、-OCF3、-CN和-NO2的至少一个基团取代,或

[0035] (ii) 基团-COR4,其中R4表示直链饱和C1-C9或不饱和C2-C9、或支链饱和或不饱和C3-C9基于烃的基团,任选地被选自-OR'、-NR'R''、-COOR'、-CONR'R''、-CF3、-F、-OCF3、-CN和-NO2的至少一个基团取代;或

[0036] (iii) 基于生物素的酯基;

[0037] R'和R''表示氢原子,直链饱和C1-C6或不饱和C2-C6、或支链饱和或不饱和C3-C6基于烃的基团,任选地被选自-OZ、-NZZ'、和-COOZ的至少一个基团取代,Z和Z'彼此独立地表示氢原子,或直链饱和C1-C6或不饱和C2-C6、或支链饱和或不饱和C3-C6基于烃的基团。

[0038] 具体来说,这些化合物描述在L' Oréal提交的专利申请FR 2899584中。

[0039] 有利情况下,基于烃的基团是饱和或不饱和、直链或支链烷基。在适合用于本发明中的烷基中,可以特别提到的是甲基、乙基、异丙基、正丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、戊基、正己基、环丙基、环戊基、环己基和烯丙基基团。

[0040] 更优选情况下,使用式(I)的化合物,其中:R1和R2与它们所连接的氧原子一起形成了异亚丙基,R3表示:基团-COR4,其中R4表示直链的C1-C9基于烃的基团;或基于生物素的酯基。

[0041] 2',3'-异亚丙基-5'-乙酰腺苷是一种已知化合物,具体描述在专利申请WO-A-2004/037159(203页,化合物265)中用于治疗肥胖症的药物组合物中。所述文献没有描述将组合物局部施用于皮肤,特别是用于处理皱纹。

[0042] 式(I)的某些化合物在现有技术中是已知的,并描述在下面的文献中:

[0043] -WO-A-2004/037159;

[0044] -Poppe, L等,“模拟辅酶B12依赖性重排的过渡态几何学的(5'-脱氧腺苷-5'-基)钴胺素(=“腺苷钴胺素”)类似物的合成与表征(Synthesis and characterization of(5'-deoxyadenosin-5'-yl)

cobalamin(= ' adenosylcobalamin ')analogues mimicking the transition state geometry of coenzyme-B12-dependent rearrangements”); Helvetica Chimica Acta(1993), 76(6), 2367-83;

[0045] -Jones, A. S. 等, “多核苷酸的合成类似物 VII. 5' -O- 丙烯酰基核苷及其与其它丙烯酰基化合物的共聚物的合成 (Synthetic analogues of polynucleotides. VII. Syntheses of 5' -O-acryloylnucleosides and copolymers of these with other acryloyl compounds”); Journal of the Chemical Society [Section] C: Organic (1971), (19), 3183-7;

[0046] -Mornet, D. 等, “肌球蛋白与腺苷 40 三磷酸的溴代烷基类似物的反应 (The reaction of myosin with a bromoalkyl analogue of adenosine 40 triphosphate”); FEBS Letters (1977), 84(2), 362-6; 42530;

[0047] -Huber Gerhard, “腺苷与有机和无机酸的酯 (esters of adenosine with organic and inorganic acids”); Chem. Ber. 89, 2853-62 (1956) -ref CA52 :2027g;

[0048] -Takemoto, K. 等, “核苷酸类似物: 它们的特异性相互作用与可应用性 (Nucleic acid analogues: their specific interaction and applicability”); 5 Polymeric Materials Science and Engineering (1988), 58, 250-3;

[0049] -Purkayastha, Bhupesh C. ; Bhattacharyya, S. N, “使用单水草酸钙研究稀土元素和钍的活性 (Use of Ca oxalate monohydrate in the investigation of rare earth and thorium activities”); J. Indian. Chem. Soc. 34, 427-33 (1957) -ref. CA52 :2627h;

[0050] -Peterli, Stefan 等, “腺苷 5' - 戊二酸酯的硝基苯乙烯衍生物作为表皮生长因子受体蛋白酪氨酸激酶的选择性抑制剂 (Nitrostyrene derivatives of adenosine 5' -glutarates as selective inhibitors of the epidermal growth factor receptor protein tyrosine kinase”); Helvetica Chimica Acta (1992). 75(3), 696-706.

[0051] 对于式 (I) 的化合物来说, 可以特别提到的是下列化合物: 2', 3' - 异亚丙基 -5' - 丁酰基腺苷, 2', 3' - 异亚丙基 -5' - 辛酰基腺苷, 2', 3' - 异亚丙基 -5' - 生物素酰基腺苷, 2', 3' - 异亚丙基 -5' - 乙基腺苷, 2', 3' - 异亚丙基 -5' - 辛基腺苷, 2', 3' - 二甲基 -5' - 乙基腺苷, 2', 3' - 二甲基 -5' - 丁酰基腺苷, 或 2', 3' - 异亚丙基 -5' - 乙酰基腺苷 (CAS No. 15888-38-7)。

[0052] 在本发明中, 腺苷是优选的。具体来说其可以粉末形式从 PharmaWaldhof 公司商购。

[0053] 本发明还涉及了前面定义的本发明的组合物的应用, 通过口服、局部或通过皮肤注射施用, 特别是用于皮肤和 / 或头皮护理。

[0054] 前面定义的本发明的组合物具体来说可以是用于头发护理的美容学组合物, 特别是用于刺激头发生长, 对抗脱发, 减缓脱发或增加头发的光泽。

[0055] 本发明的另一个目的是处理方法, 特别是美容或治疗性方法, 通过给个体、特别是人类施用有效量的至少一种前面定义的单糖与有效量的至少一种前面定义的其它化合物的组合, 用来减轻或防止皮肤或其覆盖物 (头发, 睫毛, 指甲等) 的老化迹象。具体来说, 本发明的主题是一种美容方法, 用处理有皱纹的皮肤, 特别是面部和 / 或前额的皮肤, 包括向所述皮肤局部施用组合物, 该组合物在生理可接受的介质中, 包含有效量的至少一种前面

定义的单糖与有效量的至少一种前面定义的其它化合物的组合。

[0056] 更具体来说,本发明的组合物意欲施用于身体、面部或前额具有皱纹痕迹的区域,和 / 或施用于具有皱纹的人。

[0057] 本发明还涉及了本发明的组合物或组合的应用,用于减轻或防止皮肤或其覆盖物的老化迹象,特别是用于减轻或防止皮肤皱纹。

[0058] 皱纹包括表情皱纹以及由老化引起的皱纹。表情皱纹优选选自:鱼尾纹、鼻沟、眼眉之间的皱纹和前额上的皱纹。

[0059] 本发明的组合物或组合,还使得尤其通过增加皮肤或覆盖物中表皮和真皮细胞、特别是角质细胞和成纤维细胞的增殖,来刺激这些细胞的再生,成为可能。因此,这提供了一种方法,特别是美容方法,能够尤其有效对抗自然老化和 / 或光致老化的迹象。

[0060] 光致老化的迹象对应于皮肤在暴露于紫外线辐照后的内部降解(光化性老化)。自然老化的迹象对应于由于个体的内在老化导致的皮肤的内部降解。

[0061] 根据一个优选实施方案,本发明的应用意在用于改善肤色的光泽,用于减轻和 / 或防止皱纹和 / 或细纹的特征,用于改善和 / 或减轻皮肤微纹,和 / 或用于使皮肤光滑和 / 或改进皮肤的机械性质,和 / 或用于放松或舒张参与表情皱纹的产生的真皮可收缩细胞。

[0062] 根据本发明的另一方面,本发明的组合物或组合的应用,使得改进皮肤的密实性、其坚实性和 / 或其不同区划的内聚性,特别是真皮与表皮的内聚性,成为可能。

[0063] 本发明还涉及使用本发明的组合物或组合,用于预防性或治疗性处理皱纹和 / 或细纹、皮肤干枯、皮肤缺少弹性和 / 或紧张性、真皮变薄、胶原纤维降解、皮肤松弛,皮肤变薄,和 / 或由暴露于紫外辐照引起的皮肤的任何内部降解。

[0064] 本发明还涉及了本发明的组合物或组合的应用,用于舒张皮肤和 / 或放松皮肤纹路。

[0065] 本发明的组合物或组合,还具有增加胶原蛋白、优选为前胶原 I 的合成的效果。

[0066] 按照本发明,使用的选自上面定义的单糖和腺苷及类似物的活性成分的量,取决于所需的美容或治疗效果,因此可以在广泛范围内变化。本领域技术人员,在其常识的基础上,可以容易地确定适合的量。

[0067] 因此,按照一个优选实施方案,本发明的组合物含有至少一种上面定义的单糖,其含量在相对于组合物总重量的 0.001 重量%到 30 重量%之间,特别是在相对于组合物总重量的 0.1 重量%到 10 重量%之间,更特别是在 0.5 重量%到 6 重量%之间。

[0068] 按照另一个优选实施方案,本发明的组合物含有至少一种上面定义的单糖,其含量在相对于组合物总重量的 1 重量%到 10 重量%之间,更特别在相对于组合物总重量的 1 重量%到 6 重量%之间。

