



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101453979 B

(45) 授权公告日 2013. 01. 16

(21) 申请号 200780014951. 2

(22) 申请日 2007. 03. 28

(30) 优先权数据

102006019794. 1 2006. 04. 27 DE

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 10. 24

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2007/052978 2007. 03. 28

(87) PCT申请的公布数据

W02007/124991 DE 2007. 11. 08

(73) 专利权人 拜埃尔斯多尔夫股份公司

地址 德国汉堡

(72) 发明人 乌特·布赖滕巴赫

塔尼亚·德勒卡特 拉拉·特斯特根

黑尔佳·比尔吉塞尔

弗朗茨·施塔贝 古尼亚·施普林曼

维尔弗里德·西夫肯

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限

公司 11227

代理人 吴亦华 蔡胜有

(51) Int. Cl.

A61K 8/60(2006. 01)

A61Q 19/08(2006. 01)

A61Q 19/00(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2006/122669 A1, 2006. 11. 23, 权利要求 1-6, 说明书第 2 页 1-3 段, 第 9-17 页, 实施例 1-11.

JP 昭 59-53497 A, 1984. 03. 28, 摘要.

JP 特开 2004-229668 A, 2004. 08. 19, 摘要.

DE 19540749 A1, 1997. 05. 07, 权利要求 1-5, 说明书第 8-12 页, 实施例 1-13.

US 5891854 A, 1999. 04. 06, 参见说明书第 1 栏第 5-12 行, 第 3 栏 64 行 - 第 4 栏第 3 行, 第 4 栏第 47-50 行.

WO 2006/122668 A1, 2006. 11. 23, 权利要求 1-6, 说明书第 5、10-11 页, 实施例 1-2.

王卫东. 水通道蛋白. 《生物学通报》. 2002, 第 37 卷 (第 6 期), 第 24-25 页.

侯耀永等. 保湿化妆品与天然保湿剂. 《2005 (第五届) 中国日用化学工业研讨会论文集》. 2005, 第 271-278 页.

审查员 于莉

权利要求书 1 页 说明书 9 页 附图 1 页

(54) 发明名称

含有水通道蛋白刺激剂的化妆用制剂及其用途

(57) 摘要

本发明改进涉及含有水通道蛋白刺激剂, 特别是甘油基糖苷的化妆用和皮肤病用制剂, 以及它们用于改善皮肤保湿的用途。

1. 甘油基葡糖苷在制备用于刺激水通道蛋白表达的化妆用或皮肤病用制剂中的用途，其中所述水通道蛋白是 AQP-3。
2. 甘油基葡糖苷在制备用于改善皮肤中水传输和 / 或润湿剂传输的化妆用或皮肤病用制剂中的用途。
3. 根据权利要求 2 的用途，所述制剂用于改善皮肤中甘油的传输。
4. 根据权利要求 2 ~ 3 中任一项的用途，其特征在于，所述制剂包含至少一种能引起渗透胁迫的物质，其中所述物质选自以下：
 - 无机盐，
 - 皮肤中天然存在的酸的盐，
 - 盐的天然混合物，
 - 具有不超过 600g/mol 摩尔质量的糖、山梨醇或甘露醇，和 / 或
 - 氨基酸。
5. 根据权利要求 4 的用途，其特征在于，所述无机盐选自具有氯根、硫酸根、硫酸氢根、磷酸根、磷酸氢根、直链和 / 或环状的低聚磷酸根、碳酸根或碳酸氢根阴离子的碱土金属盐和碱金属盐。
6. 根据权利要求 4 的用途，其特征在于，所述无机盐选自 NaCl、NaBr、NaI、 $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 、 Na_2SiO_3 、 Na_2CO_3 、 NaHCO_3 、 Na_3PO_4 、 Na_2HPO_4 、 NaH_2PO_4 、KCl、KI、LiCl、 NH_4Cl 、 ZnCl_2 和 MgSO_4 。
7. 根据权利要求 4 的用途，其特征在于，所述皮肤中天然存在的酸的盐为能量代谢的盐。
8. 根据权利要求 4 的用途，其特征在于，所述皮肤中天然存在的酸的盐选自乳酸铵、乳酸钠、碳酸氢钠、柠檬酸钠和弱羧酸的盐。
9. 根据权利要求 8 的用途，其中所述弱羧酸的盐选自脂酮酸钠和丙酸钠。
10. 根据权利要求 4 的用途，其特征在于，所述盐的天然混合物为海洋矿物质。
11. 根据权利要求 4 的用途，其特征在于，所述具有不超过 600g/mol 摩尔质量的糖选自甘油基葡萄糖、蔗糖和葡萄糖。
12. 根据权利要求 4 的用途，其特征在于，所述氨基酸为甘氨酸、丙氨酸和 / 或天冬酰胺。
13. 根据权利要求 2 ~ 3 中任一项的用途，所述制剂用于增强皮肤的阻隔功能。
14. 根据权利要求 2 ~ 3 中任一项的用途，所述制剂用于改善水和 / 或保湿剂从皮肤更深层到皮肤表面和 / 或角质层内的运输。
15. 根据权利要求 2 ~ 3 中任一项的用途，所述制剂用于改善水和 / 或保湿剂从基底层、棘层或颗粒层到皮肤表面和 / 或角质层内的运输。

