

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03804291.6

[51] Int. Cl.

A61K 31/07 (2006.01)
A61K 36/06 (2006.01)
A61K 35/74 (2006.01)
A61P 17/16 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 2 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 1301708C

[22] 申请日 2003.2.18 [21] 申请号 03804291.6

[30] 优先权

[32] 2002. 2. 21 [33] EP [31] 02075703.5

[86] 国际申请 PCT/EP2003/001685 2003. 2. 18

[87] 国际公布 WO2003/070203 英 2003. 8. 28

[85] 进入国家阶段日期 2004. 8. 20

[73] 专利权人 雀巢产品有限公司

地址 瑞士沃韦

共同专利权人 欧莱雅公司

[72] 发明人 L·布雷东 I·比罗-弗朗斯

C·方雄

[56] 参考文献

WO9949877A2 1999. 10. 7

EP1151673A2 2001. 11. 7

CN1633243A 2005. 6. 29

EP0609056A2 1994. 8. 3

US6030650A 2000. 2. 29

US20010006671A1 2001. 7. 5

WO0070972A1 2000. 11. 30

EP1020123A1 2000. 7. 19

审查员 王 熒

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 2 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

用于皮肤光保护的人用口服组合物

[57] 摘要

本申请公开了一种用于皮肤光保护的可口服组合物，其含有光保护有效量的 i) 至少一种益生乳酸细菌或其培养上清液和 ii) 至少一种类胡萝卜素或衍生物包括于口服可接受载体中。

1. 一种用于皮肤光保护的人用口服组合物,其含有包括于口服可接受载体中的 i) 至少一种益生乳酸细菌或其培养上清液、ii)至少一种类胡萝卜素和 iii)酵母提取物。

2. 根据权利要求 1 的组合物,其中乳酸细菌选自乳酸菌。

3. 根据权利要求 1 的组合物,其中乳酸细菌选自乳杆菌属和/或双歧杆菌属。

4. 根据权利要求 3 的组合物,其中乳酸细菌为詹氏乳杆菌、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、乳酸双歧杆菌、婴儿双歧杆菌、青春双歧杆菌、假小链双歧杆菌,或它们的混合物。

5. 根据权利要求 4 的组合物,其中乳酸细菌为 CNCMI-1225、CNCMI-2116、CNCMI-2168 或 CNCMI-2170。

6. 根据权利要求 1 到 5 任一项的组合物,其中益生乳酸细菌以活的形式、半活性的或失活的形式包括在载体中。

7. 根据权利要求 6 的组合物,其中益生乳酸细菌以冻干粉末形式包括在载体中。

8. 根据权利要求 1 到 5 任一项的组合物,其中类胡萝卜素为 β -胡萝卜素、 γ -胡萝卜素、 α -胡萝卜素、番茄红素、玉米黄质和黄体素或它们的混合物。

9. 根据权利要求 1 到 5 任一项的组合物,其中载体是食品或药品,或者口服营养增补剂。

10. 根据权利要求 9 的组合物,其中食品或药学载体为乳、凝乳、干酪、基于乳的发酵产品、冰淇淋、基于发酵谷物的产品、乳粉、婴儿制剂或片剂、液体悬浮剂、干口服增补剂、湿口服增补剂、干管喂食食品。

11. 根据权利要求 9 的组合物,其中口服营养增补剂为胶囊剂、片剂、糊剂或锭剂、胶或饮用的溶液或乳液。

12.包含在口服可接受载体中的至少一种益生乳酸细菌或其培养上清液、至少一种类胡萝卜素和酵母提取物的用途，用于制备保护皮肤使其抵抗太阳辐射和减轻或预防所有相关的皮肤疾病的人用口服组合物。

13.根据权利要求 12 的用途，其中乳酸细菌为詹氏乳杆菌，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，乳酸双歧杆菌，婴儿双歧杆菌，青春双歧杆菌，假小链双歧杆菌，或它们的混合物。

14.根据权利要求 13 的用途，其中乳酸细菌为 CNCM I-1225、CNCM I-2116、CNCM I-2168、CNCM I-2170 或 ATCC 27536。

15.根据权利要求 12 到 14 任一项的用途，其中益生乳酸细菌存在于载体中的量为 10^5 到 10^{12} cfu/g 载体。

16.根据权利要求 12 到 14 任一项的用途，其中类胡萝卜素存在于载体中的量为按重量计 10^{-12} % 到 20%。

用于皮肤光保护的人用口服组合物

发明领域

本发明涉及可口服的组合物或药物组合物或者化妆品组合物，用于保护皮肤免受到由环境，尤其是暴露于太阳辐射引起的负面作用，该组合物可口服；本发明还涉及提高对皮肤的光保护的方法。