[0069] 按照一个优选实施方案,本发明的组合物含有腺苷和 / 或至少一种其类似物,其含量在相对于组合物总重量的 0.001 重量%到 10 重量%之间,特别是在相对于组合物总重量的 0.01 重量%到 3 重量%之间,更特别在 0.01 重量%到 1 重量%之间。

[0070] 按照另一个优选实施方案,本发明的组合物含有腺苷和 / 或至少一种其类似物,其含量在相对于组合物总重量的 0.01 重量%到 10 重量%之间,特别是在相对于组合物总重量的 0.01 重量%到 2 重量%之间。

[0071] 存在于上述定义的组合物中的单糖和腺苷、其衍生物或其类似物,是组合物的活

性剂。

[0072] 根据本发明,术语“活性剂”和“活性成分”更具体来说是指化合物,当施用于个体、特别是人类个体时,对身体、特别是皮肤或其覆盖物发挥了直接生物学作用,具体来说不增加本发明的组合物中存在的另外化合物的生物学或机械效应。

[0073] 优选情况下,本发明的组合物还含有至少一种镁盐和至少一种钾盐。

[0074] 腺苷与镁盐和钾盐的组合,已经描述在专利申请 EP 1428522 中。

[0075] 可以提到的镁和钾盐是这些金属的有机和无机盐。

[0076] 有机镁和钾盐的例子包括从选自下列反阴离子(counteranion)形成的盐:柠檬酸盐,草酸盐,乙酸盐,葡萄糖酸盐,乳酸盐,酒石酸盐,马来酸盐,苯甲酸盐,丙酸盐,水杨酸盐,抗坏血酸盐,甲酸盐,琥珀酸盐,亚叶酸盐,天冬氨酸盐,邻苯二甲酸盐,油酸盐,棕榈酸盐,硬脂酸盐,月桂基硫酸盐,羊毛酸盐,肉豆蔻酸盐,山萘酸盐,酪蛋白酸盐,环己氨基磺酸盐,泛酸盐,聚氨基聚羧酸盐,硫代甘醇酸盐,月桂酸盐,蓖麻醇酸盐,吡酮酸盐,山梨酸盐和甘草酸盐阴离子。

[0077] 无机镁和钾盐的例子包括从选自下列反阴离子形成的盐:硝酸盐,硫酸盐,卤化物,碳酸盐,酸式碳酸盐,氢氧化物,过氧化物,氮化物,硫化物,酸式硫酸盐,过硫酸盐,甘油磷酸盐,次磷酸盐或硼酸盐阴离子。硫酸镁和甘草酸二钾优选用于本发明中。

[0078] 可以引入本发明的组合物的腺苷和盐的量,可以根据所需的效果,在广泛范围内变化。例如,镁盐可以占组合物总重量的 0.001% 到 1%,优选从 0.01% 到 0.1%。钾盐可以占组合物总重量的 0.001% 到 1%,优选从 0.01% 到 0.1%。

[0079] 具体来说,本发明涉及了上述定义的一种组合物,适合于局部施用到皮肤或其覆盖物上,口服施用或皮肤注射。

[0080] 本发明还涉及了适合于局部施用的本发明的组合物,有利情况下,为霜剂、凝胶剂、洗剂、乳剂、油剂、膏剂、蜡剂、摩丝(mousse)、糊剂、浆液剂(serum)、发油或香波的形式。

[0081] 当本发明的组合物口服施用时,它可以有利地采用凝胶胶囊、片剂或丸剂的形式。当本发明组合物通过皮肤注射施用时,它具体来说可以采用无菌溶液的形式。

[0082] 一般来说,其中包含有上面定义的组合物的活性组成成分的介质,是生理可接受的介质,特别是美容学或药物可接受的介质,该介质可以是无水的,也可以是水性的。因此它可以含有水相和 / 或油相。

[0083] 其中可以使用本发明的化合物的生理可接受的介质,以及它们的组成、含量、组合物的植物制剂形式、其制备方式和施用方式,可以由本领域技术人员根据其常识,随着组合物的所需类型而进行选择。

[0084] 当组合物是意在用于局部施用的组合物时,可以有利地采用水性或水-醇性的溶液,水包油(O/W)或油包水(W/O)乳液或重乳液(三重:W/O/W或O/W/O),纳米乳液,特别是其中小滴尺寸低于 100 纳米的 O/W 纳米乳液,水性凝胶剂,或在球粒(spherules)的帮助下油相在水相中的分散体,这些球粒可能是聚合物纳米粒子诸如纳米球或纳米胶囊或离子型和 / 或非离子型的脂质小泡(脂质体,泡囊(niosomes)或油质体(oleosomes))。

[0085] 这些组合物按照通常的方法制备。

[0086] 此外,可用于本发明的组合物可以或多或少是流体,可以具有白色或有色的霜剂、

发油、乳液、洗剂、浆液剂、糊剂或摩丝的外观。它们可以任选地以气溶胶的形式施用到皮肤。它们也可以是固体形式,例如棒形式。

[0087] 为了向头发或头皮局部施用,组合物可以采取水性、醇性或水-醇性溶液的形式;为霜剂、凝胶剂、乳液或摩丝的形式;还包括加压推进剂的气雾剂组合物的形式。

[0088] 当组合物是水性形式,特别是水性分散体系、乳液或溶液形式时,它可以包含水相,该水相可以包括水、花露水和/或矿物水。

[0089] 当组合物是乳液时,油相的比例相对于组合物的总重量,可以在按重量计大约 5% 到 80% 的范围内,优选在按重量计大约 2% 到 50% 的范围内。在乳液形式的组合物中使用的油、蜡、乳化剂和助乳化剂,选自在美容学中常规使用的那些。组合物中存在的乳化剂和助乳化剂的比例,相对于组合物的总重量在 0.3% 到 30% 的范围内,优选在按重量计 0.5% 到 20% 的范围内。乳液也可以含有脂类小泡。

[0090] 当组合物是油性溶液或凝胶剂时,油相可以占组合物总重量的 90% 以上。

[0091] 油相也可以包含任何常用的脂溶性或脂可分散性的添加剂,正如后文中指出的。

[0092] 特别是,其可以包含脂肪物质例如蜡、糊状化合物、脂肪醇或脂肪酸。油相含有至少一种油,更具体来说是至少一种美容学用油。术语“油”是指在室温(25℃)下为液体的脂肪物质。

[0093] 作为可在本发明组合物中被使用的油,可提及的实例包括:

[0094] - 动物来源的烃基油,诸如全氢鲨烯;

[0095] - 植物来源的烃基油,诸如含 4-10 个碳原子的脂肪酸的液体甘油三酯,例如庚酸或辛酸的甘油三酯,或者为,例如,葵花油,玉米油,大豆油,骨髓油(marrow oil),葡萄籽油,芝麻籽油,榛子油,杏仁油,澳洲坚果油(macadamia oil),阿拉拉油(arara oil),芜荑油,蓖麻油,鳄梨油,辛酸/癸酸甘油三酯,例如,由 Stearineries Dubois 公司销售的那些或由 Dynamit Nobel 公司以名称 Miglyol 810、812 和 818 销售的那些,霍霍巴油,牛油树脂油和辛二醇(caprylyl glycol);

[0096] - 合成的酯和醚,特别是脂肪酸的酯和醚,例如,式 R^1COOR^2 和 R^1OR^2 所示的油,其中 R^1 表示含 8-29 个碳原子的脂肪酸或脂肪醇残基以及 R^2 表示含 3-30 个碳原子的支链或非支链的烃基链,例如,Purcellin 油,硬脂酸-2-辛基十二烷基酯,芥酸-2-辛基十二烷基酯,异硬脂酸异硬脂醇酯;羟基化的酯,例如乳酸异硬脂醇酯,羟基硬脂酸辛酯,羟基硬脂酸辛基十二烷基酯,苹果酸二异硬脂醇酯或柠檬酸三异鲸蜡醇酯;脂肪醇的庚酸酯、辛酸酯或癸酸酯;多元醇的酯,例如丙二醇二辛酸酯,新戊二醇二庚酸酯和二乙二醇二异壬酸酯;和季戊四醇酯,例如季戊四醇四异硬脂酸酯,或月桂酰基肌氨酸异丙酯,特别由 Ajinomoto 公司以商品名 Eldew SL 205 销售;

[0097] - 矿物或合成来源的直链或支链的烃,诸如挥发性或不挥发性的液体石蜡及其衍生物,凡士林油,聚癸烯,异十六烷,异十二烷,氢化聚异丁烯诸如 Parleam 油,或由 Cognis 公司以标号 Cetiol UT 销售的正十一烷(C11)和正十三烷(C13)的混合物;

[0098] - 部分地基于烃和/或基于硅树脂的含氟油,例如,在文献 JP-A-2295912 中描述的那些;

[0099] - 硅油,例如,挥发性或不挥发性的具有直链或环状硅氧烷链的聚甲基硅氧烷(PDMS),其在室温下是液体或糊状物,特别是挥发性的硅油,特别是环聚二甲基硅氧烷