含有水通道蛋白刺激剂的化妆用制剂及其用途

[0001] 本发明涉及含有水通道蛋白刺激剂,特别是甘油基糖苷的化妆用和皮肤病用制剂及其用于改善皮肤保湿的用途。

[0002] 皮肤是人的最大的器官。其许多的功能(例如用于热量调节和作为感觉器官)中,防止皮肤(并因此最终对所有器官)干燥的阻隔功能可能是最为重要的。同时,皮肤也起到抵抗外来物质侵入和吸收的防护设备的作用。这种阻隔功能通过表皮起作用,所述表皮作为最外层形成了对抗环境的固有保护壳。具有皮肤总厚度约十分之一厚度的表皮同时也是皮肤的最薄层。

[0003] 表皮是一种分层组织,其中外层是对于阻隔功能很重要的部分的角质层(stratum corneum)。它在与环境的接触中损耗并因此而处于不断的更新过程中,该过程中细小皮屑被连续地向外排出并且由内部角质化的细胞材料和脂质材料再生产出来。

[0004] 现今在专业领域内得到承认的 Elias 的皮肤模型(P. M. Elias, Structure and Function of the Stratum Corneum Permeability Barrier, Drug Dev. Res. 13, 1988, 97-105)描述了角质层是双组分体系,类似于砖墙(砖-砂浆-模型)。在该模型中,角质细胞(Korneozyten)相应于砖,细胞间隙内组成复杂的脂质膜相应于砂浆。该体系基本上是对亲水物质的物理阻隔,但是由于其紧密的和多层的结构同时也难以被脂质物质所通过。角质层的特殊结构一方面保护了皮肤,另一方面也通过结合特定量的水而稳定了其固有柔韧性。

[0005] 机械载荷,如压力、冲击力或剪切力,也令人惊奇地可以被角质层单独或与更深的皮肤层结合地拦截。更大的压力、扭力或剪切力会经由表皮与真皮的咬合(乳突结构)而进一步传递到更深的皮肤层。

[0006] 水含量和湿含量的调节是表皮脂质膜的最重要的功能。但是,其不仅具有对于外部化学和物理影响的阻隔作用,而且还有助于角质层的粘结(Zusammenhalt)。

[0007] 角质层的脂质基本上由神经酰胺、游离脂肪酸、胆固醇以及胆固醇硫酸酯组成,并且分布在整个角质层上。这些脂质的组成对于表皮阻隔的完整功能和因此也对于皮肤的不透水性具有重要意义。

[0008] 在利用简单的水洗沐浴清洗皮肤时(不添加表面活性剂)就已经首先能使皮肤角质层膨胀。这种膨胀的程度特别取决于沐浴持续时间和温度。同时,水溶性物质被洗去或洗出,例如水溶性的污物成分,但是还有负担着角质层结合水能力的皮肤特有物质。另外,由于皮肤特有的表面活性物质,皮脂也会以一定程度被溶解和洗出。这就引起了初期膨胀之后皮肤随后的干燥,这种干燥会由于洗涤活性添加剂而进一步地显著增强。

[0009] 对于健康皮肤,这种过程通常是无关紧要的,因为皮肤的防护作用可以容易地弥补上皮层的这种轻微紊乱。但是在非病理性偏离正常状态的情况,例如由环境引起的磨损损伤或刺激、光照损伤、皮肤老化等,则皮肤表面的防护作用就会受到干扰。

[0010] 对于老化的皮肤,例如再生更新会放慢,其中,特别是角质层的结合水能力会削弱。因此老化的皮肤变得不柔韧,干燥和皲裂(“生理”干性皮肤)。结果就是阻隔作用损伤。皮肤对于不利的环境影响很脆弱,例如对于微生物、毒素和过敏原的侵入。结果,甚至

可能会发生毒性或过敏性皮肤反应。

[0011] 对于病理性的干性和敏感性皮肤,可推测存在有阻隔作用损伤。表皮的细胞间脂质会有缺陷地或以不足够的量或组成而形成。结果就是角质层渗透性的提高和皮肤对于吸湿物质和水流失的防护作用不足。

[0012] 皮肤的阻隔作用可以通过确定透皮水分损失 (TEWL-透皮水分损失) 来量化。这里指的是水从躯体内蒸发走,而不计入出汗时的水损失。TEWL 值的确定被证明是特别有信息价值的,并且可更多地引入来诊断皲裂或开裂的皮肤,确定不同化学构造的表面活性剂等的相容性等。