发明背景

大气臭氧层的不断减少以及到达地球表面的紫外辐射的同时增加因其对人类健康的潜在作用已经引起了很大的兴趣。尽管人类需要暴露于紫外辐射以产生维生素 D，越来越多的证据表明过度暴露于阳光，特别是紫外辐射，导致各种皮肤问题，包括诱导某些皮肤癌和诱导皮肤加速老化。

除了这些已经确定的健康问题，研究还提供了证据表明暴露于紫外辐射可负面地，既局部地（在受紫外辐射的皮肤中）又全身性地（即，远离受辐射皮肤的位置）影响生物的各种免疫应答。

因此，重要的是减轻紫外辐射对皮肤的有害影响，还要防止皮肤发生红斑、水肿和/或起片或起鳞（角化过度症）。

在现有技术中，已有一些尝试，如使用遮光剂或其他特定的药剂。

在 *J. Invest. Dermatol.*, 97(1991), 624-628 中报道局部应用紫外辐射吸收化合物（遮光剂）在防止紫外辐射诱导的红斑和水肿方面有效，但不能防止紫外线诱导的免疫抑制。该发现被一些其他研究所确证，根据这些研究，遮光剂似乎可以防止炎症或刺激但对紫外辐射的免疫抑制效果不能提供完全预防性保护。

另一方面，在 FR 2698 268 (L' Oreal) 中表明一种含有至少一种氨基

酸、铜盐和维生素混合物的组合的可口服组合物可对皮肤产生防护紫外线的作用。

然而，在本领域中仍然需要能够提高和/或加强皮肤光保护功能的人用可口服组合物。

发明概述

因此，第一方面，本发明旨在提供含有包括于口服可接受载体中的 i) 至少一种益生乳酸细菌或其培养上清液、ii) 至少一种类胡萝卜素和 iii) 酵母提取物的用于皮肤光保护的人用可口服组合物。

本发明还涉及包括于口服可接受的载体中的至少一种益生乳酸细菌或其培养上清液、至少一种类胡萝卜素和酵母提取物的用途，用于制备保护皮肤使其抵抗太阳辐射，如紫外辐射和所有相关的皮肤疾病，如红斑、炎症、晒伤、屏障功能 (barrier function)、光老化、免疫系统改变的人用可口服组合物。

最后，本发明涉及提高皮肤光保护功能的方法，其包括对人类个体经口服施用于口服可接受载体中含有光保护有效量的 i) 至少一种益生乳酸细菌或其培养上清液、ii) 至少一种类胡萝卜素和 iii) 酵母提取物的组合物。

根据本发明的组合对皮肤保护和皮肤颜色形成具有尤其有益的效果，该效果有助于减轻太阳辐射对皮肤的相关胁迫作用。

发明详述

在下面的描述中，“NCC”指 Nestlé Culture Collection (Nestlé 研究中心, Vers-chez-les-Blanc, Lausanne, 瑞士)。术语“光保护”用于描述试图阻止或减轻日光辐射暴露对皮肤产生的不利的临床的、组织学的和免疫学的影响。

根据本发明，本发明组合物包含作为活性剂的至少一种益生乳酸细菌

或其培养上清液和至少一种类胡萝卜素或衍生物的组合混合物。

实际上，现在令人惊奇地并出乎意料地确定这两种非常特殊的成分的混合可以在皮肤的光保护方面引起增强的作用或应答。

益生生物是经过胃和小肠而幸存下来的非致病的和非产毒的生物体。在被宿主连续摄入后，它们最终可以实质性地消化道内定居，从而与其他潜在病原细菌竞争营养物和/或胃肠壁上的附着位点并降低病原细菌的数量和减少或防止感染。到现在为止，已经发现了许多不同的益生微生物，据报道所有这些益生微生物都通过产生毒素、代谢副产物、短链脂肪酸等在消化道中发挥它们的作用。

现在表明益生生物还在个体身体中远离它们定居区域的位置发挥作用。而且尤其是，令人惊奇地发现通过将益生微生物和活性化合物如类胡萝卜素组合在口服可接受载体中可以得到对皮肤具有协同光保护效果的混合物。