(cyclomethicones) 诸如环六聚二甲基硅氧烷和环五聚二甲基硅氧烷;含有烷基、烷氧基或苯基的聚二甲基硅氧烷,这些基团作为侧基或位于硅氧烷链的末端,这些基团含 2-24 个碳原子;苯基硅氧烷类,例如苯基聚三甲基硅氧烷,苯基聚二甲基硅氧烷,苯基三甲基硅氧基二苯基-硅氧烷,二苯基聚二甲基硅氧烷,二苯基甲基二苯基三硅氧烷或 2- 苯基乙基三甲基硅氧基硅酸酯,和聚甲基苯基硅氧烷;或

[0100] - 它们的混合物。

[0101] 在上述所列的油中,术语“烃基油”是指任何主要包括碳原子和氢原子、还可能包含酯、醚、氟代、羧酸和 / 或醇基团的油。

[0102] 可存在于油相中的其它的脂肪物质是,例如,含 8-30 个碳原子的脂肪酸,例如硬脂酸,月桂酸,棕榈酸和油酸;蜡,例如,羊毛脂蜡,蜂蜡,巴西棕榈蜡或小烛树蜡,石蜡,褐煤蜡或微晶蜡,地蜡或天然地蜡,以及人造蜡,例如聚乙烯蜡和费-托合成蜡;有机硅树脂诸如三氟甲基-C1-4-烷基聚二甲基硅氧烷和三氟丙基聚二甲基硅氧烷;和有机硅弹性体,例如,由 Shin-Etsu 公司以名称 KSG 销售的产品,由 DowCorning 公司以名称 Trefil、BY29 或 EPSX 销售的产品或由 GrantIndustries 公司以名称 Gransil 销售的产品。

[0103] 这些脂肪物质可由本领域技术人员以不同的方式进行选择,从而制备具有所需性质例如就稠度或质地性质而言的组合物。

[0104] 乳液一般地含有至少一种选自两性乳化剂、阴离子乳化剂、阳离子乳化剂和非离子乳化剂的乳化剂,其单独使用或作为混合物使用,并任选含有助乳化剂。乳化剂根据要得到的乳液 (W/O 或 O/W) 以合适的方式进行选择。乳化剂和助乳化剂一般地以相对于组合物总重量为 0.3 重量%到 30 重量%、优选 0.5 重量%到 20 重量%的比例存在于组合物中。

[0105] 关于 W/O 乳液,可被提及的乳化剂的实例包括聚二甲基硅氧烷共聚多元醇,诸如由 Dow Corning 公司以商品名 DC 5225C 销售的环聚二甲基硅氧烷和聚二甲基硅氧烷共聚多元醇的混合物,和烷基聚二甲基硅氧烷共聚多元醇诸如由 Dow Corning 公司以名称 Dow Corning5200 Formulation Aid 销售的月桂基聚二甲基硅氧烷共聚多元醇,以及由 Goldschmidt 公司以名称 Abil EM 90®销售的鲸蜡基聚二甲基硅氧烷共聚多元醇。包含至少一个氧化亚烷基的交联的弹性体固体有机聚硅氧烷,诸如根据专利 US-A-5412004 的实施例 3、4 和 8 以及专利 US-A-5811487 的实施例所述过程获得的那些,特别是专利 US-A-5412004 的实施例 3(合成实施例)的产物,诸如由 Shin Etsu 公司以标号 KSG 21 销售的产品,还可用作 W/O 乳液的表面活性剂。

[0106] 关于 O/W 乳液,可提及的乳化剂的实例包括非离子乳化剂诸如氧亚烷基化(更特别是聚氧乙烯化)的脂肪酸甘油酯;氧亚烷基化的脂肪酸山梨糖醇酐酯;氧亚烷基化(氧乙烯化和 / 或氧丙烯化)的脂肪酸酯;氧亚烷基化(氧乙烯化和 / 或氧丙烯化)的脂肪醇醚;糖酯诸如蔗糖硬脂酸酯;及其混合物,诸如硬脂酸甘油酯和 PEG-40 硬脂酸酯的混合物。

[0107] 这些组合物还可是用粒子稳定化的 O/W 乳液,所述粒子是例如在专利 FR 2760641 中所述的聚合物粒子或如专利申请 FR 2853543 和 FR 2819175 中所述的交联的或非交联的两性聚合物。

[0108] 以已知的方式,美容学组合物还可包含美容学中常用的佐剂,诸如亲水性或亲脂性的胶凝剂,亲水性或亲脂性的活性剂,防腐剂,抗氧化剂,溶剂,芳香剂,填料,吸味剂和染料。这些不同的佐剂的量是在美容学领域中常用的量,并且范围例如组合物总重量的约

0.01%到10%。根据这些佐剂的性质而异,这些佐剂可被并入到油相、水相和/或脂球粒中。

[0109] 作为可在本发明中被使用的溶剂,可提及的是低级醇,例如乙醇,异丙醇,二丙二醇,丁二醇和丙二醇。

[0110] 作为可在本发明中被使用的亲水性胶凝剂,可提及的非限制性实例包括羧乙烯基聚合物(卡波姆(**Carbomer**[®])),丙烯酸系共聚物诸如丙烯酸酯/丙烯酸烷基酯共聚物,聚丙烯酰胺,多糖诸如羟基丙基纤维素,天然胶类和粘土,以及可提及的亲脂性的胶凝剂包括改性粘土诸如有机皂土,脂肪酸的金属盐例如硬脂酸铝,疏水性二氧化硅,乙基纤维素和聚乙烯。

[0111] 本发明的组合物可包含其它的亲水性或亲脂性的活性剂。这些活性剂特别地选自抗氧化剂、皮肤松弛剂或防止皮肤收缩的试剂,抗老化试剂,抗糖基化试剂,刺激真皮或表皮大分子合成和/或防止其降解的试剂,刺激成纤维细胞或角质细胞增殖和/或角质细胞分化的试剂,促进角质包膜成熟的试剂,NO-合酶抑制剂,和刺激细胞能量代谢的试剂。以下列举了这些活性剂用于说明,不应该理解为以任何方式的限制。

[0112] 抗老化试剂:

[0113] 在已知对抗老化迹象、特别是对抗皮肤老化的活性剂中,可特别提及:

[0114] 维生素B3,辅酶Q10(或泛醌),维生素B9,维生素E,维生素E衍生物,诸如磷酸酯衍生物,例如由 Showa Denko 公司销售的**TPNA**[®],白藜芦醇或其衍生物,例如由 Estée Lauder 公司销售的**Resveratrate**[®],视黄醇或其衍生物,及其混合物。

[0115] 抗糖基化试剂:

[0116] 术语“抗糖基化试剂”是指防止和/或减少皮肤蛋白的、特别是真皮蛋白诸如胶原蛋白的糖基化的化合物。

[0117] 可特别提及的抗糖基化试剂包括欧石楠科(Ericacea family)植物的提取物,例如越橘(狭叶越橘(*Vaccinium angustifolium*)或欧洲越橘(*Vaccinium myrtillus*))的提取物,例如由 Cosmetochem 公司以名称 Blueberry Herbasol Extract PG 销售的产品,麦角硫因及其衍生物,羟基均二苯乙烯及其衍生物,诸如白藜芦醇和 3,3',5,5'-四羟基均二苯乙烯(这些抗糖基化试剂分别在专利申请 FR 2802425、FR 2810548、FR 2796278 和 FR 2802420 中描述),二羟基均二苯乙烯及其衍生物,精氨酸的和赖氨酸的多肽诸如由 Solabia 公司以名称 **Amadorine**[®] 销售的产品,盐酸卡西宁(carcinine)(由 Exsymol 以名称 **Alistin**[®] 销售),向日葵(*Helianthus annuus*)的提取物,例如得自 Silab 的 **Antiglyskin**[®],葡萄酒提取物诸如由 Givaudan 公司以名称 Vin blanc déshydraté2F 销售的在麦芽糖糊精载体上的粉状白葡萄酒的提取物,硫辛酸(或 α -硫辛酸),熊果提取物和海洋糖原提取物的混合物,例如,得自 Laboratoires Sérobiologiques 的 Aglycal LS8777[®],和红茶的提取物,例如得自 Sederma 的 **Kombuchka**[®],及其混合物。

[0118] 将要提及的优选的抗糖基化试剂包括蓝莓(*Vaccinium myrtillus*)的提取物和红茶的提取物。

[0119] 刺激真皮和/或表皮大分子的合成和/或防止其降解的试剂

[0120] 刺激真皮大分子或防止其降解的活性剂中,可提及具有以下作用的那些:

[0121] - 对胶原蛋白合成起作用的试剂, 诸如积雪草 (*Centella asiatica*) 的提取物, 积雪草苷及其衍生物; 合成肽诸如 iamin, 由 Sederma 公司销售的生物酞 CL 或棕榈酰寡肽; 从植物提取的肽, 诸如由 Coletica 公司以商品名 **Phytokine[®]** 销售的大豆水解产物; 米肽 (rice peptides) 诸如得自 Silab 的 **Nutriptide[®]**, 甲基硅烷醇甘露糖醛酸酯诸如由 Exsymol 销售的 **Algisium C[®]**; 植物激素诸如生长素和木酚素; 叶酸; 和紫苜蓿 (*Medicago sativa*) (苜蓿) 的提取物, 诸如由 Silab 以名称 **Vitanol[®]** 销售的产品; 榛子的肽提取物, 诸如由 Solabia 公司以名称 **Nuteline C[®]** 销售的产品; 和精氨酸;