[0013] 对于美观、护理以及对于皮肤的天然功能来说,皮肤最上层中的水含量是最为重要的。人们可以在一定程度上通过在化妆用制剂中引入湿度调节剂 (润湿剂),例如甘油而有利地影响水含量。

[0014] 通常是清洁制剂成分的阴离子表面活性剂可以长时间地持续提高角质层中的 pH 值,这会大大阻碍修复和更新皮肤阻隔功能的再生过程。在该情况下,角质层中通过定期萃取而在重要物质的再生与损失之间实现了新的、通常是非常不利的平衡状态,这种状态会显著地影响皮肤的外观和角质层的生理功能。

[0015] 用于护理、处理和清洁干燥且经磨损的皮肤的产品是已知的。但是其对于生理完整的、经水合且平滑的角质层的再生的贡献则在程度和时间上有所局限。

[0016] 软膏和霜剂对于角质层的阻隔功能和水合过程的作用基本是基于遮盖 (闭塞) 经处理的皮肤区域。软膏或霜剂是所谓的 (第二) 人工阻隔物,它们应抑制皮肤的水分损失。这些物理阻隔物可以极其简单地 (例如用清洁剂) 再次去除,由此又到达了初始的受损状态。此外,皮肤护理作用经过定期处理会减弱。另外,多数情况下化妆制剂中会添加润湿剂。润湿剂是皮肤相容的、吸湿的物质 (例如甘油、尿素或氨基酸),它们应阻挡水从皮肤蒸发。在停止使用产品之后,皮肤又很快恢复到处理开始之前的状态。对于某些产品,皮肤状态甚至还可能会暂时恶化。持续的产品作用通常也不会或者只会在很有限的程度上实现。

[0017] 水经由细胞膜运送出去是生命的基本过程,这在最近一个世纪引起很多关注。在由 Peter Agre 揭示了红血球内特殊的水通道之后,大大提高了对其生理学和临床学意义的认知。Peter Agre 在 2003 年被授予诺贝尔化学奖。

[0018] 水对于皮肤功能而言具有中心意义。除了保持表皮的生命层 (例如基底层 (Stratum basale)、棘层 (s. spinosum)、颗粒层 (s. granulosum)) 内所有的传输任务和生理功能之外,水在角质层 (s. corneum) 中也是有重大意义的。在那里有效的酶只能在角质层的足够水合作用度情况下充分执行它们的功能。正确的 pH 值特别是酶活性的前提。

[0019] 外生性 (exogen) 施用,即外部应用时,甘油是廉价的润湿剂。润湿剂 (湿度调节剂) 从本身意义上看并非是保湿剂 (保湿剂),而是在柔和地涂抹到皮肤上之后赋予化妆用制剂提高角质层 (Stratum corneum) 湿含量性质的物质或物质混合物。作为润湿剂推荐:精氨酸焦谷氨酸盐 (Argininpyroglutamat)、硫酸软骨素、透明质酸、肌醇、乳酸 (乳酸钠)、丙烯酸钠-乙烯醇共聚物、异十八烷基-2-乳酸钠、寡肽、聚硅氧烷、焦谷氨酸、2-吡咯烷酮和糖醛酸。与同样能提高湿度的凡士林不同,润湿剂不具有闭塞作用。润湿剂的效率可以通过计算透皮水分损失 (TEWL) 来确定。

[0020] 作为润湿剂,甘油由于其结合水的性能而同样也对改善的角质层水合作用负责。

[0021] 内生情况下 (Endogen), 甘油不仅是润湿剂, 而且还是对甘油三酸酯的合成很重要的代谢物。甘油也是细胞物质代谢的能量源。

[0022] 水通道蛋白是存在于植物和动物细胞膜内的一组结构近似的蛋白质, 它们构成低摩尔质量的极性物质, 特别是水的通道 (孔)。

[0023] 水通道蛋白允许通过质膜和胞内膜, 例如在红血球、上皮细胞或生长的植物细胞内进行大量的水和甘油的快速交换。与通过脂质层的未经催化的纯物理扩散不同, 在红血球内水通道蛋白促进的通过质膜的水传输的特点是对于低温的较小敏感性和由抑制剂 (例如 HgCl_2) 带来的可抑制性。从功能角度看, 属于水通道蛋白组的是来自植物细胞的 TIP- 蛋白质 (TIP = 液泡膜内在蛋白) 和 PIP- 蛋白质 (PIP = 质膜内在蛋白) 以及来自动物细胞质膜的 CHIP- 蛋白质 (CHIP = 通道形成整合蛋白)。通过在爪蟾卵母细胞 (Xenopus-Oocyte) (两栖卵母细胞 (Amphibienocyte)、爪蟾卵母细胞表达系统) 中 TIP-、PIP- 或 CHIP- 基因的 cDNA 的表达, 非常显著地提高了通过这些细胞的质膜的水交换 (对于这些蛋白质的水传输功能的强力支持)。从基因角度看, TIP-、PIP- 和 CHIP- 蛋白质也属于通道形成膜蛋白质, 即 MIP- 蛋白质 (MIP = 主要内在蛋白) 的进化的古老家族, 并具有 6 个膜张紧功能域 (Membran-durchspannende Domänen)。它们以四聚体的形式存在于膜中。