在一个优选的实施方案中，将要包含在载体中的益生生物选自乳酸细菌，尤其是乳杆菌属 (*Lactobacilli*) 和/或双歧杆菌属 (*Bifidobacteria*)，更优选地詹氏乳杆菌 (*Lactobacillus johnsonii*)、罗伊氏乳杆菌 (*Lactobacillus reuteri*)、鼠李糖乳杆菌 (*Lactobacillus rhamnosus*)、副干酪乳杆菌 (*Lactobacillus paracasei*)、干酪乳杆菌 (*Lactobacillus casei*) 或两歧双歧杆菌 (*Bifidobacterium bifidum*)、短双歧杆菌 (*Bifidobacterium breve*)、长双歧杆菌 (*Bifidobacterium longum*)、动物双歧杆菌 (*Bifidobacterium animalis*)、乳酸双歧杆菌 (*Bifidobacterium lactis*)、婴儿双歧杆菌 (*Bifidobacterium infantis*)、青春双歧杆菌 (*Bifidobacterium adolescentis*)、假小链双歧杆菌 (*Bifidobacterium pseudocatenulatum*)，或它们的混合物。

根据最优选的实施方案，作为实例，根据布达佩斯条约将菌株詹氏乳杆菌 NCC 533、副干酪乳杆菌 NCC 2461、青春双歧杆菌 NCC 251 和长双歧杆菌 NCC 490 分别于 92 年 6 月 30 日、99 年 1 月 12 日、99 年 3 月

月 15 日和 99 年 3 月 15 日保藏在巴斯德研究所 (28 rue du Docteur Roux, F-75024 Paris cédex 15), 保藏号分别为 CNCM I-1225, CNCM I-2116, CNCM I-2168 和 CNCM I-2170。

也可以使用 Hansen(Chr. Hansen A/S, 10-12 Boege Alle, P.O. Box 407, DK-2970 Hoersholm, 丹麦)提供的菌株乳酸双歧杆菌 (ATCC 27536)。

所包括的根据本发明的益生微生物可以是活的形式、死的形式、半活性的或失活的形式, 以及来自活的或死的微生物的碎片或级分, 例如作为冻干粉末。微生物的培养上清液也可以包含在产品中, 任选地以浓缩的形式。其也可以以包囊化形式包括在内。当使用益生菌培养上清液时, 上清液可就此使用或者在包含在产品中之前可以进行一个或多个纯化步骤以浓缩或分离活性成分/代谢物。纯化化合物和检测所得级分中化合物活性的方法和技术是本领域技术人员所熟知的。

益生乳酸细菌存在于载体中的量可以至少为 10^5 cfu/g 载体, 优选约 10^5 到 10^{15} cfu/g 口服可接受载体, 更优选地从 10^7 到 10^{12} cfu/g 口服可接受载体。

类胡萝卜素可以是有或没有前维生素 A 活性的类胡萝卜素。其可以是 β -胡萝卜素、 γ -胡萝卜素、 α -胡萝卜素、番茄红素、玉米黄质和黄体素或它们的混合物。类胡萝卜素可以是合成的或天然来源的或者包含在天然提取物中。当类胡萝卜素为天然来源时, 其优选从植物材料获得, 其中植物在体内或体外生长。提取类胡萝卜素的方法是本领域中熟知的。类胡萝卜素存在于载体中的量可以为 10^{-12} % 到 20% (按重量计), 优选 0.00001mg 到 50mg/天, 更优选 0.001mg 到 30mg/天。

也可以使用多种乳酸细菌或类胡萝卜素的混合物。

载体可以是任何食品或药品、或者口服营养增补剂或口服组合物, 其中可以含有益生微生物和类胡萝卜素。食品或药学载体的实例为乳、酸乳酪、凝乳、干酪、发酵乳、基于乳的发酵产品、冰淇淋、基于发酵谷物的产品、奶粉、婴儿制剂或片剂、液体悬浮剂、干口服增补剂、湿口服增补

剂、干管喂食食品 (dry-tube feeding)。口服营养增补剂可以为胶囊剂、软胶囊剂、片剂、糊剂或锭剂、胶 (gum) 或可饮用的溶液或乳液。制备载体的方法为普通知识。

根据本发明的组合物可以还含有例如生物活性分子或酵母提取物。在一个优选的实施方案中, 酵母为任何选自子囊菌亚门 (Ascomycotina) 或半知菌亚门 (Deuteromycotina) 的食品级酵母。在一个优选的实施方案中, 酵母可选自德巴利酵母属 (Debaryomyces)、克鲁维酵母属 (Kluyveromyces)、酵母属 (Saccharomyces)、Yarrowia、接合酵母属 (Zygosaccharomyces)、假丝酵母属 (Candida) 和 Rhodotorula, 更优选地为酿酒酵母 (Saccharomyces caerevisae) (面包酵母)。