[0122] - 或对抑制胶原蛋白降解起作用的试剂, 特别是对抑制金属蛋白酶 (MMP)、更特别是诸如 MMP 1、2、3 和 9 起作用的试剂。可提及: 维甲酸和衍生物, 紫苜蓿的提取物, 诸如得自 Silab 的 **Vitanol[®]**, 由 Atrium Biotechnologies 以名称 **Lanablue[®]** 销售的水华束丝藻 (*Aphanizomenon flos-aquae*) (蓝藻) 的提取物, 寡肽和脂肽, 脂氨基酸, 由 Coletica 公司以商品名 **Collalift[®]** 销售的麦芽提取物; 越橘或迷迭香的提取物; 番茄红素; 异黄酮、其衍生物或包含它们的植物提取物, 特别是大豆提取物 (例如, 由 Ichimaru Pharcos 公司以商品名 **Flavosterone SB[®]** 销售), 红三叶草、亚麻或 kakkon 的提取物; 荔枝的提取物; 由 SEPPIC 以名称 **Sepilift DPHP[®]** 销售的二棕榈酰基羟基脯氨酸; 由 Silab 销售的酒神菊树 (*Baccharis genistelloides*) 或酒神菊素, 辣根树的提取物, 诸如得自 Cognis 的 **Arganyl LS9781[®]**; 在专利申请 FR-A-2812544 中所述的得自唇形科的鼠尾草提取物 (得自 Flacksmann 公司的鼠尾草 (*Salvia officinalis*)), 杜鹃属的提取物, 越橘提取物, 和欧洲越桔 (*Vaccinium myrtillus*) 的提取物, 诸如在专利申请 FR-A-2814950 中描述的那些;

[0123] - 或对属于弹性蛋白家族的分子 (弹性蛋白和肌原纤维蛋白) 的合成起作用的试剂, 诸如: 视黄醇和衍生物, 特别是棕榈酸视黄酯; 由 LSN 公司以商品名 **Cytovitin[®]** 销售的酿酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) 的提取物; 和由 Secma 公司以商品名 **Kelpadelie[®]** 销售的藻类巨藻 (*Macrocystis pyrifera*) 的提取物; 榛子的肽提取物, 诸如由 Solabia 公司以商品名 **Nuteline C[®]** 销售的产品;

[0124] - 或对抑制弹性蛋白降解起作用的试剂, 诸如由 LSN 公司以商品名 **Parelastyl[®]** 销售的豌豆 (*Pisum sativum*) 种子的肽提取物; 类肝素; 和描述于专利申请 W0 01/94381 中的 N-酰基氨基酰胺化合物, 诸如 {2-[乙酰基 (3-三氟甲基苯基) 氨基]-3-甲基丁酰基氨基} 乙酸, 还已知为是 N-[N-乙酰基, N'-(3-三氟甲基) 苯基缬氨酰基] 甘氨酸, 或 N-乙酰基-N-[3-(三氟甲基) 苯基] 缬氨酰基甘氨酸或乙酰基三氟甲基苯基缬氨酰基甘氨酸, 或其与 C₁-C₆ 醇形成的酯; 米肽的提取物诸如得自 Pentapharm 的 **Colhibin[®]**, 或余甘子 (*Phyllanthus emblica*) 的提取物诸如得自 Rona 的 **Emblica[®]**;

[0125] - 或对糖胺聚糖的合成起作用的试剂, 诸如使用乳杆菌 (*Lactobacillus vulgaris*) 的乳发酵产物, 由 Brooks 公司以商品名 **Biomin Yoghurt[®]** 销售; 褐藻海扇藻 (*Padina pavonica*) 的提取物, 由 Alban Müller 公司以商品名 **HSP3[®]** 销售; 酿酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) 提取物, 特别由 Silab 公司以商品名 **Firmalift[®]** 销售或由 LSN 公司以商品名 **Cytovitin[®]** 销售; 楔基海带 (*Laminaria ochroleuca*) 的提取物诸如得自 Secma 的 **Laminaine[®]**; 得自 Lucas Meyer 的黑木 (Mamaku) 的精油, 和水芹的提取物 (得自

Silab 的 **Odraline[®]**);

[0126] - 或对粘连蛋白的合成起作用, 诸如盐沼浮游动物的提取物, 由 Seporga 公司以商品名 **GP4G[®]** 销售; 酵母提取物, 特别由 Alban Müller 公司以商品名 **Drieline[®]** 销售; 和棕榈酰五肽, 由 Sederma 公司以商品名 **Matrixyl[®]** 销售。

[0127] 在刺激表皮大分子诸如细丝聚集素 (fillagrin) 和角蛋白的活性剂中, 可特别提及的是羽扇豆的提取物, 由 Silab 公司以商品名 **Structurine[®]** 销售; 山毛榉 (*Fagus sylvatica*) 芽的提取物, 由 Gattefosse 公司以商品名 **Gatuline[®]** RC 售; 和盐沼浮游动物的提取物, 由 Seporga 公司以商品名 **GP4G[®]** 销售; 得自 Procyte 的铜三肽; 地下沃安齐贾 (*Voandzeiasubterranea*) 的肽提取物, 诸如由 Laboratoires Sérobiologiques 公司以商品名 **Filladyn LS 9397[®]** 销售的产品。

[0128] 优选地, 将使用刺激真皮和 / 或表皮大分子的合成和 / 或防止其降解的活性剂, 其选自刺激糖胺聚糖的合成的试剂, 抑制弹性蛋白降解的试剂, 刺激粘连蛋白合成的试剂, 刺激表皮大分子的合成的试剂, 及其混合物。

[0129] 甚至更优先地, 将使用刺激糖胺聚糖的合成的活性剂, 其选自褐藻海扇藻 (*Padina pavonica*) 的提取物, 酿酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) 的提取物, 楔基海带 (*Laminaria ochroleuca*) 提取物, 黑木 (*Mamaku*) 精油, 和水芹的提取物, 及其混合物。

[0130] 作为刺激真皮和 / 或表皮大分子的合成和 / 或防止其降解的优选的活性剂, 可提及:

[0131] 合成肽诸如 iamin, 由 Sederma 公司销售的生物肽 CL 或棕榈酰基寡肽; 从植物提取的肽, 诸如由 Coletica 公司以商品名 **Phytokine[®]** 销售的大豆水解产物; 米肽诸如得自 Silab 的 **Nutriptide[®]**, 甲基硅烷醇甘露糖醛酸酯诸如由 Exsymol 销售的 **Algisium C[®]**; 叶酸; 紫苜蓿 (*Medicagosativa*) (苜蓿) 的提取物, 诸如由 Silab 以名称 **Vitanol[®]** 销售的产品; 榛子的肽提取物, 诸如由 Solabia 公司以名称 **Nuteline C[®]** 销售的产品; 精氨酸; 由 Atrium Biotechnologies 以名称 **Lanablue[®]** 销售的水华束丝藻 (*Aphanizomenon flos-aquae*) (蓝藻) 的提取物, 由 Coletica 公司以商品名 **Collalift[®]** 销售的麦芽提取物, 番茄红素; 荔枝的提取物; 辣根树的提取物诸如得自 Cognis 的 Arganyl LS 9781[®]; 欧洲越橘 (*Vaccinium myrtillus*) 的提取物诸如在专利申请 FR-A-2814950 中描述的那些; 视黄醇及其衍生物, 特别是棕榈酸视黄酯; 由 LSN 公司以商品名 **Cytovitin[®]** 销售的酿酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) 的提取物; 榛子的肽提取物, 诸如由 Solabia 公司以名称 **Nuteline C[®]** 销售的产品; {2-[乙酰基 (3-三氟甲基苯基) 氨基]-3-甲基丁酰基氨基} 乙酸, 还已知为 N-[N-乙酰基, N'-(3-三氟甲基) 苯基缬氨酰基] 甘氨酸或 N-乙酰基-N-[3-(三氟甲基) 苯基] 缬氨酰基甘氨酸或乙酰基三氟甲基苯基缬氨酰基甘氨酸, 或其与 C₁-C₆ 醇形成的酯; 米肽的提取物, 诸如得自 Pentapharm 的 **Colhibin[®]**, 或余甘子 (*Phyllanthus emblica*) 的提取物诸如得自 Rona 的 **Emblica[®]**; 由 Alban Müller 公司以商品名 **HSP3[®]** 销售的褐藻海扇藻 (*Padina pavonica*) 的提取物; 特别由 Silab 公司以商品名 **Firmalift[®]** 或由 LSN 公司以商品名 **Cytovitin[®]** 销售的酿酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) 的提取物; 楔基海带 (*Laminaria ochroleuca*) 的提取物, 诸如得自 Secma 的