[0024] 在许多器官中, 水通道蛋白在调节水平衡 (Wasserhaushalt) 时具有突出的作用。它们抑制了例如在环境中盐浓度改变时细胞的破裂 (渗透调节)。因此, 在肾脏中借助于水通道蛋白实现了初级尿分泌 (Primärharnsekretion) 和次级尿形成 (Sekundärharnbildung)。即使在一些外分泌腺 (唾液腺, 泪腺) 的分泌物形成过程中, 水通道蛋白也以重要程度参与其中。

[0025] 在 DE19944625 中记载了含有水通道蛋白调节剂的抗蒸发作用制剂。但是并没有阐述水通道蛋白调节剂的任务和作用。然而因为涉及抗蒸发制剂, 即应减少或抑制液体从皮肤孔逸出 (出汗) 的制剂, 因此可以认为所谓调节涉及的是控制细胞相互间的水传输而非涉及的是刺激水通道蛋白的表达, 也即使水通道蛋白的数量增加。

[0026] 将来自植物、细菌、两栖动物等的水通道蛋白一起考虑, 存在超过 150 种异构重整体。水通道蛋白的功能划分迄今已来设为两类:

[0027] a) 纯粹的水孔 (Wasserpore) (水通道蛋白 :AQP-0, 1, -2, -4, -5, -6 和 -8) 和

[0028] b) 除了水之外也可以允许不带电的小分子, 如甘油和尿素通过的孔 (水甘油 - 孔蛋白 (Aquaglycero-Porine) :AQP-3, -7, -9 和 -10)。

[0029] 在无 AQP-3 的小鼠上可以验证到皮肤的甘油含量减少 (Hara, Ma 和 Verkman 在 J Biol. Chem. 277, 46616-46621 中) 并导致角质层的不充分的水合作用。另外, 在这些小鼠中皮肤弹性也下降并且在角质层损伤之后的阻隔修复作用放慢。在无 AQP-3 的小鼠的角质层内, 水含量下降三个因子, 这与甘油含量地减少 (同样是三个因子) 有关。这是一个很明显的暗示, 即对于角质层润湿来说, 甘油的水结合能力是非常关键的。

[0030] 通过增多的神经酰胺合成, 皮肤能够缓慢适应干燥的环境条件 (例如冬季气候, 空调设备) 并因此对抗干燥。然而, 现代化的生活状况 (例如人工室内气候, 频繁的身体清洁) 能够戏剧性地限制这种天然的机理。

[0031] 已知, 通过使用海洋矿物 (“死海”中沐浴) 会带来皮肤状态的改善, 或者使用含海洋矿物的化妆用制剂会带来皮肤脂质阻隔作用的强化。在体外细胞培养模型中可以验

证到,由培养基的盐含量升高和因此升高的渗透压引起的渗透胁迫会引起 AQP-3 表达的增加。水甘油-孔蛋白的增加能够在皮肤的保护/再平衡反应上作为“对应措施”推断出这种“体外”刺激的干燥度,并最终导致内部皮肤的更好的透润以及对于化妆用和皮肤病用制剂中所提供的甘油和水的更好吸收能力。

[0032] 特别干燥的皮肤遭受到上表皮层内,也即角质层内水含量和甘油含量过少之苦。干燥的皮肤通常由于外部因素引起,例如胁迫 (Stress) 条件 (UV 辐射、冬季气候、由例如空调设备造成的干燥的室内气候) 或由于内在因素如皮肤老化和特异反应性所引起。

[0033] 诸如调节角质皮肤脱落所需的重要的酶,在所需要的程度内只能在充分的水合度和特殊的环境介质 pH 值条件下工作。在该情况下,不充分的酶活性的结果可能是鳞片状的、易于产生搔痒的、也是视觉不佳的皮肤外观。

[0034] 从更深皮肤层向上面皮肤层的水的传输有限。水和甘油的传输必须通过细胞膜进行,而水通道蛋白即负责此过程。位于皮肤细胞膜内的水通道蛋白的数量有限并且根据皮肤类型和皮肤区域的不同而不同。

[0035] 因此需要用提供润湿的化妆用和皮肤病用制剂来处理特定的皮肤区域,特别是角质层。传统的化妆品在此只是通过闭塞和输送脂质来改善角质皮肤的阻隔作用以及通过添加润湿剂,如甘油或尿素来抵抗有原因的水损失。因此,由此获得的作用多数情况下只是短时间的,因为通常不会获得深层作用,即不会润湿更深的皮肤层。

