



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101790536 A

(43) 申请公布日 2010. 07. 28

(21) 申请号 200880104710. 1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008. 06. 30

C07K 5/11 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 38/07 (2006. 01)

60/947, 144 2007. 06. 29 US

A61K 8/64 (2006. 01)

60/984, 136 2007. 10. 31 US

A61P 17/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61Q 19/08 (2006. 01)

2010. 02. 26

C07K 5/10 (2006. 01)

C07K 5/113 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/CA2008/001226 2008. 06. 30

(87) PCT申请的公布数据

W02009/003283 EN 2009. 01. 08

(71) 申请人 创新公司

地址 加拿大魁北克

(72) 发明人 M·奥卡斯 E·卢茵 P·贝多斯

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 张朔

权利要求书 3 页 说明书 20 页 附图 4 页

(54) 发明名称

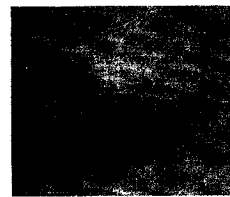
新化合物、其在美容和药疗美容应用中的用途以及包含其的组合物

(57) 摘要

式 I 化合物 :R-A-Gly-His-B-R' (I), 其中 :A 和 B 相互独立地是 L- 赖氨酸残基、D- 赖氨酸残基或者其中侧链的 NH₂ 基团包含修饰的 L- 或 D- 赖氨酸残基, 其中所述的修饰是 (i) 用氢替换、(ii) 乙酰化、(iii) 苯甲酰化或 (iv) 棕榈酰化 ;Gly 是甘氨酸残基 ;His 是 L- 或 D- 组氨酸残基 ;R 是 CH₃-(CH₂)_n-CO-, 其中 n = 2、3、4、5、6、7 或 8 ;R' 是式 (II) 基团 :N(Z) (Z') (II), 其中 :Z 和 Z' 是氢、甲基、乙基、苯基、己基、癸基或十六烷基 ;或其外消旋物、对映异构体或非对映异构体或其混合物或其盐。

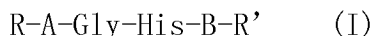


第 0 天



第 28 天

1. 式 I 化合物 (SEQ ID NO :5) :



其中 :

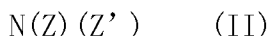
A 和 B 相互独立地是 L- 赖氨酸残基、D- 赖氨酸残基或者其中侧链的 NH_2 基团包含修饰的 L- 或 D- 赖氨酸残基, 其中所述的修饰是 (i) 用氢替换、(ii) 乙酰化、(iii) 苯甲酰化或 (iv) 棕榈酰化 ;

Gly 是甘氨酸残基 ;

His 是 L- 或 D- 组氨酸残基 ;

R 是式 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-$ 的氨基末端修饰, 其中 $n = 2, 3, 4, 5, 6, 7$ 或 8 ;

R' 是式 (II) 基团 :



其中 :Z 和 Z' 相互独立地是氢、甲基、乙基、苯基、己基、癸基或十六烷基 ;
或其外消旋物、对映异构体或非对映异构体或其混合物或其盐。

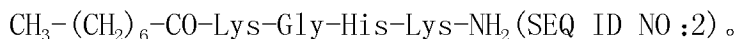
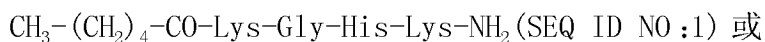
2. 权利要求 1 的化合物, 其中 $n = 4, 5$ 或 6 。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 Z 和 Z' 是氢。

