

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 7/48
A61K 7/06 A61K 7/04



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98801912.4

[45] 授权公告日 2003 年 6 月 25 日

[11] 授权公告号 CN 1112175C

[22] 申请日 1998.1.20 [21] 申请号 98801912.4
[30] 优先权
[32] 1997.1.21 [33] FR [31] 97/00803
[86] 国际申请 PCT/FR98/00100 1998.1.20
[87] 国际公布 WO98/31337 法 1998.7.23
[85] 进入国家阶段日期 1999.7.19
[71] 专利权人 让－诺埃尔托雷尔
地址 法国巴黎
[72] 发明人 让－诺埃尔托雷尔
[56] 参考文献
EP0379846A 1990.08.01
W08905629A 1989.06.29
W09418945A 1994.09.01
审查员 张 伟

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所
代理人 陈文青

权利要求书 1 页 说明书 12 页

[54] 发明名称 与皮肤生态学相容的美容产品或皮肤药品

[57] 摘要

这些产品的特征在于它们含至少 90% 重量的只与皮肤和皮肤细胞生物相容的成分，它们相互作用一起表达出至少一种局部外用的生物活性，该生物活性与至少一种与皮肤生物相容的成分的生物活性相同或不同，本发明也提供了所述产品的稳定的局部外用性盖仑制剂，实际上除水之外不含任何生物学上与皮肤不相容的赋形剂。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种美容或人体保健或皮肤治疗产品，其特征在于它包括至少 98% 重量的生物皮肤成分，这些成分与皮肤是细胞相容的，经相互作用一起表达出至少一种局部生物活性，该生物活性与至少一种生物皮肤成分的生物活性相同或不同，在所述产品的局部外用药物剂型中组分是稳定的，除水以外实际上不含任何非生物皮肤赋形剂，其中所述的生物皮肤成分选自：

油酸、必需脂肪酸、单-、双-和三-甘油酯、亚油酸、角鲨烯、硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸、胆固醇、神经酰胺、胆固醇酯、硫酸胆固醇、饱和的二甘油酯、核酸、粘多糖、胶原蛋白，

或者所述的生物皮肤成分选自皮肤营养物，所述的皮肤营养物选自皮肤酸、脂肪酸、维生素、肽、酪蛋白、酪蛋白酸酯、免疫球蛋白、糖蛋白、复合脂质、氨基酸、微量元素和抗乳血清。

2. 根据权利要求 1 所述的产品，其特征在于，所述的粘多糖是透明质酸。

3. 根据权利要求 1 所述的产品，其特征在于，所述的生物皮肤成分中每种生物皮肤成分的重量含量不同于皮肤里相同成分的重量含量。

4. 根据权利要求 1 所述的产品，其特征在于，每个生物皮肤成分选自构成表皮或皮肤的生物、无机、有机或生物化学物质，或整体。

5. 根据权利要求 1 所述的产品，其特征在于，至少一种生物皮肤成分选自所述的皮肤营养剂。

6. 根据权利要求 4 或 5 所述的产品，其特征在于，其组成中加有与皮肤细胞相容的非-生物皮肤成分，所述的非-生物皮肤成分选自芳香剂或保持产品稳定性和纯度所需的辅剂。

7. 根据权利要求 1 所述的产品，其特征在于，它以水包油或油包水分散剂的两相形式组成。

8. 根据权利要求 1 所述的产品，其特征在于，它的整体组成是由所述的生物皮肤成分构成。

与皮肤生态学相容的美容产品或皮肤药品

5 本发明涉及美容学、身体保健，局部皮肤治疗学，总的讲涉及用于皮肤或人体表面部分表皮区域，如指甲和毛发的任何产品。

传统上，美容或皮肤产品包括一种或多种有效成分，和有效成分分散于其中的赋形剂或载体，将整个组分制成制剂例如凝胶剂或霜剂形式供局部外用，。

术语“有效组分”意指能对皮肤，特别对表皮发挥生物力学活性、生物物理
10 活性、生理活性或生物活性的任何化合物、组合物或产品，它们具有所选的针对皮肤治疗或作用的所需理化形式或性质。

所选择的化学类型的活性成分绝大多数与皮肤无关；参见 EP-0,475,851。在某些情况下，这些活性组分是天然产品，即从天然产品或天然物质，如植物王国得到的产品，参见 EP-0,477,833。而在其它情况下，这些活性成分是在皮肤中发
15 现的产物或成分；参见 WO-94/18945 和 EP-0,627,223。