[0036] 根据现有技术,水通道蛋白表达的提高只有通过利用类固醇才可能。已知的类固醇是,例如,来自筋骨草 (*Ajuga Turkestanica*) 的蜕皮甾类,其能在细胞膜中通过细胞代谢的激素刺激引起水通道蛋白的形成。

[0037] 但是类固醇由于其许多的副作用而不适于化妆产品。因此,根据本发明,采用不属于类固醇的水通道蛋白刺激剂,其不是类固醇,也不具有环戊烷多氢菲-骨架 (甾烷-骨架)。

[0038] 因此,现有技术缺少能促进或积极影响角质层自体改善水合作用,同时又不具有有害的副作用的制剂。

[0039] 从已知的现有技术出发,本发明任务在于积极影响皮肤的湿度平衡 (Feuchtigkeitshaushalt)。

[0040] 技术人员无法预见到,通过含甘油基糖苷的化妆用和皮肤病用制剂可以促进并刺激水通道蛋白表达,并因此提高用水和润湿剂例如甘油对皮肤进行自体的或者内生和外生的供应。

[0041] 该大量的被吸收和可更好生物利用的“湿度”随着时间会再从细胞中释放出来,并带来上表皮层的更好的水合作用或生理性功能。这种改善的特点特别在于:

[0042] - 改善的体内稳态 (酶活性、营养输入-废物排出),

[0043] - 改善的弹性 (减少皱纹),

[0044] - 改善的感染防护作用,

[0045] - 改善的皮肤感觉 (减小的紧张状态,皴裂,搔痒) 和

[0046] - 改善的能量供应。

[0047] 本发明的任务也在于提供皮肤护理制剂,其获得或恢复皮肤的阻隔性质,特别是当干燥皮肤的天然水合作用不充分时。

[0048] 此外,它们还应适于预防皮肤干燥的损害后果,例如开裂,或者发炎或过敏过程或者还有神经性皮炎。本发明的任务也在于提供一种稳定的护理皮肤的化妆用和/或皮肤病用制剂,其能防护皮肤不受环境影响,如日晒和风吹。特别的,制剂的作用应是迅速而持久的。

[0049] AQP-刺激剂可以以不同方式起作用。本发明优选的水通道蛋白刺激剂加强了水通道蛋白 AQP3、AQP5、AQP7 和 AQP9 的表达,特别是对于 AQP3,采用本发明的制剂可以有很大的提高。

[0050] 通过量化 AQP-3 的 mRNA 以及 Western 印迹可以验证到,通过使用本发明的含有水通道蛋白刺激剂的制剂能显著提升表皮中水通道蛋白的数目。

[0051] 在 Western 印迹过程中,在凝胶中以电泳法根据分子量将蛋白质从皮肤的溶解产物中分离出并随后转移到硝基纤维素膜上并由此将其固定。当在 AQP 特异性的抗体溶液中于膜上培养蛋白质时,选择性地标记 AQP 并可以利用随后的检测和染色步骤而定量和定性地检测该 AQP。

[0052] 当量化蛋白质的 mRNA 水平时,确定细胞内蛋白质的遗传片段 (DNA) 的复制数。mRNA 复制起到作为细胞水平合成蛋白质的模板的作用,并且在最后获得蛋白质之前直接作为可量化的参数。

[0053] 根据本发明,选择选自以下的水通道蛋白刺激剂:

[0054] • 甘油基糖苷,特别是己糖基甘油酯 (Hexosylglyceride) 和/或(己糖基)己糖基甘油酯

[0055] • cAMP 类似物,

[0056] • PKA-(腺苷酸环化酶 (Adenylycyclase)) 激活剂和

[0057] • 磷酸二酯酶抑制剂,特别是咖啡因、茶碱。

[0058] 根据本发明的应用,化妆用和皮肤病用制剂的特征在于,化妆用或药物学上安全的水通道蛋白调节剂以分别相对于组合物总重量计的 0.0001 ~ 20.00 重量%、优选 0.0005 ~ 10.00 重量%、特别优选 0.001 ~ 5.00 重量%的浓度存在。

[0059] 特别优选选择用于形成水通道蛋白 AQP3 和 AQP5 的调节剂。

[0060] 根据本发明,特别有利的是能诱导新形成水通道蛋白-3-蛋白质的D-和/或L-己糖基甘油酯。它们激活包含于细胞中的能诱导水通道蛋白表达的蛋白激酶,特别是蛋白激酶A。细胞培养试验已经表明,添加本发明的水通道蛋白刺激剂于培养基中能导致 AQP-3 的数量翻三倍(参见实施例 1)。

[0061] 激活促分裂原的激酶 (Galcheve-Gorgova 等, Science1994) 被糖基甘油酯所催化,随后其能够磷酸化细胞内许多其它的蛋白质上某些丝氨酸和苏氨酸位点并由此将其激活。属于此类的还有一些对于完成遗传片段的 mRNA 复制而言必需的转录因子。随后这些被激活的转录因子可以进入到细胞核中,并促进基因片段(这里是 AQP-3)的 mRNA 复制,由此随后在细胞内产生更多的蛋白质形式的水通道蛋白-3。