4. 权利要求 1-3 任一项的化合物, 其中 A 和 B 相互独立地是 L- 赖氨酸残基或 D- 赖氨酸残基。

5. 权利要求 1-4 任一项的化合物, 其中赖氨酸和组氨酸残基是 L- 构型。

6. 权利要求 1 的化合物, 其中所述的化合物是



7. 权利要求 1 的化合物, 其中所述的化合物是



8. 组合物, 包含有效量的权利要求 1-7 任一项的化合物以及局部上、美容上或药学上可接受的赋形剂或载体。

9. 权利要求 8 的组合物, 其中所述的有效量是约 10^{-8}M 至约 10^{-2}M 。

10. 权利要求 9 的组合物, 其中所述的有效量是约 10^{-6}M 至约 10^{-5}M 。

11. 权利要求 8-10 任一项的组合物, 其中所述的组合物是局部用组合物。

12. 权利要求 8-11 任一项的组合物, 其中所述的组合物是水性溶液、乳膏剂、油包水型乳剂、水包油型乳剂、凝胶剂、喷雾剂、软膏、乳液或糊剂。

13. 权利要求 8-12 任一项的组合物, 还包含至少一种另外的活性剂。

14. 权利要求 1-7 任一项的化合物或权利要求 8-13 任一项的组合物用于预防、减少、延缓或处置皮肤状况的用途。

15. 权利要求 1-7 任一项的化合物或权利要求 8-13 任一项的组合物在制备用于预防、减少、延缓或处置皮肤状况的药物中的用途。

16. 权利要求 14 或 15 的用途, 其中所述的皮肤状况是与老化相关的皮肤状况。

17. 权利要求 16 的用途, 其中所述的与老化相关的皮肤状况是皮肤上出现或存在 (a) 皱纹、(b) 细纹或者 (c) (a) 与 (b) 两者。

18. 权利要求 14 或 15 的用途, 其中所述的皮肤状况是皮肤损伤。

19. 权利要求 18 的用途,其中所述的皮肤损伤与外科处置、皮肤磨削术、激光处置或脱皮有关。

20. 权利要求 1-7 任一项的化合物或权利要求 8-13 任一项的组合物用于诱导或增加生物系统中至少一种真皮表皮界 (DEJ) 分子产生的用途。

21. 权利要求 20 的用途,其中所述的至少一种 DEJ 分子是 (a) 层粘连蛋白 -5、(b) 胶原 VII 或者 (c) (a) 与 (b) 两者。

22. 权利要求 20 或 21 的用途,其中所述的生物系统是细胞、组织或器官。

23. 权利要求 22 的用途,其中所述的细胞是皮肤细胞。

24. 权利要求 22 的用途,其中所述的器官是皮肤。

25. 预防、减少、延缓或处置受治疗者的皮肤状况的方法,所述方法包括将有效量的权利要求 1-7 任一项的化合物或权利要求 8-13 任一项的组合物施用于所述受治疗者。

26. 权利要求 25 的方法,其中所述的皮肤状况是与老化相关的皮肤状况。

27. 权利要求 26 的方法,其中所述的与老化相关的皮肤状况是皮肤上出现或存在 (a) 皱纹、(b) 细纹或者 (c) (a) 与 (b) 两者。

28. 权利要求 25 的方法,其中所述的皮肤状况是皮肤损伤。

29. 权利要求 28 的方法,其中所述的皮肤损伤与外科处置、皮肤磨削术、激光处置或脱皮有关。

30. 权利要求 25-29 任一项的方法,其中施用是局部的。

31. 权利要求 25 的方法,其中所述的有效量是约 10^{-8} M 至约 10^{-2} M 的所述化合物。

32. 权利要求 31 的方法,其中所述的有效量是约 10^{-6} M 至约 10^{-5} M 的所述化合物。

33. 用于诱导或增加生物系统中至少一种真皮表皮界 (DEJ) 分子产生的方法,所述方法包括将所述生物系统与权利要求 1-7 任一项的化合物或权利要求 8-13 任一项的组合物接触。