此外，不包含赋形剂或载体本身，但以各种产品组合的复合物形式出现的美容产品或皮肤药品是众所周知的；参见 EP-0,379,846。在某些实施例中，一种或多种组分，但不是所有组分，是天然组分；参见 WO-89/05629。

目前，根据本申请人的了解，除了对只涉及皮肤菌群的生态学有某些研究
20 外，出于美容或治疗目的而关心皮肤，特别是表皮的人，并未考虑到应该尊重皮肤、特别是表皮中，生态介质或系统的平衡。

这就是本发明的主题。

在本发明总的方面，本发明提出了新一代的美容或人体保健或皮肤治疗产品。该类产品包括，至少 98 % 重量的生物皮肤成分，根据其与皮肤细胞的生物
25 相容性和细胞相容性来选择每种成分，优选的是皮肤，特别是表皮成分的生物模拟组分。一方面，选择和配制这些生物皮肤成分目的是一起表达至少一种局部的生物活性，该活性与至少一种生物皮肤成分的生物活性相同或不同，另一方面，对于人体保健或美容产品，目的是给予该类产品-一种稳定的局部用药剂形式的组合物，考虑到给药模式可为，(例如)凝胶、乳剂、霜剂、洗剂或卸妆剂。

30 按上述定义不再可能区分传统的美容产品或皮肤学产品，特别是不再可能区分有效成分和赋形剂或载体。实践中，本发明的产品是以一种或多种有效成分和赋形剂共同起作用。此外，必须把每个生物皮肤成分相等地看作是皮肤的成分和

/或有效成分、和/或药剂，例如，增厚剂或表面活性剂。

本发明产品的组成实际上除了水或水相外没有任何非生物皮肤赋形剂。

从上述定义中可得到，本发明的产品不可比拟为：

5 一种或多种生物皮肤(包括生物模拟)的有效成分，它配制在稳定的药物剂型中，带有传统的赋形剂或载体，

-一种天然产品的复合物，通常本身不带有赋形剂或载体，因为作为整体实际上它包含了特定的天然产品，即生物皮肤成分。

根据上述定义，也排除以一种或另一种方式分布在水里或水相里、重量占该产品总组成重量主导地位的、限于一种或多种的生物皮肤有效成分的任何产品；
10 例如该产品为，葡糖氨基聚糖分散在水相里而得到的一种洗剂。

更可取的是，与皮肤有细胞相容性的生物皮肤成分，代表了所考虑产品组成的全重。

优选的是，生物模拟皮肤组分的各个生物皮肤成分在所述产品里的重量数(如表达为重量百分数)不同于皮肤里所述组分的重量数。

15 例如，本发明的产品包括两种生物皮肤和生物模拟成分，其主要的一种是表皮的结构组分，而少的一种是皮肤营养物。

有利的是，该生物皮肤成分选自构成表皮或皮肤的生物、无机、有机或生物化学物质或其整体，例如，一种生物皮肤成分选自皮肤营养物。

本发明的产品是两相的或单相的，或构成了数个乳化相或非乳化相，以得到
20 合适的局部外用剂型，例如，霜剂、乳剂、洗剂、血清、乳液、黏胶剂、流体等。

术语“赋形剂”和“载体”常规上意指适合形成局部外用剂型，如霜剂、凝胶剂、油、洗剂等所需的任何化合物或组合物，如稀释剂、分散剂或溶剂。该组合物由本领域技术人员周知的各种辅剂，如湿润剂、收敛剂、湿润剂、软化剂等加以完善。

25 术语“相互作用”是指本发明的产品组合物的性质，它保持了皮肤的所有的功能性生物平衡，而不抑制或不恶化此种平衡，这是除了所述组合物的局部外用生物活性外，由于其一种或多种生物皮肤成分对皮肤的协同或非协同生物活性而致的性质。

本发明的产品这样具有三个功能，第一个功能是构成保护和维持，甚至修复
30 主要的生物和生理上的皮肤平衡。第二个功能是创造出合适而稳定的药物剂型(乳液、霜剂等)。第三个功能是通过提供一种或多种局部外用的好处，特别是治疗上或美容上的好处来处理皮肤。