[0062] 为刺激水通道蛋白表达优选的是甘油基糖苷(糖基甘油酯)。

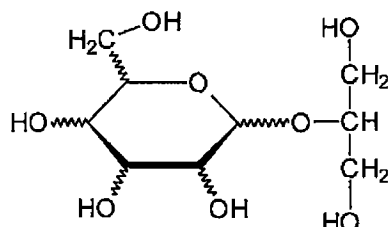
[0063] 根据本发明所用的己糖基甘油酯所基于的己糖优选选自己醛糖类,一般是其的吡喃型化合物的形式,也即阿洛(吡喃)糖 (Allo(pyrano)se)、阿卓(吡喃)糖 (Altro(pyrano)se)、葡萄糖(吡喃)糖 (Gluco(pyrano)se)、甘露(吡喃)糖 (Manno(pyrano)

se)、古洛(吡喃)糖(Gulo(pyrano)se)、艾杜(吡喃)糖(Ido(pyrano)se)、半乳(吡喃)糖(Galakto(pyrano)se)和塔罗(吡喃)糖(Talo(pyrano)se)。

[0064] 根据本发明的(己糖基)己糖基甘油酯所基于的(己糖基)己糖可以选自具有1,4-糖苷键和1,6-糖苷键的吡喃糖基吡喃糖(Pyranosylpyranosen)和呋喃糖基吡喃糖(Furanosylpyranosen)。它们优选选自麦芽糖、明串珠菌二糖、乳糖。

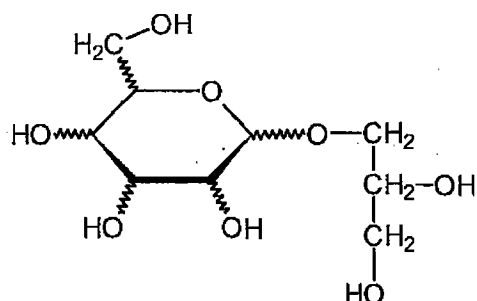
[0065] 相应的,根据本发明的己糖基甘油酯的特征是以下结构通式

[0066]



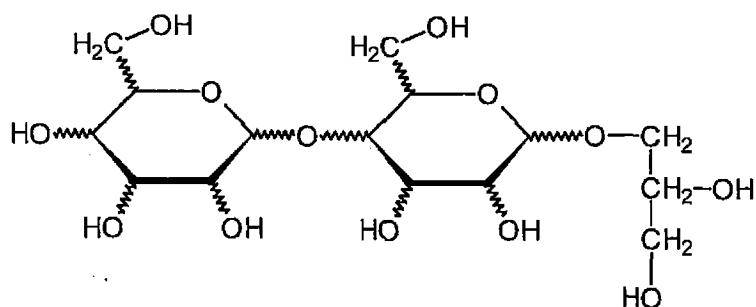
[0067] 或

[0068]



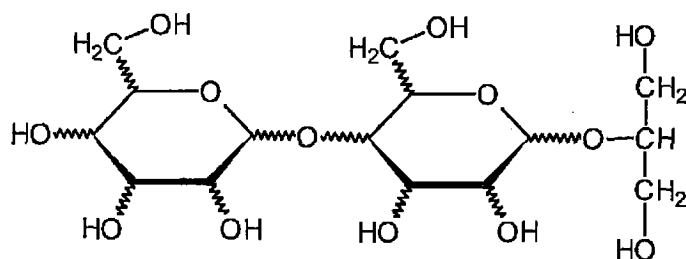
[0069] 和根据本发明的(己糖基)己糖基甘油酯的特征是以下结构通式

[0070]



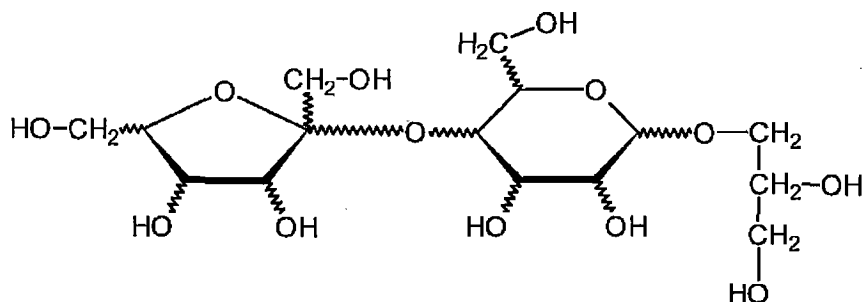
[0071] 或

[0072]