34. 权利要求 33 的方法,其中所述的至少一种 DEJ 分子是 (a) 层粘连蛋白 -5、(b) 胶原 VII 或者 (c) (a) 与 (b) 两者。

35. 权利要求 33 的方法,其中所述的生物系统是细胞、组织或器官。

36. 权利要求 35 的方法,其中所述的细胞是皮肤细胞。

37. 权利要求 35 的方法,其中所述的器官是皮肤。

38. 药盒或药包,包含权利要求 1-7 任一项的化合物或权利要求 8-13 任一项的组合物以及用于预防、减少、延缓或处置受治疗者的皮肤状况的说明书。

39. 药盒或药包,包含权利要求 1-7 任一项的化合物或权利要求 8-13 任一项的组合物以及容器。

40. 用于预防、减少、延缓或处置受治疗者的皮肤状况的组合物,所述组合物包含权利要求 1-7 任一项的化合物以及局部上、美容上或药学上可接受的赋形剂或载体。

41. 用于诱导或增加生物系统中至少一种真皮表皮界 (DEJ) 分子产生的组合物,所述组合物包含权利要求 1-7 任一项的化合物以及局部上、美容上或药学上可接受的赋形剂或载体。

42. 用于预防、减少、延缓或处置受治疗者的皮肤状况的权利要求 1-7 任一项的化合物。

43. 用于诱导或增加生物系统中至少一种真皮表皮界 (DEJ) 分子产生的权利要求 1-7 任一项的化合物。

新化合物、其在美容和药疗美容应用中的用途以及包含其的组合物

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 根据 35 U. S. C. § 119(e), 本申请要求享有于 2007 年 6 月 29 日提交的美国临时申请序列号 60/947, 144 和于 2007 年 10 月 31 日提交的美国临时申请序列号 60/984, 136 的优先权。以上文件的内容全部引入本文作为参考。

发明领域

[0003] 概括而言, 本发明涉及美容、皮肤用和药物组合物以及涉及食品补充剂。更具体而言, 本发明涉及用于皮肤状况 (skin conditions)、例如用于预防或处置皮肤老化迹象 (例如皱纹和细纹) 以及皮肤紧致性和弹性丧失的化合物、组合物和处置 / 预防方法。

背景技术

[0004] 被基膜隔开的表皮和真皮在皮下组织上构成了皮肤覆盖层。表皮是皮肤的最外层并提供了抵抗性和不透过性。

[0005] 虽然不同类型的细胞共存于表皮中, 但是角质形成细胞构成了该层的大部分并在由粘膜皮肤屏障提供的抵抗性中发挥作用。这些细胞的核心活性是合成角蛋白, 角蛋白占表皮中全部蛋白质的接近 90%。

[0006] 真皮 (皮肤的内层) 是由分散在称为细胞外基质 (ECM) 的复合介质中的细胞 (基本上是成纤维细胞) 组成的结缔组织。该基质包含胶原和弹性蛋白纤维、糖蛋白 (纤连蛋白和层粘连蛋白) 和蛋白聚糖。细胞外基质为细胞提供了构造, 允许组织和器官附着在多细胞生物体中。

[0007] 表皮细胞和真皮纤维之间的相互作用在控制细胞行为 (例如愈合) 中发挥重要作用, 但是例如也给真皮表皮界 (DEJ) 提供了稳定性, 真皮表皮界 (DEJ) 将表皮固定在真皮上并形成保护屏障。DEJ 在不同水平上发挥作用。首先, 它采用胶原 IV 网络将表皮稳固地固定在真皮上从而充当机械支撑。它通过与表皮的基底细胞建立直接联系来发挥生物学作用。它还充当生长因子的重要贮库。最后, 在愈合过程中它支撑角质形成细胞。

[0008] DEJ 包括 2 层: (A) 基板, 表皮细胞粘附在基板上。基板本身由 2 层组成: 透明板和致密板。这是发现 IV 型胶原、蛋白聚糖和糖蛋白的地方, 这些组分在产生板的固着纤维中组织化。层粘连蛋白是允许角质形成细胞与基板粘附的糖蛋白。大量层粘连蛋白存在于基板中, 其中最常见的是层粘连蛋白 -5、层粘连蛋白 -6 和层粘连蛋白 -7 和层粘连蛋白 -1。层粘连蛋白 -5 (也称层粘连蛋白 332) 是一种多用途的基质蛋白, 它是皮肤基膜中最常见的层粘连蛋白。它是表皮中细胞的最常见的粘附蛋白。层粘连蛋白 -5 发挥双重作用: 它能够诱导强的和策略性的细胞粘附, 或者相反地, 它能够产生对细胞迁移而言弱的、暂时性的粘附。这种性质在皮肤中很好地得以说明, 因为虽然层粘连蛋白 -5 固定表皮, 但是在愈合过程中它也在角质形成细胞的迁移中发挥作用。活体皮肤愈合研究已经证明在位于创伤定居区中的角质形成细胞的 ECM 中有更高的前 - 层粘连蛋白 -5 表达, 这表明蛋白水解成熟的缺