Laminaine[®];得自 Lucas Meyer 的黑木 (Mamaku) 精油,由 Silab 公司以商品名**Structurine[®]**销售的羽扇豆的提取物;由 Gattefosse 公司以商品名**Gatuline[®] RC**销售的山毛榉 (*Fagus sylvatica*) 芽的提取物。刺激成纤维细胞或角质细胞增殖和 / 或角质细胞分化的试剂

[0132] 可在本发明的组合物中被使用的刺激成纤维细胞增殖的试剂可选自,例如,植物蛋白或多肽,特别是从大豆中提取的(例如,由 LSN 公司以名称 **Eleseryl SH-25VEG 8[®]**或由 Silab 公司以商品名**Raffermine[®]**销售的大豆提取物);水解大豆蛋白的提取物诸如得自 Silab 的**Ridulisse[®]**;和植物激素诸如赤霉素和细胞分裂素;榛子的肽提取物,诸如由 Solabia 公司以名称**Nuteline C[®]**销售的产品。

[0133] 优选地,将使用促进角质细胞增殖和 / 或分化的试剂。

[0134] 可在本发明的组合物中被使用的刺激角质细胞增殖的试剂特别的包括:间苯三酚,绣球 (*Hydrangea macrophylla*) 叶的提取物例如得自 Ichimaru Pharcos 的 **Amacha Liquid E[®]**,酵母提取物诸如得自 CLR 的**Stimoderm[®]**;极叉开拉瑞阿 (*Larrea divaricata*) 的提取物诸如得自 Sederma 的**Capislow[®]**,番木瓜的提取物和橄榄叶的提取物以及柠檬的提取物的混合物,诸如得自 Vincience 的**Xyleine[®]**,视黄醇及其酯,包括棕榈酸视黄酯,由 Gattefosse 销售的坚果饼提取物和马铃薯 (*Solanum tuberosum*) 的提取物诸如由 Sederma 销售的**Dermolectine[®]**。在刺激角质细胞分化的试剂中,所述试剂为,例如,矿物质诸如钙;羽扇豆的肽提取物,诸如由 Silab 公司以商品名**Structurine[®]**销售的产品; β -谷甾醇硫酸钠,诸如由 Seporga 公司以商品名**Phytocohesine[®]**销售的产品;玉米的水溶性提取物,诸如由 Solabia 公司以商品名**Phytovityl[®]**销售的产品;地下沃安齐贾 (*Voandzeia subterranea*) 的肽提取物,诸如由 Laboratoires Sérobiologiques 公司以商品名 **Filladyn LS 9397[®]**销售的产品;和木酚素诸如闭联异松树脂醇,和视黄醇及其酯,包括棕榈酸视黄酯。

[0135] 刺激角质细胞增殖和 / 或分化的试剂还可包括雌激素诸如雌二醇和类似物;细胞因子。

[0136] 作为刺激成纤维细胞或角质细胞增殖和 / 或角质细胞分化的优选的活性剂,可提及的是植物蛋白或多肽,特别是从大豆中提取的(例如,由 LSN 公司以名称 **Eleseryl SH-VEG 8[®]**销售的或由 Silab 公司以商品名**Raffermine[®]**销售的大豆提取物);水解的大豆蛋白的提取物,诸如得自 Silab 的**Ridulisse[®]**;榛子的肽提取物,诸如由 Solabia 公司以名称**Nuteline C[®]**销售的产品;腺苷,间苯三酚,酵母提取物诸如得自 CLR 的**Stimoderm[®]**;羽扇豆的肽提取物,诸如由 Silab 公司以商品名**Structurine[®]**销售的产品;水溶性玉米提取物,诸如由 Solabia 公司以商品名**Phytovityl[®]**销售的产品;地下沃安齐贾 (*Voandzeia subterranea*) 的肽提取物,诸如由 Laboratoires Sérobiologiques 公司以商品名 **Filladyn LS 9397[®]**销售的产品;视黄醇及其酯,包括棕榈酸视黄酯。促进角质包膜成熟的试剂

[0137] 参与随着老化而变弱并且诱导转谷酰胺酶活性降低的角质包膜成熟的试剂,可用在本发明的组合物中。可提及的实例包括脲及其衍生物,特别是得自 National Starch 的**Hydrovance[®]**和在 L'Oréal 专利申请 FR 2877220 中提及的其它的活性剂。

[0138] NO-合酶抑制剂

[0139] 具有 NO 合酶抑制作用的试剂可选自 :OPC(原矢车菊酚低聚物);特别由 Euromed 公司以名称 "Leucocyanidines de raisins extra" 销售的葡萄的植物提取物,或由 Indena 公司以名称 **Leucoselect[®]** 销售,或者最后由 Hansen 公司以名称 "Extrait de marc de raisin" 销售;油橄榄 (*Olea europaea*) 的植物提取物,优选得自油橄榄树树叶并特别由 Vinyals 公司以干提取物形式销售,或由 Biologia&Technologia 公司以商品名 **Eurol[®] BT** 销售;和银杏 (*Ginkgo biloba*) 的植物提取物,优选是由 Beaufour 公司以商品名 "Ginkgo biloba extrait standard" 销售的该植物的无水的水性提取物,及其混合物。

[0140] 刺激细胞能量代谢的试剂

[0141] 刺激细胞能量代谢的活性剂可选自,例如,生物素,酿酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) 的提取物诸如得自 Sederma 的 **Phosphovital[®]**,吡咯烷酮羧酸的钠盐、锰盐、锌盐和镁盐的混合物,例如得自 Solabia 的 **Physiogenyl[®]**,葡萄糖酸的锌盐、铜盐和镁盐的混合物,诸如得自 SEPPIC 的 Sepitonic **M3[®]**,及其混合物;和得自酿酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) 的 β -葡聚糖,诸如由 Mibelle AG Biochemistry 公司销售的产品。

[0142] 本发明还涉及了美容皮肤处理方法,用于减轻或防止皮肤或其覆盖物(头发,睫毛,指甲等)的老化迹象,包含至少一个步骤,该步骤由向皮肤施用至少一种上面定义的组合物组成。

[0143] 更具体来说,本发明的方法包含至少一个步骤,该步骤由向其皮肤显示出至少一种上面提到的皮肤老化迹象的个体的皮肤,施用至少一种上面定义的组合物组成。

[0144] 更具体来说,它包含至少一个步骤,该步骤由向具有老化的、有皱纹的或松弛的和/或软垂的皮肤或皮肤区域的个体的皮肤,或向显示出弹性和/或坚实性和/或紧张性丧失的身体区域,施用上面定义的至少一种组合物组成。

[0145] 本发明的组合物可以施用到待处理的皮肤或覆盖物部位,特别是面部、身体、颈部、手、头发或头皮,优选每天一次或一天几次。施用可以例如根据所需的效果在可变的时间段内每天重复,一般为 3 到 6 周,但是可以延长或继续进行下去。

[0146] 按照一种可选方案,本发明的组合物可以可选地与填充产品组合起来通过注射施用。具体来说,一种适用于对抗皱纹和/或软组织体积丧失的解决方法是使用填充产品(或填充剂)。该填充可以通过使用不可再吸收的产品来实现,例如聚丙烯酰胺凝胶或聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA) 颗粒。但是,这些化合物可能导致例如炎症或超敏类型的不耐受反应。

[0147] 优选使用可再吸收的成分,例如蛋白、脂肪、胶原蛋白或透明质酸。但是,这些化合物在体内降解相对迅速,这降低了它们的效力。为了克服这个缺点,必需使这些组分发生多少有些昂贵的交联。目前,在药物形式或医疗装置中使用的透明质酸采取透明质酸钠凝胶剂的形式。本发明的单糖或含有它的组合物也可以通过中胚层疗法 (mesotherapy) 施用。中胚层疗法是一种通过表皮内和/或真皮内和/或皮下注射活性产品、例如微量营养物、维生素和/或透明质酸,进行治疗的技术。组合物根据这一技术以多个小滴的形式被注射施用进入表皮、真皮表皮联结和/或真皮内,以便特异性地实施皮下成层。中胚层疗法技术特别描述在 Jacques Le Coz 的出版物 "Trait  m  soth  rapie" 中,由 Masson 在 2004 年出

版。在面部进行的中胚层疗法也被称为美塑提脸 (mesolift) 或美塑明彩 (mesoglow)。

[0148] 因此,本发明的另一个目的可以是装置,特别是医学装置,包含有效量的至少一种上面定义的单糖,与有效量的腺苷或其类似物的组合。该装置可以适合于表皮内和 / 或真皮内和 / 或皮下注射。上面定义的活性剂的组合溶解在无菌介质中。所述装置可以包含至少一种其它化合物,例如至少一种可再吸收的或不可再吸收的产品,例如上面提到的,可任选地经过交联。