术语“药物剂型”意指适合选定的给药模式、使产品对皮肤发挥功能活性的任何剂型或形式。

5 术语“生物皮肤成分”意指形成皮肤，特别是表皮组成中的任何组分或产品部分，须知，认为这种成分虽以分离的形式，与其天然相同的形式，或以天然形式的修饰形式存在，但保留了与皮肤的细胞相容性，而不管其得到或生产的方法，具体讲是从活体皮肤产品里分离得到，生物合成得到，通过生物技术加工得到还是从基因重组技术得到。

术语“生物活性”是指该组分或成分本身被认为在表皮中发挥了生物学活性或参与了表皮中的生物过程。如代谢过程的活性。

10 术语“局部外用活性”是指通过局部外用途径该皮肤反应主剂普遍显示出对皮肤，如表皮具有美容或治疗益处。

“与皮肤有细胞相容性”是指这样的性质：即所选的生物皮肤成分对人体角质细胞培养的细胞毒性低于 10 %，即，对角质细胞的细胞生存能力和形态分化实际上无作用。

15 该细胞相容性可通过下列常规试验进行评估。

20 将从整形手术得到的正常人体角质细胞以半浮现状态，在添加有 10 μ g/ml 表皮生长因子、5 μ g/ml 毫升胰岛素、0.1mM 乙醇胺、0.1mM 磷酸乙醇胺和 2 % 非必须氨基酸的限定培养基(MCDB 153)中培养。该培养基可在没有血清或活的饲养细胞(3T3 成纤维细胞)存在下培养角质细胞；其低钙含量(0.1mM)促进了细胞的生长。

评估了这些生物皮肤成分少快要铺满的角质细胞培养物诱导细胞病变的作用。接触时间是 6 小时、12 小时、24 小时和 36 小时。

25 用活性染料标记细胞后间接计数活细胞，来定量测定细胞的存活力。中性红系统(3-氨基-7-二甲氨基-2-甲基吩嗪(phenazine)盐酸盐)测量染料穿越原生质膜的活性和活细胞溶酶体里的贮存活性。

中性红总掺入率与培养物里活细胞数成正比。

掺入的染料用乙酸/乙醇溶剂萃取，用分光光度计进行定量。其结果与培养标准进行定量比较，表达为光密度(OD)和/或相对于阴性对照(未处理培养物)的光密度百分数。

30 在所用细胞株的变化范围内，将细胞培养物与试验的生物皮肤成分接触，相对于阴性对照，光密度百分数大于或等于 90 % 表示所述的成分与皮肤是细胞相容的。

术语“生物模拟”指所选的生物皮肤成分具有皮肤组分结构和/或发挥了皮肤组分的生物力学功能、生物物理功能、生理功能或生物学功能或活性，即，所述的任何皮肤组分可通过把皮肤和/或表皮分成若干部分来分离，或任何组分的存在可在皮肤和/或表皮中进行特征鉴定或证明，或需要时，将任何可被皮肤吸收的组分，作为皮肤构成细胞的营养物。

换言之，皮肤作为活的生物介质，不可能在其自己的生物皮肤成分之间作出区分。

优选的是，这些生物皮肤成分物选构成皮肤的自生物、无机、有机或生化物质或其整体，而不管进入皮肤的成分的有效来源是否是皮肤。

10 这些生物皮肤成分物可选自表皮和皮肤的构成分子，例如，可选择下列物质：

- 各种液体或固体脂质，如油酸、必需脂肪酸、单-、双-和三-甘油酯、亚油酸、角鲨烯、硬脂酸或单硬脂酸甘油酯，

- 固体脂质，如硬脂酸、胆固醇、神经酰胺、胆固醇酯或硫酸胆固醇、或是15 饱和的二甘油酯，

- 核酸，

- 粘多糖，如透明质酸，

- 胶原蛋白。

20 生物皮肤成分也可选自皮肤营养物，即可被皮肤细胞代谢的化合物或组合物。

例如，用于皮肤代谢的成分或食物片段是，如皮肤酸、脂肪酸、维生素、肽、酪蛋白、酪蛋白酸酯、免疫球蛋白、糖蛋白、复合脂质、氨基酸、微量元素和抗乳血清。

25 若需要，本发明的美容、人体保健或皮肤药品的组合物中可添加最多为2%的非生物皮肤成分，它们与皮肤是细胞相容的，是所述产品药物制剂的必要组分，和/或补充了该产品的局部生物活性，例如，所提到的主要是芳香剂，偶有少量的正确保持美容产品或皮肤治疗产品的稳定性和纯度所需的辅剂。