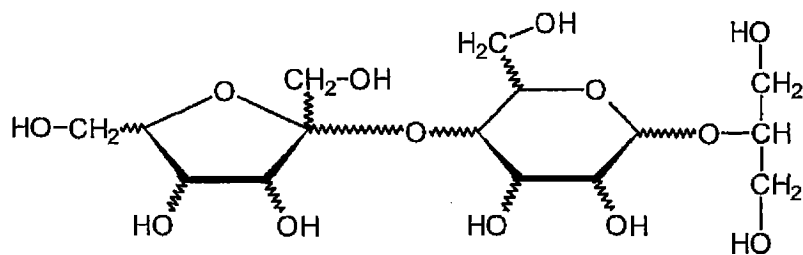
[0073] 或

[0074]



[0075] 或

[0076]

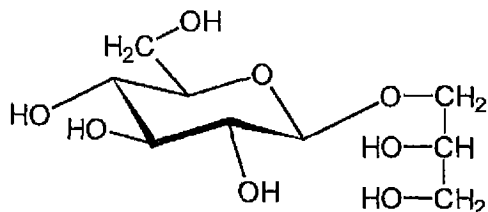


[0077] 采用 D- 己糖基糖苷是有利的, 同样在本发明范畴内也可以采用具有高效力的 L- 己糖基糖苷。

[0078] 在本发明范畴内也可以任选地有利地采用基于 D- 或 L- 己酮糖的己糖基甘油酯, 所述 D- 或 L- 己酮糖也即阿洛酮糖、果糖、山梨糖或塔格糖, 一般是以它们的呋喃型化合物的形式存在。

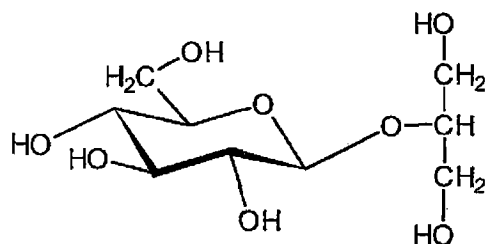
[0079] 本发明优选的葡糖基甘油酯具有通式

[0080]



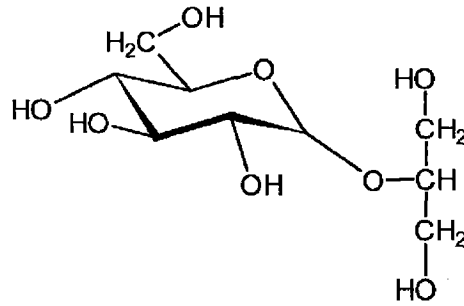
[0081] 和 / 或通式

[0082]



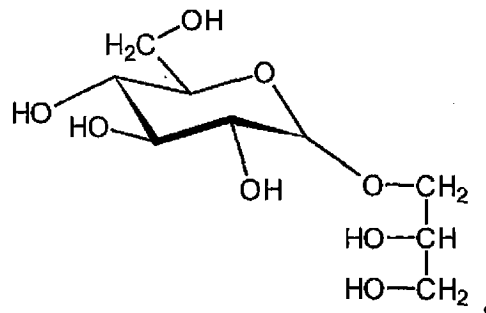
[0083] 和 / 或通式

[0084]



[0085] 和 / 或通式

[0086]



[0087] 特别优选的己糖基甘油酯是 D- 葡糖基甘油。

[0088] 特别有利的是采用天然来源的己糖基甘油酯。

[0089] 技术人员并不能预见到,根据本发明的糖基甘油酯或者含有其的化妆用或皮肤病用制剂,相比于现有技术的有效物质、有效物质组合和制剂

[0090] - 更好地起到湿度提供剂的作用和

[0091] - 更好地起到抵抗皮肤老化的作用

[0092] 根据本发明,所述制剂含有 0.001 至 15 重量%的糖基甘油酯,特别是 0.01 至 9.5 重量%,最为优选是 0.1 至 5 重量%。

[0093] 根据本发明,化妆用制剂除了水通道蛋白刺激剂之外还可以含有在经处理的皮肤区域上会带来渗透胁迫 (osmotischen Stress) 并因此获得进一步提高的透湿效果的物质。

[0094] 根据本发明,有利的产生渗透胁迫的物质是:

[0095] - 无机盐 (特别是具有氯根、硫酸根、硫酸氢根、磷酸根、磷酸氢根、直链和 / 或环状的低聚磷酸根、碳酸根或碳酸氢根阴离子的碱土金属盐和碱金属盐,极其优选的是 NaCl、NaBr、NaI、Na₂B₄O₇、Na₂SiO₃、Na₂CO₃、NaHCO₃、Na₃PO₄、Na₂HPO₄、NaH₂PO₄、KCl、KI、LiCl、NH₄Cl、ZnCl₂、Al₂SO₃、MgCl 和 MgSO₄)

[0096] - 皮肤中天然存在的酸的盐 (例如能量代谢,如脂酮酸钠 (Natriumliponat)、柠檬酸钠、乳酸铵、乳酸钠、碳酸氢钠、柠檬酸钠) 或弱羧酸的盐 (例如丙酸钠)