[0149] 所述装置可为,例如,带针注射器或无针注射装置,诸如在被称为中胚层疗法的护理技术中使用的那些。还预计了包含该装置的试剂盒,所述试剂盒包含装置、特别是注射器或注射装置,以及至少上面定义的活性剂,单糖和腺苷或类似物的组合。所述试剂盒也可以包含针。所述装置可以是现成即可使用的,即预填装式,或者可能需要在使用前填装。在后一种情况下,组合物或另一个装置 (例如小瓶) 包含所述活性剂,单糖和腺苷或类似物,任选与至少一种其它活性化合物的组合,例如至少一种可再吸收的或不可再吸收的产品,例如上面提到的填充产品,可选地被交联。

[0150] 本发明的组合的注射,可在对皮肤或其覆盖物施用另一种美容学或药学组合物的同时进行、或在其之前或之后进行,所述的美容学或药学组合物优选是皮肤学组合物,其在生理学可接受的载体中包含至少一种其它的如上所述的活性剂。

[0151] 根据另一个方面,本发明还涉及美容组件,包含 :i) 划分出至少一个隔室的容器,该容器由封闭元件封闭 ;以及 ii) 放置在所述隔室内部的上面定义的组合物。

[0152] 该容器可为任何合适的形式。其特别可为瓶、管、缸、箱、罐、小袋或盒的形式。封闭部件可为可拆除的塞子、盖、复盖物、可按虚线撕下的条或帽的形式,特别是包括被固定到容器上的物体和被铰接到物体上的帽的类型。其还可为确保容器的选择性封闭的部件,特别是泵、阀或球阀 (clapper)。

[0153] 容器可以与施用器具组合。施用器具可以采取细刷的形式,例如在专利 FR 2722380 中描述的。产品可以直接或间接包含在容器中。例如,可将产物布置到被浸没的载体上,特别是拭或垫的形式,并且 (被单独地或多个) 布置在盒或小袋内。例如在专利申请 WO 01/03538 中描述的并入所述产品的这种载体。

[0154] 封闭部件可通过螺钉接合至容器。

[0155] 或者,在封闭部件和容器之间的接合可通过螺钉以外的方式进行,特别是经由卡口机构,通过插销 - 固定,夹住,焊接,粘附或通过磁吸引的方式。术语“插销 - 紧固 (click-fastening)”特别是指任何系统,这些系统涉及通过一个部分、特别是封闭部件的一部分的弹性形变而穿过材料的小珠或绳索,然后在穿过小珠或绳索后恢复到所述部分的有弹性无约束的位置。

[0156] 容器可至少部分地由热塑性材料制成。可提及的热塑性材料的实例包括聚丙烯或聚乙烯。

[0157] 或者,容器由非热塑性材料制成,特别由玻璃或金属 (或合金) 制成。

[0158] 容器可具有刚性的或可变形的壁,特别是管或瓶的形式。容器可包括引发或便于组合物分布的机构。例如,容器可具有可变形的壁,从而允许组合物响应容器内的正压力而离开,这一正压力由容器壁的弹性 (或非弹性) 挤压所引起。

[0159] 前面提到的专利或专利申请的内容,在本专利申请中引为参考。

[0160] 按照一种具体的方式,本发明涉及美容学组件,包括:

[0161] - 组合物 A,含有至少一种选自腺苷、其类似物及其混合物的化合物,

[0162] - 组合物 B,与组合物 A 分隔开,含有至少一种选自甘露糖、鼠李糖及其混合物的单糖。

[0163] 最后,本发明涉及美容或皮肤处理方法,包含至少一个向皮肤和 / 或其覆盖物施用、特别是局部施用组合物 A 的步骤,以及至少一个向皮肤和 / 或其覆盖物施用、特别是局部施用组合物 B 的步骤。

[0164] 按照本发明,施用组合物 A 可以与施用组合物 B 同时,或在其之前或之后进行。正如前面指出的,组合物 A 和组合物 B 的施用可以通过局部、口服或通过注射进行。

[0165] 按照一种可选方案,首先施用组合物 A,其次施用组合物 B。按照另一种可选方案,首先施用组合物 B,其次施用组合物 A。

[0166] 组合物 A 和 B 可以在由两个独立的容器形成的或位于单一装置中的两个隔室中分开。术语“单一装置”是指通过它将两个隔室牢固连接在一起的装置。这样的装置可以通过两个隔室的整体模制工艺获得,特别是由热塑性材料制成。它也可以由任何形式的组装产生,特别是通过粘合、焊接或其它插销 - 紧固 (click-fastening)。

[0167] 按照第一个实施方案,两个容器彼此独立。这样的容器可以采取各种不同的形式。具体来说,它们可以是管、瓶或筒。

[0168] 一个和 / 或另一个容器可以配有手动操作的泵,其上安装有按钮,用于启动泵,并将组合物经至少一个分配孔分配。

[0169] 可选地,一个和 / 或另一个容器是加压的,特别是借助于推进剂,特别是推进气体加压。在这种情况下,容器装配有其上安装有按钮的阀门,按钮装配有喷嘴或任何其它的用于分配产品的扩散机构。

[0170] 推进剂可以与待分配或分离的组合物混合,特别地借助于可在容器内滑动的活塞进行,或借助于其内放置有组合物的袋的柔软的壁进行。

[0171] 容器可以由各种不同材料制成:塑料,玻璃或金属。

[0172] 此外,可选地,两个隔室由在管内形成的两个同心隔室形成,其上安装有不具有空气再摄取的泵,并装备有具有一个或两个分配孔的按钮。在管内提供了活塞,该活塞当组合物从容器内被抽取时朝着泵的方向抬起。这种分配方式特别被用来分配牙膏。

附图说明

[0173] 图 1:图示意性说明了在存在对照的情况下、在存在不同标志物的情况下,在生长因子缺陷并添加 x 轴显示的不同浓度的 L- 鼠李糖的培养基中,角质细胞增殖的结果。Y 轴显示的值对应于测量的标记细胞相对于对照的百分率。

[0174] 图 2:图示意性说明了在存在对照的情况下、在存在不同标志物的情况下,在生长因子缺陷并添加 x 轴显示的不同浓度的 D- 甘露糖的培养基中,角质细胞增殖的结果。Y 轴显示的值对应于测量的标记细胞相对于对照的百分率。

[0175] 图 3:图显示了在左侧的未处理的对照的完全重建的皮肤,以及右侧的用 5mM 鼠李糖处理的完全重建的皮肤之间测量到的成纤维细胞数目。在处理的不同阶段对成纤维细胞进行计数。因此,对于每种类型的皮肤来说,左手柱状图对应于在处理 48 小时获得的计

数,右手柱状图对应于在处理 120 小时获得的计数。

[0176] 图 4:7 μm 厚的重建皮肤的冷冻切片的照片。荧光水平通过黑白照片上的白色标记来体现;其与 I 型前胶原的量成比例。左侧是对照皮肤,右侧是用 1mM 鼠李糖处理的皮肤。

具体实施方式

[0177] 在下面的实施例中对本发明进行了更详细的说明,提供的实施例是作为本发明领域的非限制性的说明。

[0178] 实施例

[0179] 实施例 1:角质细胞的增殖

[0180] 实验方案

[0181] 将角质细胞 (HaCat 系) 在两种条件下进行培养:完全确定的培养基 (标准条件),以及生长因子缺陷培养基。该缺陷培养基导致细胞增殖的受控的延迟。在这些条件下,有可能测量化合物能够补偿培养基生长因子缺陷、从而重新启动细胞增殖和 / 或刺激细胞代谢的效应。

[0182] 角质细胞增殖通过同一细胞群上的三种标志物来测量:与细胞数目成比例的 DNA 水平 (Cyquant 探针),细胞膜的构成性极性脂质的水平 (尼罗红 (Nil Red) 探针),以及反映了总体细胞代谢的线粒体呼吸 (XTT 探针)。

[0183] 结果

[0184] 结果在图 1 和 2 中给出。

[0185] 当角质细胞培养在缺乏生长因子的培养基中这种显著延迟细胞生长的培养条件中时,两种单糖鼠李糖和甘露糖证明了它们激活角质细胞增殖的能力。

[0186] 两种化合物对细胞增殖的这种激活,由与未处理的对照相比更高的细胞数目所证明。

[0187] 这种细胞数目的增加,体现为当对 1mM 单糖进行评估时,DNA 水平 (Cyquant)、极性脂质水平 (尼罗红信号) 和线粒体呼吸 (XTT 信号) 都显著增加。在 500 μM 时,两种分子已经显示出效力。

[0188] 两种单糖甘露糖和鼠李糖因此对角质细胞增殖具有影响。它们激活了培养在生长因子缺陷的培养基中的角质细胞的增殖,这由与未处理的对照相比更高的细胞数目所证明。

[0189] 因此,鼠李糖和甘露糖通过促进表皮更新和对抗与年龄相关的表皮萎缩,显示了抗老化效力。

[0190] 实施例 2:成纤维细胞的增殖

[0191] 实验方案

[0192] 在完全重建皮肤模型上对鼠李糖进行研究,以便测量其在皮肤区上的抗老化效力。

[0193] 简而言之,使用的重建皮肤模型是 Bell 等人描述的模型 (Bell E. 等人,活皮肤的重建 (The reconstitution of living skin), J. Invest. Dermatol., 1983, July ;81): 其包括在其上重建有多层化表皮的真皮等价物;皮肤等价物从酸溶性胶原蛋白、含有血清的培