这些生物皮肤成分实际上形成了本发明的所有产品可根据传统的技术，如两相形式，由水包油或油包水的分散剂来配制和制得。

30 表1-3整理列出了供配制油相和/或水相的生物皮肤成分，和根据用于美容产品所要补充成分的例子。在这些表中，左栏表示推荐的，应当明白，如前所述，每个生物皮肤成分与皮肤是天然性细胞相容的，并生物模拟了皮肤成分，其它栏

目表示所述组分在下列分类里所属的类别:

分类 1:

基本上细胞相容的和/或可生物同化的组分, 以构成物形式存在于皮肤中(水、氨基、微量元素、维生素等).

5 分类 2:

用生物技术手段、合成或萃取方法得到的大分子, 它们在组成和结构上与皮肤成分相同或基本相同(DNA 的钠盐, 透明质酸钠等). 这些化合物与皮肤是细胞相容的, 但它们在生物或生理过程中显示出代谢上的相互作用. 然而, 它们的生物作用比得上皮肤中存在的天然组分的作用(生物模拟性).

10 分类 1 和 2 的组分相互作用, 即, 它们都可作为活性剂并可作为赋形剂.

分类 3:

有用的且可被皮肤吸收的组分, 它们可以来源于食品或饮食, 或经认可的食料, 它们必须是细胞相容的. 这些组分相互作用: 它们可作为“皮肤-饮食”剂, 并作为赋形剂.

15 分类 4:

惰性组分, 即对皮肤没有任何化学、生物或免疫作用的组分: 保留在表皮表面细胞层里的化合物(例如石油胶状物和其它无机来源的脂肪物质, 二氧化硅, 二氧化钛, 氧化锌或云母).

表 1

化合物性质	(1)	(2)	(3)	(4)
液体脂质	油酸(xx) 亚油酸(xx) 角鲨烯(xx)	三甘油酯(xxx)	植物油(根据所用的油为 xx 或 xxx)	液体石油胶状物 (xxx)
固体脂质	硬脂酸(xx) 棕榈酸(xx) 胆固醇(xx) 胆固醇酯(xx) 硫酸胆固醇(xx) 神经酰胺(x)		棕榈油(xx) 蜂蜡(xx)	白色石油胶状物 (xxx)
游离基捕获 抗氧化剂	生育酚(xx) 柠檬酸(xx) 谷胱甘肽(xx) 超氧化物歧化酶 (x)		生物类黄酮(x)	
防腐剂	牛黄酸(x)			

皮肤的细胞相容性范围

- x0-1 %
- xx1-10%
- 5xxx10-50%
- xxxx>50%

表 2

组分性质	(1)	(2)	(3)	(4)
表面活性剂	糖脂(xx) 卵磷脂(xx) 糖基神经酰胺(xx) 赖氨酸硬脂酸酯(xx) 精氨酸硬脂酸酯(xx) 赖氨酸油酸酯(xx)	槐脂 (sophorolipids) (xx)	脂蛋白(xx)	
增稠剂 致凝胶剂	透明质酸(x) DNA(xx)	粘多糖(xxx)	黄耆胶 (xanthan)(xxxx) 果胶(xx) 淀粉(xx)	壳多糖(xx)
湿润剂	甘油(xx) 豚(xx) 丝氨酸(xx) 葡萄糖(xx)		果糖(xx)	
防腐剂	短链脂肪酸(x) 乳铁蛋白/乳过氧化 酶(x)		propolis(x)	

表 3

化合物性质	(1)	(2)	(3)	(4)
染料	维生素 B(x) 调味剂(x)		类胡萝卜素(x) 焦糖(x)	
遮光剂和阻光剂	DNA(xx) 嘧啶碱(xx) 黑素(xx)			氧化钛(x) 氧化锌(xx)
芳香剂			蜂蜜(x)	
无机盐	钠(xx) 钙(xx) 镁(xx)			
微量元素	铁、铜(x) 锌(xx) 硒(x)			