少促进了细胞迁移。层粘连蛋白-5 还在细胞重构和瘢痕形成中发挥了关键作用。

[0009] (B) 网板 :也称致密下板 (sub-lamina densa),它与真皮连接,包括部分地由胶原 VII、III 和 I 纤维和基础物质形成的致密基质。胶原 VII (主要由角质形成细胞合成) 是致密下板的主要组分,代表了必需固着纤维。与致密板的层粘连蛋白-5 或胶原 IV 相连接,固着原纤维蛋白质胶原 VII 向下到达真皮基质中。固着纤维形成了实体结构,其功能性作用是将致密板与乳头真皮连接,在乳头真皮处它们附着于由 I 型、III 型和 V 型胶原构成的真皮胶原纤维上。在其 N- 末端,胶原 VII 的每个三螺旋的侧翼是球状 NC1 结构域。这些链中的两条在它们的 C- 末端连接形成二聚物。这些二聚物是短的纹状原纤维,它们在侧面联合形成固着原纤维。胶原 VII 通过其固定于层粘连蛋白-5 和将基底膜固定于真皮的 NC1 结构域与细胞外基质的其它组分相互作用,在真皮处其与其它类型的胶原 (I 和 III) 连接。可以看出,一些遗传性和罕见疾病可以归因于缺乏胶原 VII。在基板和 / 或网板的任一者中发现的任意分子如胶原、蛋白聚糖和糖蛋白 (包括层粘连蛋白) 在本文中称为 DEJ 分子。

[0010] 皮肤老化产生于 2 个过程 : (1) 内在过程,相当于逐年衰老 ; 和 (2) 主要由暴露于阳光和环境污染的有害作用引起的外在过程。

[0011] 当老化时,可以看到真皮的连接成分产生了重要变化 : 胶原失去其规则和束状的外观,同时基质增加、弹性物质减少以及成纤维细胞群体变为“休眠”。而且,在皮肤老化过程中,DEJ 逐渐丧失其发挥其机械性能的能力,这导致表皮-真皮界面变弱。所导致的真皮老化因人而异,并且与遗传背景和暴露于多重侵害有关。

[0012] 美容研究的目的之一是控制或阻止皮肤老化。现在已知基于供应角质形成细胞和成纤维细胞代谢的传统方法是不足够的,特别是根据有关 DEJ 的最新数据而言。

[0013] 因此,需要开发新的预防和 / 或处置皮肤状况如皮肤老化的方法。

[0014] 发明概述

[0015] 更具体而言,根据本发明,提供了式 I 化合物 (SEQ ID NO :5) :

[0016] $R-A-Gly-His-B-R'$ (I)

[0017] 其中 :A 和 B 相互独立地是 L- 赖氨酸残基、D- 赖氨酸残基或者其中侧链的 NH_2 基团包含修饰的 L- 或 D- 赖氨酸残基,其中所述的修饰是 (i) 用氢替换、(ii) 乙酰化、(iii) 苯甲酰化或 (iv) 棕榈酰化 ;Gly 是甘氨酸残基 ;His 是 L- 或 D- 组氨酸残基 ;R 是式 $CH_3-(CH_2)_n-CO-$ 的氨基末端修饰,其中 $n = 2, 3, 4, 5, 6, 7$ 或 8 ; R' 是式 (II) 基团 :

[0018] $N(Z)(Z')$ (II)