培养基和正常成人成纤维细胞制造。在收缩 5 天后,将该等价物用角质细胞接种,然后浸没培养 6 天,浮起培养 7 天,以便获得具有角质层的、多层化的和已分化的表皮。

[0194] 将重建的皮肤用 5mM 鼠李糖在培养基中处理 2 天和 5 天;处理后,将重建的皮肤包含在 Tissue Tek 中,以便使用低温恒温器制备 7 微米厚的冷冻切片。然后将制备的切片用碘化丙啶染色,以标记成纤维细胞核的 DNA,以便对其计数。在每个重建的皮肤上随机制备 3 个冷冻切片;在每个切片上,通过荧光显微术和拍照片来分析两个显微镜视野(25 倍物镜)。因此,对于每个重建皮肤,在总共 6 张代表了被考虑的 6 个显微镜视野的照片上进行真皮成纤维细胞计数。在两个动力学阶段,在对照皮肤和用鼠李糖处理的皮肤之间,比较了真皮成纤维细胞的数目。

[0195] 结果

[0196] 结果示于图 3 中。

[0197] 发现用鼠李糖处理 48 小时内,鼠李糖诱导了对重建皮肤的真皮成纤维细胞生长的刺激,这种刺激通过在处理 120 小时时被证实,细胞增加了 30%到 35%(参见图 3)。应当注意的是,在 5mM 下,还在 1mM 下,这种刺激伴随有前胶原 1 合成的刺激,其也可能是由于负责这种细胞外基质的主要蛋白质的分泌的成纤维细胞的数目增加所致。

[0198] 通过刺激真皮区的主要细胞成纤维细胞的增殖和代谢,这两种作用补充了已在表皮区上测得的鼠李糖的抗老化活性。

[0199] 实施例 3:前胶原 1 的合成

[0200] 在其它系列的冷冻切片上(抗前胶原 1 抗体(MAB 1912Millipore)+FTIC-偶联的结合物(112-095-068 JacksonImmunoResearch)),还通过间接免疫荧光进行了在重建皮肤的真皮中 I 型前胶原的常规检测。为了在切片的显微镜检验期间获得在皮肤构造内的方位关系,通过如上所述的碘化丙啶染色,对角质细胞和成纤维细胞的细胞核进行了定位。在每个重建皮肤上随机制备三个冷冻切片并在每个切片上通过荧光显微术和拍照片来分析两个显微镜视野(25 倍物镜)。在对照皮肤和用鼠李糖处理的皮肤之间,比较了与 I 型前胶原的量成正比的荧光水平。

[0201] 在图 4 的照片 1 中,其对应于培养 120 小时的对照重建皮肤的切片,通过位于照片底部的绿色荧光体现了由真皮成纤维细胞合成的 I 型前胶原的存在。表皮的基底部分高度细胞化的组织,其可由为数众多的角质细胞核显现,可在图片的顶部被辨认。真皮,细胞化低得多的组织,也显示出在真皮细胞外基质中成纤维细胞的随机分布。

[0202] 在对应于例如用 1mM 鼠李糖处理 120 小时的重建皮肤的切片的图 4 的照片 2 中,当与对照皮肤所观察到的(照片 1)相比时,注意到了绿色荧光的显著增加,荧光信号的分布也清楚地表明了新合成的 I 型前胶原的纤丝示象。这种总体荧光的增加,表明鼠李糖处理极大地刺激了由成纤维细胞合成 I 型前胶原。

[0203] 这些结果清楚地显示了鼠李糖刺激成纤维细胞代谢的能力,这种代谢在老化过程中变得更加失衡,与细胞外基质的更新相比,平衡更朝向细胞外基质的降解。

[0204] 通过刺激真皮成纤维细胞的代谢和生长,鼠李糖清楚地证明了它对真皮的抗老化效力,这种效力与测量到的对于表皮区的效力互补。

[0205] 实施例 4:鼠李糖+腺苷的组合:腺苷与鼠李糖对于皮肤生理学的抗老化作用的互补性的证明(刺激真皮成纤维细胞合成前胶原 I)

[0206] 1. 使用的细胞

[0207] 人类真皮成纤维细胞从乳房或腹部外科手术获得（与源自于乳头状或网状真皮的成纤维细胞之间没有区别）。它们在第9次传代时使用，在 37℃ 和 5% CO₂ 下，在添加有下述物质的 DMEM 培养基 (Invitrogen 21969035) 中培养至铺满：

[0208] -10% 胎牛血清 (FCS)

[0209] -2mM L- 谷氨酰胺 (Invitrogen 25030024)

[0210] -50IU/mL 的青霉素

[0211] -50 μg/mL 的链霉素 (Invitrogen 15070063)

[0212] - 丙酮酸钠 (Invitrogen 11360039)

[0213] - 非必需氨基酸 (Invitrogen 11140035)

[0214] 用于活性组成成分的测试培养基与上述相同。

[0215] 2. 前细胞毒性

[0216] 化合物的细胞毒性在同样的成纤维细胞上，进行了 5 天时间的评估，评估通过使用 MTT 的试验和通过细胞单层的形态学分析进行。

[0217] - 板：48 孔

[0218] - 前培养：24 小时

[0219] - 细胞 / 孔 (1cm²)：104 细胞 /cm²

[0220] - 重复试验：6

[0221] - 接触时间：5 天

[0222] - 参数：MTT 和形态学

[0223] 3. 前胶原 I 的处理和分析测定

[0224] 将成纤维细胞，以与用于前细胞毒性相同的细胞密度，在 10% DMEM 培养基中，在 37℃ 和 5% CO₂ 下传代培养 (D0)。在细胞附着后 (D1)，除去培养基，用含有或不含有（对照）测试产品的培养基替换。这时的 DMEM 培养基含有 1% FCS，以避免由于存在血清而引起的过高的基础信号。

[0225] 在孔中使用了腺苷 / 鼠李糖的组合，剂量分别为 10 μM 和 1mM。

[0226] 将细胞在 37℃ 温育 5 天，以便观察成纤维细胞在产生前胶原 I 方面的总体反应。

[0227] 每种实验条件进行三份平行样。

[0228] 在温育后，取出培养基，使用特异性 ELISA 分析测定试剂盒 (I 型前胶原 C 肽 EIA 试剂盒, Bio-Whittaker MK101) 测量培养基中存在的前胶原 I 的量。

[0229] 在相应的细胞苔 (lawn) 上观察细胞形态，并使用 MTT 进行存活性测试。

[0230] 结果

[0231] 鼠李糖 / 腺苷组合刺激了真皮成纤维细胞产生前胶原 I。

[0232] 实施例 5：本发明的美容学组合物的制备实施例

[0233]

全面抗老化霜 :水包油乳液	
聚丙烯基二甲基牛磺酸铵 (来自 Clariant 的 Hostacerin AMPS)	1.00%
环六硅氧烷	5.0%
杏仁油	7%
异壬酸异壬酯	7%
十八醇	0.30%
硬脂酸甘油酯 /PEG-100 硬脂酸酯	0.70%
酒石酸二肉豆蔻醇酯 / 鲸蜡硬脂醇 /C12-15 pareth-7/PPG-25laureth-25	0.50%
黄原胶	0.20%
鼠李糖	5%
腺苷	0.1%
防腐剂	0.3%
水	足量到 100

[0234] 当在 6 个月期间每日施用两次时,观察到了面部表观老化的全面改善,特别是通过减轻表情皱纹的出现以及改进肤色的光泽。

[0235] 实施例 6 :本发明的美容学组合物的制备实施例

[0236]

抗老化霜 :水包油乳液	
聚丙烯基二甲基牛磺酸铵 (来自 Clariant 的 Hostacerin AMPS)	1.00%
环六硅氧烷	5.0%
杏仁油	7%
异壬酸异壬酯	7%
十八醇	0.30%

硬脂酸甘油酯 /PEG-100 硬脂酸酯	0.70%
酒石酸二肉豆蔻醇酯 / 鲸蜡硬脂醇 /C12-15 pareth-7/PPG-25laureth-25	0.50%
黄原胶	0.20%
甘露糖	5%
腺苷	0.1%
防腐剂	0.50%
水	足量到 100

[0237] 实施例 7 :本发明的美容学组合物的制备实施例

[0238]

抗老化霜 :水包油乳液	
聚丙烯基二甲基牛磺酸铵 (来自 Clariant 的 Hostacerin AMPS)	1.00%
环六硅氧烷	5.0%
杏仁油	7%
异壬酸异壬酯	7%
十八醇	0.30%
硬脂酸甘油酯 /PEG-100 硬脂酸酯	0.70%
酒石酸二肉豆蔻醇酯 / 鲸蜡硬脂醇 /C12-15 pareth-7/PPG-25laureth-25	0.50%
黄原胶	0.20%
甘露糖	2.5%
鼠李糖	2.5%
腺苷	0.1%
防腐剂	0.50%