下面给出了本发明的美容产品的组成。

产品 1：营养物和湿润凝胶

5

相 A：

营养组合物(氨基酸、维生素、微量元素) 加到 100

DNA 的钠盐 2-5 %

防腐剂系统(葡萄糖/葡萄糖氧化酶/乳过氧化酶) 0.9-1.1 %

相 B：

粘多糖 20-30 %

过氧化物歧化酶 0.5-1 %

柠檬酸 0.2-0.5%

柠檬酸三钠 0.5-2%

产品 2：清新和镇定的喷雾剂

相 A：

营养组合物(氨基酸、维生素、微量元素) 加到 100

防腐剂系统(葡萄糖/葡萄糖氧化酶/乳过氧化酶) 0.9-1.1 %

10

5	相 B:	
	柠檬酸	0.2-0.5%
	柠檬酸三钠	0.5-2%
	相 C:	
	鼠李糖	0.01-5%
	产品 3: 供油性皮肤使用的游离基捕获霜(1)	
	相 A:	
	乙酸生育酯	0.2-2%
	硬脂酸	3-5%
	角鲨烯	2-7%
10	三甘油酯	2-7%
	相 B:	
	水	加到 100
	L-精氨酸	1-2 %
	甘油	1-2 %
	柠檬酸	0.2-0.5%
	柠檬酸三钠	0.5-2%
	相 C:	
	营养组合物(氨基酸、维生素、微量元素)	45-55 %
	防腐剂系统(葡萄糖/葡萄糖氧化酶/乳过氧化酶)	0.9-1.1%
10	超氧化物歧化酶	0.5-1%
	产品 4: 供干性皮肤用的保湿霜(2)	
	相 A:	
	油酸	0.2-0.3%
	棕榈酸	0.2-0.3%
	二十二碳烷酸	0.2-0.3%
	硬脂酸	0.1-0.2%
	亚油酸	0.1-0.2%
	花生酸	0.05-0.1%
	三甘油酯	0.1-0.2%
	胆固醇	0.9-1%

胆固醇酯	0.02-0.04%
磷脂	1.5-2.5%
角鲨烯	3-7%
相 B:	
水	加到 100
L-精氨酸	1-2 %
柠檬酸	0.2-0.5%
柠檬酸三钠	0.5-2%
相 C:	
营养组合物(氨基酸、维生素、微量元素)	45-55 %
防腐剂系统(葡萄糖/葡萄糖氧化酶/乳过氧化酶)	0.9-1.1%
相 D:	
粘多糖	1-3 %

5

产品 5：脱敏卸妆乳液

相 A:	
硬脂酸	2-5 %
角鲨烯	2-7 %
三甘油酯	2-7 %
相 B:	
水	加到 100
L-精氨酸	1-2 %
柠檬酸	0.2-0.5%
柠檬酸三钠	0.5-2%
相 C:	
营养组合物(氨基酸、维生素、微量元素)	45-55 %
超氧化物歧化酶	0.5-1%
防腐剂系统	0.9-1.1%
果糖	0.0005-1%

10

	产品 6：保湿洗剂	
	相 A：	
	水	加到 100
	L-丝氨酸	1-3 %
	甘油	1-2 %
	脲	1-3 %
	柠檬酸	0.2-0.5%
	柠檬酸三钠	0.5-2%
	相 B：	
	防腐剂系统(葡萄糖/葡萄糖氧化酶/乳过氧化酶)	0.9-1.1%
5	产品 7：干燥油	
	相 A：	
	角鲨烯	30-70 %
	三甘油酯	30-70 %
	产品 8：生物保护防晒霜	
	相 A：	
	乙酸生育酯	0.2-2%
	硬脂酸	3-5%
	角鲨烯	2-7%
	三甘油酯	2-7%
	氧化钛	1-20%
10	相 B：	
	水	加到 100
	L-精氨酸	1-2 %
	甘油	1-2 %
	柠檬酸	0.2-0.5%
	柠檬酸三钠	0.5-2%
	相 C：	
	防腐剂系统(葡萄糖/葡萄糖氧化酶/乳过氧化酶)	0.9-1.1%

产品 9：抗敏感和调节清洗乳液

相 A：

硬脂酸 3-5%

角鲨烯 2-7%

三甘油酯 2-7%

相 B：

水 加到 100

L-精氨酸 1-2 %

甘油 1-2 %

柠檬酸 0.2-0.5%

柠檬酸三钠 0.5-2%

相 C：

防腐剂系统(葡萄糖/葡萄糖氧化酶/乳过氧化酶) 0.9-1.1%

磷脂 2-10%

5 相 D：

鼠李糖 0.1-5%

果糖 0.0005-1%

本发明的产品根据它们的配方或应用，例如有洗剂、乳液、霜剂、肥皂等形式。它们有稳定的单相、两相或三相局部外用形式。