[0097] - 盐的天然混合物,特别是海洋矿物质

[0098] - 具有不超过 600g/mol 摩尔质量的糖,特别是山梨醇、甘露醇、蔗糖、葡萄糖

[0099] - 氨基酸,特别是甘氨酸、丙氨酸和 / 或天冬酰胺。

[0100] 有利的是,配置化妆用制剂使得其除了水和 / 或油相之外还含有其他化妆有利的成分。特别地,抗氧化剂、润湿剂、防护滤光剂、抗炎剂和颜料另外会具有协同效果。

[0101] 实施例 1 : 甘油基糖苷对 AQP-3- 表达的作用

[0102] 图 1 所示为相对于组成型（不可调节的）表达的基因 18S rRNA, 人角蛋白形成细胞中的水通道蛋白-3 的 mRNA 表达水平。相比于传统的单独使用甘油或葡萄糖, 或者使用甘油和甘油基葡萄糖苷的 1:1 混合物, 甘油基葡萄糖苷起到更好的刺激作用。

[0103] 为此, 在细胞培养物中 (37 °C, 培养基 Cambrex CC-3158 号包含补充试剂盒 CC-4152 号 ;+0.1mM CaCl₂) 如下所述地重复三次地处理人角蛋白形成细胞 24 小时 :

[0104] - 未经处理的对照 (相应于 330mOsm, 等渗 (isosmolar) 的培养基)

[0105] - 添加 1% w/v 的甘油于培养基中 (相应于 450mOsm, 渗透胁迫)

[0106] - 添加 1.5% w/v 的甘油糖苷和 0.5% w/v 的甘油于培养基中 (相应于 450mOsm 渗透胁迫, 相关于颗粒数量的混合比例 1:1)

[0107] - 添加 3% w/v 的甘油糖苷于培养基中 (相应于 450mOsm, 渗透胁迫)

[0108] - 添加 2.25% w/v 葡萄糖于培养基中 (相应于 350mOsm, 渗透胁迫)

[0109] 根据物质的不同分子量采用不同用量。因为对于培养基中的渗透压的提高 (Osmolaritaetserhoehung) 做出的贡献只是取决于所添加的颗粒数量, 并且这在所有实验中都是一样的。

[0110] 在收集和细胞裂解之后, 从细胞中分离出所有的 RNA 并利用定量的 RT-PCR 确定水通道蛋白-3mRNA 的相对含量。

[0111] 浓度描述 w/v 表示质量每体积, 其中 1.0% w/v 相应于 100ml 溶液中一克量的物质。

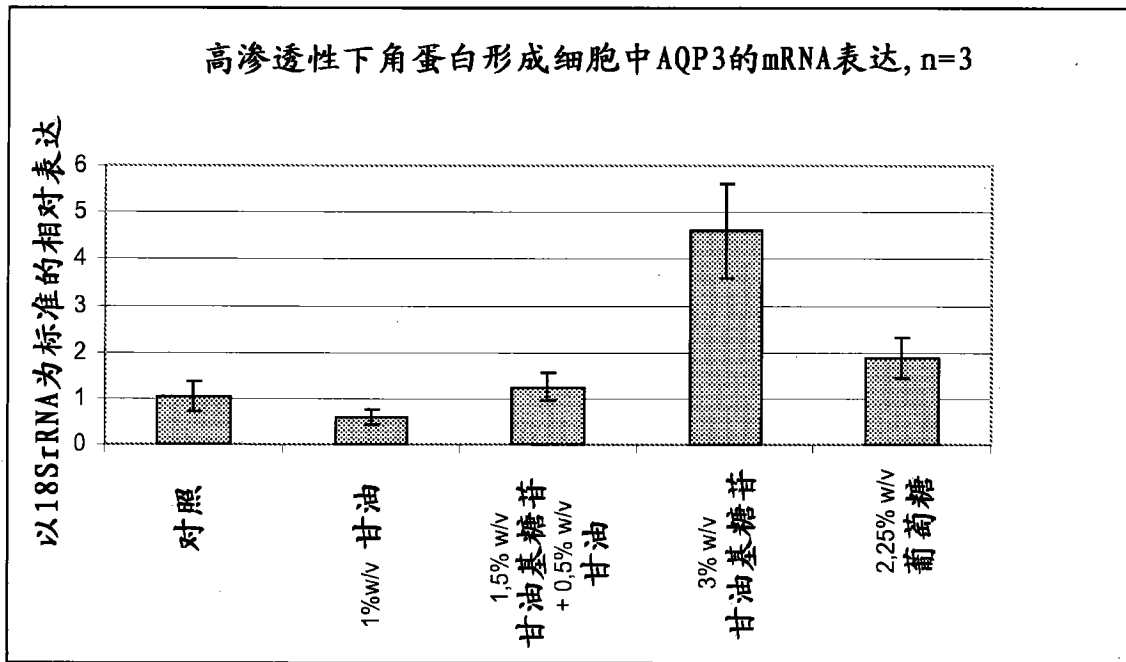


图 1