[0019] 其中 :Z 和 Z' 相互独立地是氢、甲基、乙基、苯基、己基、癸基或十六烷基 ;或其外消旋物、对映异构体或非对映异构体或其混合物或其盐。

[0020] 在本发明的化合物的特定实施方案中, $n = 4, 5$ 或 6 。在另一项特定的实施方案中,Z 和 Z' 是氢。在另一项特定的实施方案中,A 和 B 相互独立地是 L- 赖氨酸残基或 D- 赖氨酸残基。在另一项特定的实施方案中,赖氨酸和组氨酸残基是 L- 构型。在另一项特定的实施方案中,所述的化合物是 $CH_3-(CH_2)_4-CO-Lys-Gly-His-Lys-NH_2$ (SEQ ID NO :1) 或 $CH_3-(CH_2)_6-CO-Lys-Gly-His-Lys-NH_2$ (SEQ ID NO :2)。在另一项特定的实施方案中,所述的化合物是 $CH_3-(CH_2)_4-CO-Lys-Gly-His-Lys-NH_2$ (SEQ ID NO :1)。在 SEQ ID NO :1-4 中, $-Lys-NH_2$ 表示赖氨酸残基的羧基的酰胺化 (即 $-CONH_2$)。

[0021] 根据本发明的另一方面,提供了包含有效量的本发明化合物以及局部上、美容上

或药学上可接受的赋形剂或载体的组合物。

[0022] 在另一方面,本发明提供了用于预防、减少、延缓或处置受治疗者的皮肤状况的组合物,所述组合物包含本发明的化合物以及局部上、美容上或药学上可接受的赋形剂或载体。

[0023] 在另一方面,本发明提供了用于诱导或增加生物系统中至少一种真皮表皮界(DEJ)分子产生的组合物,所述组合物包含本发明的化合物以及局部上、美容上或药学上可接受的赋形剂或载体。

[0024] 在另一方面,本发明提供了用于预防、减少、延缓或处置受治疗者的皮肤状况的本发明的化合物。

[0025] 在另一方面,本发明提供了用于诱导或增加生物系统中至少一种真皮表皮界(DEJ)分子产生的本发明的化合物。

[0026] 在组合物的特定实施方案中,所述的有效量是约 10^{-8} M 至约 10^{-2} M。在另一项特定的实施方案中,所述的有效量是约 10^{-6} M 至约 10^{-5} M。在另一项特定的实施方案中,所述的组合物是局部用组合物。在另一项特定的实施方案中,所述的组合物是水性溶液、乳膏剂、油包水型乳剂、水包油型乳剂、凝胶剂、喷雾剂、软膏、乳液或糊剂。在另一项特定的实施方案中,组合物还包含至少一种另外的活性剂。

[0027] 根据本发明的另一方面,提供了本发明的化合物或本发明的组合物用于预防、减少、延缓或处置皮肤状况的用途。

[0028] 在特定的实施方案中,本发明的化合物或组合物的用途是制备用于预防、减少、延缓或处置皮肤状况的药物。

[0029] 在另一项特定的实施方案中,所述的皮肤状况是与老化相关的皮肤状况。在另一项特定的实施方案中,所述的与老化相关的皮肤状况是皮肤上出现或存在 (a) 皱纹、(b) 细纹或者 (c) (a) 与 (b) 两者。在另一项特定的实施方案中,所述的皮肤状况是皮肤损伤。在另一项特定的实施方案中,所述的皮肤损伤与外科处置、皮肤磨削术、激光处置或脱皮(peeling) 有关。

[0030] 在另一项特定的实施方案中,所述化合物或组合物的用途是用于诱导或增加生物系统中至少一种真皮表皮界(DEJ)分子的产生。

[0031] 在另一项特定的实施方案中,所述的至少一种 DEJ 分子是 (a) 层粘连蛋白 -5、(b) 胶原 VII 或者 (c) (a) 与 (b) 两者。在另一项特定的实施方案中,所述的生物系统是细胞、组织或器官。在另一项特定的实施方案中,所述的细胞是皮肤细胞。在另一项特定的实施方案中,所述的器官是皮肤。