	水	足量到 100
[0239]	实施例 8 :本发明的美容学组合物的制备实施例	
[0240]	抗老化日用面霜	
[0241]	<u>A1 相:</u>	
[0242]	- 由 Stéarinerie Dubois 公司销售的蔗糖二硬脂酸酯	1.75%
[0243]	- 用 4 摩尔环氧乙烷进行氧乙烯化的去水	
[0244]	山梨糖醇单硬脂酸酯, 由 ICI 公司以名	
[0245]	称 Tween 61 销售	1.15%
[0246]	- 硬脂酸	0.75%
[0247]	- 庚酸硬脂醇酯	4.00%
[0248]	- 药用凡士林油	1.50%
[0249]	- 鳄梨油	3.20%
[0250]	- 霍霍巴油	3.00%
[0251]	- 挥发性硅油	2.70%
[0252]	- 维生素 E 乙酸酯	1.00%
[0253]	- 维生素 F 甘油酯	3.00%
[0254]	<u>A2 相:</u>	
[0255]	- 由 Dow Corning 以名称 Q2-1403 流体销售的硅树脂胶	3.00%
[0256]	- 对羟苯甲酸丙酯	0.2%
[0257]	- 香料	0.3%
[0258]	<u>B 相:</u>	
[0259]	- 甘油	3.00%
[0260]	- 羟脯氨酸	1.00%
[0261]	-D- 泛醇	1.00%
[0262]	- 三乙醇胺	0.35%
[0263]	- 鼠李糖	3.00%
[0264]	- 腺苷	0.2%
[0265]	- 对羟基苯甲酸甲酯	0.3%
[0266]	- 去矿化水	足量到 100%
[0267]	<u>C 相:</u>	
[0268]	- 聚丙烯基二甲基牛磺酸铵 (来自 Clariant 的 Hostacerin AMPS) 1%	

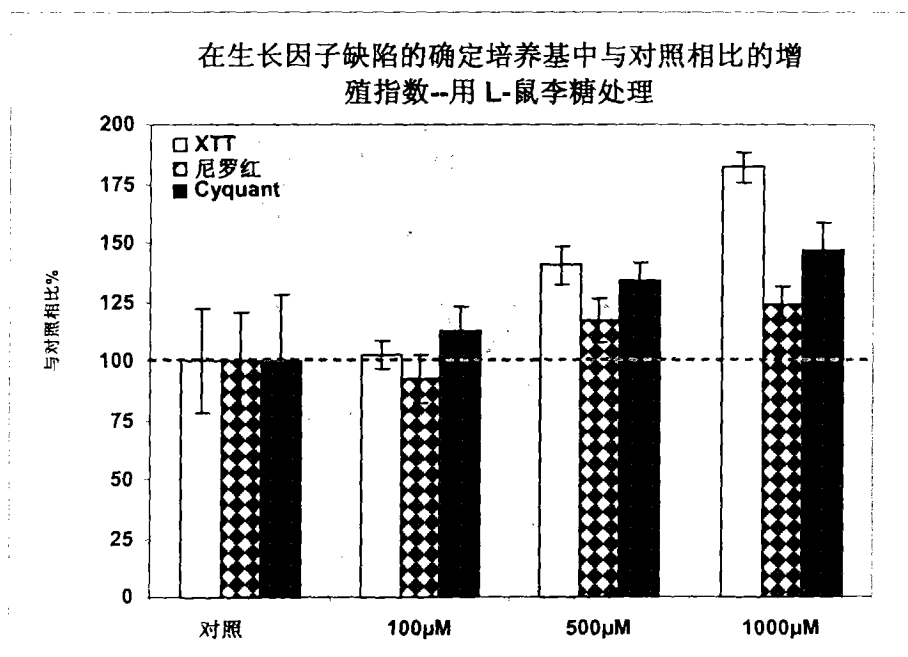


图 1

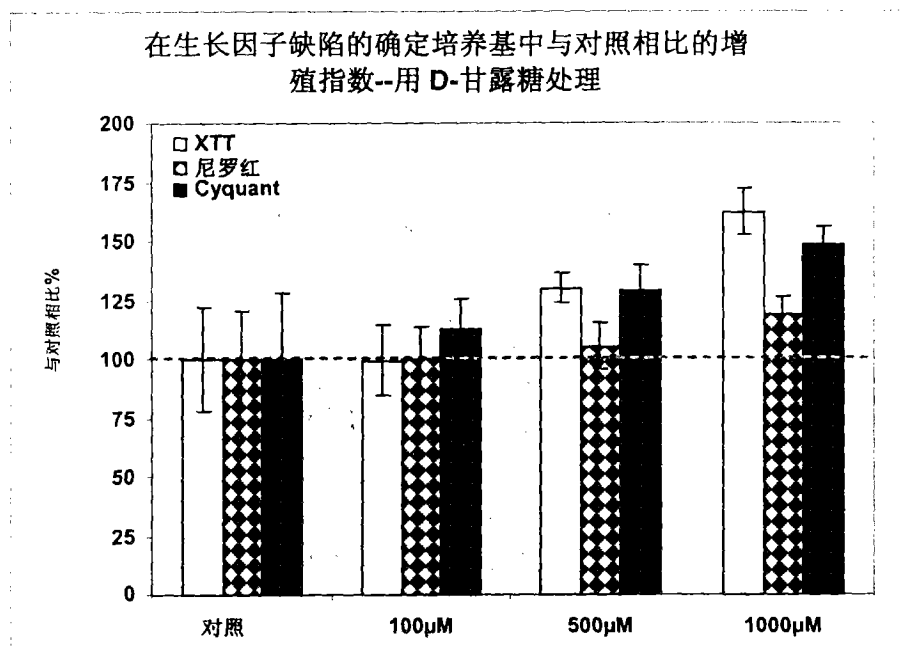


图 2

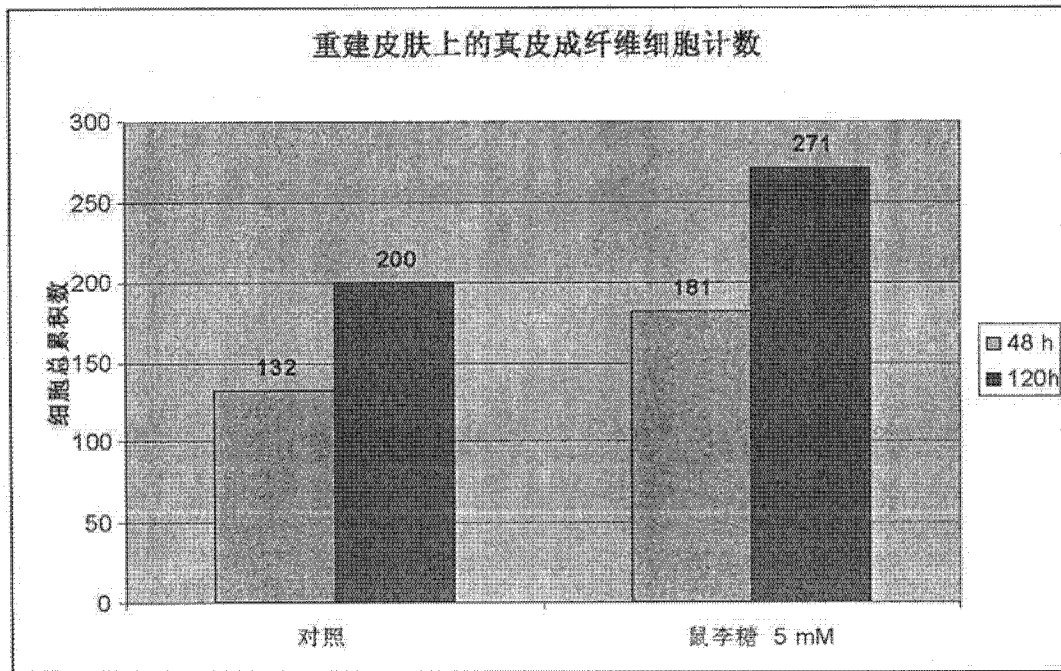


图 3

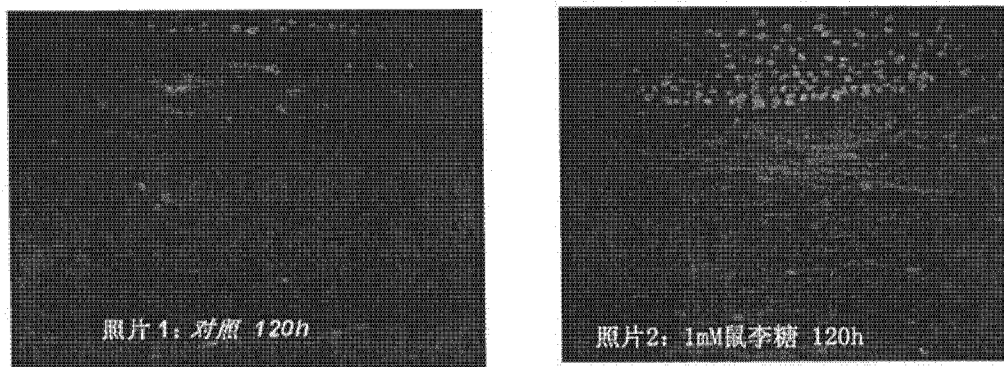


图 4