此类酵母可以以干的或冻干的提取物的形式使用。其存在于载体中的量可以为至少 10^5 cfu/g 口服可接受载体, 优选约 10^5 到 10^{15} cfu/g 口服可接受载体, 更优选 10^7 到 10^{12} cfu/g 口服可接受载体, 所述量取决于特定酵母的性质和活性。

根据本发明的组合物也可以含有通常的赋形剂, 尤其是增甜剂、调味剂或防腐剂。

根据本发明的组合物提供了对皮肤的令人惊奇的协同保护和预防效果。

因此, 另一方面, 本方面涉及提高对皮肤的光保护功能的方法, 该方法包括对个体口服施用含有光保护有效量的 i) 至少一种益生乳酸细菌或其培养上清液和 ii) 至少一种类胡萝卜素或衍生物于口服可接受载体中的组合物。

个体将要服用的组合物的量将取决于期望的效果。然而, 提供每日量约 10^5 到 10^{15} 个生物体 (所述生物体可以是活的或死的) 和 0.00001mg 到 50mg 类胡萝卜素的组合物的量将通常是足够的。

在个体暴露于紫外辐射, 尤其是暴露于日光之前或期间向个人施用组

合物。当暴露期可预知时，则可期望在暴露前，优选暴露前1到2个月开始服用，并在暴露期间延长服用。

下面的实施例仅仅为举例目的给出，决不应理解为对本申请的主题的限制。除非特别说明，所有百分数按重量计。

实施例

在下面的实施例1到6中， β -胡萝卜素由Roche提供，番茄红素由Lycored提供，冻干的酿酒酵母由BioSpringer提供，制备乳杆菌CNCMI-1225干混合物、乳杆菌CNCMI-2116或双歧杆菌CNCMI-2168干混合物使得它们含有 1×10^8 到 1×10^9 个生物体。

实施例1

如下制备每日可口服的光保护组合物：

β -胡萝卜素	4.7mg
乳杆菌CNCMI-1225干混合物	50mg
Glucidex IT 19 (麦芽糖糊精粉)	QSP 500mg

该组合物施用于个体的日用量为2x 500mg，其提供了对皮肤的保护和预防效果。

实施例2

如下制备每日可口服的光保护组合物：

β -胡萝卜素	4.7mg
玉米黄质	10mg
乳杆菌CNCMI-1225干混合物	50mg
Glucidex IT 19 (麦芽糖糊精粉)	QSP 500mg

该组合物施用于个体的日用量为2x 500mg，其提供了对皮肤的保护和

预防效果。

实施例 3

如下制备每日可口服的光保护组合物:

β - 胡萝卜素	4.7mg
番茄红素	2.5 mg
双歧杆菌 CNCMI-2168 干混合物	30mg
乳杆菌 CNCMI-1225 干混合物	30mg
Glucidex IT 19 (麦芽糖糊精粉)	QSP 500mg

该组合物施用于个体的日用量为 2x 500mg, 其提供了对皮肤的保护和预防效果。

实施例 4

如下制备每日可口服的光保护组合物:

番茄红素	2.5 mg
冻干的酿酒酵母	75 mg
乳杆菌 CNCMI-1226 干混合物	50mg
Glucidex IT 19 (麦芽糖糊精粉)	QSP 500mg

该组合物施用于个体的日用量为 2x 500mg, 其提供了对皮肤的保护和预防效果。

实施例 5

如下制备每日可口服的光保护组合物:

β - 胡萝卜素	4.7mg
番茄红素	2.5 mg
冻干的酿酒酵母	75 mg

乳杆菌 CNCM I-1225 干混合物	50mg
----------------------	------

Glucidex IT 19 (麦芽糖糊精粉)	QSP 500mg
-------------------------	-----------

该组合物施用于个体的日用量为 2x 500mg, 其提供了对皮肤的保护和预防效果。

实施例 6

如下制备每日可口服的光保护组合物:

β - 胡萝卜素	4.7mg
----------------	-------

冻干的酿酒酵母	75 mg
---------	-------

乳杆菌 CNCM I-1225 干混合物	50mg
----------------------	------

Glucidex IT 19 (麦芽糖糊精粉)	QSP 500mg
-------------------------	-----------

该组合物施用于个体的日用量为 2x 500mg, 其提供了对皮肤的保护和预防效果。