[0032] 根据本发明的另一方面,提供了预防、减少、延缓或处置受治疗者的皮肤状况的方法,所述方法包括将有效量的本发明的化合物或本发明的组合物施用于所述受治疗者。在该方法的特定实施方案中,所述的皮肤状况是与老化相关的皮肤状况。在另一项特定的实施方案中,所述的与老化相关的皮肤状况是皮肤上出现或存在 (a) 皱纹、(b) 细纹或者 (c) (a) 与 (b) 两者。在另一项特定的实施方案中,所述的皮肤状况是皮肤损伤。在另一项特定的实施方案中,所述的皮肤损伤与外科处置、皮肤磨削术、激光处置或脱皮有关。在另一项特定的实施方案中,施用是局部的。在另一项特定的实施方案中,所述的有效量是约 10^{-8} M 至约 10^{-2} M 的所述化合物。在另一项特定的实施方案中,所述的有效量是约 10^{-6} M 至约 10^{-5} M

的所述化合物。

[0033] 根据本发明的另一方面,提供了诱导或增加生物系统中至少一种真皮表皮界(DEJ)分子产生的方法,所述方法包括将所述生物系统与本发明的化合物或本发明的组合物接触。在该方法的特定实施方案中,所述的至少一种 DEJ 分子是 (a) 层粘连蛋白 -5、(b) 胶原 VII 或者 (c) (a) 与 (b) 两者。在另一项特定的实施方案中,所述的生物系统是细胞、组织或器官。在另一项特定的实施方案中,所述的细胞是皮肤细胞。在另一项特定的实施方案中,所述的器官是皮肤。

[0034] 根据本发明的另一方面,提供了包含本发明的化合物或本发明的组合物以及预防、减少、延缓或处置受治疗者的皮肤状况的说明书的药盒或药包。

[0035] 根据本发明的另一方面,提供了包含本发明的化合物或本发明的组合物以及容器的药盒或药包。

[0036] 通过阅读下文对特定实施方案以仅仅是举例的方式给出的非限制性描述并参考附图,本发明的其它目的、优点和特征将变得更加清楚。

[0037] 附图简述

[0038] 在附图中:

[0039] 图 1 是在应用包含肽 I 的组合物后第 0 天和第 28 天志愿受试者的眼角皱纹照片;

[0040] 图 2 是显示应用包含肽 I 的组合物 28 天和 56 天后眼角皱纹粗糙度的平均进展的图表;

[0041] 图 3 是显示应用包含肽 I 的组合物 28 天和 56 天后眼角皱纹皮肤网络粗糙度的平均进展的图表;和

[0042] 图 4 是在应用包含肽 I 或安慰剂的组合物后第 0 天和第 168 天真皮质地的高分辨超声成像 (20MHz)。

[0043] 说明性实施方案的描述

[0044] 申请人已经发现:一族化合物、更特别是下述式 I 化合物可用于处置皮肤状况,例如用于预防、延缓、减少或处置老化对皮肤的影响。

[0045] 因此,本发明提供了下述的式 (I) 化合物:

[0046] 式 I 化合物 (SEQ ID NO :5)

[0047] $R-A-Gly-His-B-R'$ (I)

[0048] 其中:

[0049] A 和 B 相互独立地是 L- 赖氨酸残基、D- 赖氨酸残基或者其中侧链的 NH_2 基团包含修饰的 L- 或 D- 赖氨酸残基,其中所述的修饰是 (i) 脱氨基化 (例如用氢替换)、(ii) 乙酰化、(iii) 苯甲酰化或 (iv) 棕榈酰化;

[0050] Gly 是甘氨酸残基;

[0051] His 是 L- 或 D- 组氨酸残基;

[0052] R 是式 $CH_3-(CH_2)_n-CO-$ 的氨基末端修饰,其中 $n = 2, 3, 4, 5, 6, 7$ 或 8;

[0053] R' 是式 (II) 基团:

[0054] $N(Z)(Z')$ (II)

[0055] 其中:Z 和 Z' 相互独立地是氢、甲基、乙基、苯基、己基、癸基或十六烷基;

[0056] 或其外消旋物、对映异构体或非对映异构体或其混合物或其盐。

[0057] 在特定的实施方案中,赖氨酸残基的上述修饰是用于赖氨酸侧基 / 侧链的胺官能团的保护基。

[0058] 在特定的实施方案中,氨基末端修饰 R 提供了有利于皮肤穿透的有用的亲水 / 亲油平衡。

[0059] 式 (I) 化合物可以具有一个或多个对映异构或非对映异构形式的不对称碳原子。因此,本发明提供了式 (I) 化合物的对映异构体和非对映异构体及其混合物、包括外消旋混合物。

[0060] 在一项实施方案中,上述化合物是

[0061] $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CO-Lys-Gly-His-Lys-NH}_2$ (SEQ ID NO :1) 或 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\text{CO-Lys-Gly-His-Lys-NH}_2$ (SEQ ID NO :2)。在另一项实施方案中,上述化合物是 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CO-Lys-Gly-His-Lys-NH}_2$ (SEQ ID NO :1)。

[0062] 本发明化合物中的氨基酸可以以其天然的 L- 构型、非天然的 D- 构型或以外消旋混合物 (DL) 存在。

[0063] 在特定的实施方案中,化合物的赖氨酸和组氨酸残基是 L- 构型。

[0064] 通过经典化学合成或者通过经由本领域技术人员已知的程序进行的酶催化合成可以有效地获得本发明的式 I 化合物。

[0065] 根据本发明,通式 (I) 化合物可以按照在溶液中或在固体载体上的化学合成方法、例如在具有树脂的载体上的合成而制得。树脂中用于此用途的有 Rink 树脂 (或者 4-(2',4'-二甲氧基苯基 -Fmoc- 氨基甲基) - 苯氧基树脂) (H. Rink, Tetrahedron Let., 1987, 28, 3787) 和 MBHA 树脂 (或者 4- 甲基 - 二苯甲基胺树脂) (G. R. Matsueda 等人, Peptides, 1981, 2, 45)。

[0066] 所得的初产品通常是被保护的氨基酸。保护基可以是伯氨官能团上的乙酰基 (Ac) 或 9- 芴基甲氧羰基 (Fmoc)、叔丁氧羰基 (Boc)、三苯甲基 (Trt) 和侧链官能团上的 2,2,5,7,8- 五甲基色满 -6- 磺酰基 (Pmc)。用于洗涤、偶联和氨基酸 / 肽脱保护的技术和方法是本领域熟知的。由此所得的肽可以采用本领域熟知的技术如高效液相色谱法 (HPLC) 和质谱法进行分析。

[0067] 本发明的化合物可以采用本领域熟知的方法进行修饰,例如以增加其稳定性和 / 或促进其摄取 / 吸收和 / 或改善本领域技术人员已知的化合物的任何其它所需特性或性质。例如,可以使化合物环化,可以中和化合物上的电荷,以及可以使化合物与其它化学部分连接。

[0068] 上述化合物可以采取由任意生理学上可接受的有机或无机酸制得的盐的形式。在一项实施方案中,上述的盐是使化合物稳定并被皮肤耐受的盐。在一项实施方案中,上述的盐是乙酸盐。

[0069] 在另一方面,本发明提供了包含式 (I) 化合物或其盐的组合物 (例如美容、皮肤用和药物组合物) 或食品补充剂。

[0070] 本发明包括以提供预期结果的有效量施用化合物的方法。例如,当局部应用本发明的化合物时,式 (I) 化合物在本发明的组合物中以约 10^{-8}M 至约 10^{-2}M 的浓度存在。在另一项实施方案中,式 (I) 化合物在本发明的组合物中可以以约 10^{-6}M 至约 10^{-5}M 的浓度存在。在另一项实施方案中,式 (I) 化合物在本发明的组合物中以约 0.5mg/kg 至约 50mg/kg (即

0.5 至 50PPM 或 $0.88 \times 10^{-6} \text{M}$ 至 $0.88 \times 10^{-4} \text{M}$ 的浓度存在。

[0071] 本发明的式 (I) 化合物可以配制在可局部应用的美容组合物 (例如局部制剂) 中。这类可局部应用的组合物的非限制性实例包括护肤霜、清洁霜、软膏、护肤乳液、护肤凝胶、护肤泡沫、防晒 (sun care) 组合物、卸状霜、卸状乳液、粉底霜、乳液粉底、沐浴和淋浴制剂、祛臭组合物、止汗组合物、剃须产品组合物、剃须后凝胶或乳液、美容辅助组合物、脱毛霜、肥皂组合物、洗手剂组合物、洁肤块皂 (cleansing bar)、婴儿护理用品、护发用品、香波、定型液、处置乳液 (treatment lotion)、发乳、发用凝胶、染色组合物、重构组合物 (restructuring composition)、永久性组合物 (permanent composition)、抗脱发组合物或者适用于局部美容方案的任意其它组合物。

[0072] 如药学和药疗美容领域熟知的乳膏是水包油型或油包水型的粘稠液体或半固体乳剂。乳膏基质是可用水洗的并且含有油相、乳化剂和水相。油相 (也称为“内相”) 通常由凡士林和脂肪醇如鲸蜡醇或硬脂醇组成。虽然不是必然地,但是水相的体积通常超过油相,并且通常含有湿润剂。乳膏制剂中的乳化剂通常是非离子型、阴离子型、阳离子型或两性表面活性剂。

[0073] 乳液 (lotions) 是不经摩擦涂敷于皮肤表面的制剂,通常是液体或半液体制剂,其中固体颗粒 (包括活性剂) 存在于水或醇基质中。乳液通常是固体的混悬剂,对于本发明的目的而言优选包含水包油型液体油性乳剂。由于乳液容易应用更多的流体组合物,因而对于处置大的体面积而言是优选的制剂。通常有必要使乳液中的不溶性物质被细分。乳液通常将含有助悬剂以产生更好的分散和含有可用于使活性剂定位于皮肤和保持与皮肤接触的化合物,例如甲基纤维素、羧甲基纤维素钠等。

[0074] 溶液是通过将一种或多种化学物质 (溶质) 溶于液体中以便所溶物质的分子分散在溶剂分子中而制得的均匀混合物。溶液可以含有其它药疗美容上可接受的化学品以缓冲溶质或使之稳定或防腐。用于制备溶液的溶剂的常见实例有乙醇、水、丙二醇或任意其它药疗美容上可接受的载体。

[0075] 凝胶是半固体的混悬型体系。单相凝胶含有基本上均匀地分布在整个载液中的有机大分子,载液通常是水性的,但也优选含有醇和任选的油。“有机大分子”,即胶凝剂,是交联的丙烯酸聚合物,例如“卡波姆”家族的聚合物,例如可以以 Carbopol™ 自商业途径获得的羧聚烷烯 (carboxypolyalkylenes)。其它实例有亲水性聚合物,例如聚氧化乙烯、聚氧乙烯-聚氧丙稀共聚物和聚乙烯醇;纤维素聚合物,例如羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素酞酸酯和甲基纤维素;胶,例如西黄蓍胶和黄原胶;海藻酸钠;和明胶。为了制备均匀的凝胶,可以加入分散剂如醇或甘油,或者可以通过研磨、机械混合或搅拌或其联合来使凝胶剂分散。

[0076] 软膏是通常基于凡士林或其它石油衍生物的半固体制剂。如本领域技术人员将知晓的那样,所用的特定软膏基质是将提供大量预期特性如柔润性 (emolliency) 等的基质。同其它载体或介质一样,软膏基质应当是惰性的、稳定的、无刺激性的和非致敏的。如《雷氏药学科学与实践》(Remington: The Science and Practice of Pharmacy), 第 19 版 (伊斯顿, Pa.: Mack 出版公司, 1995) 在第 1399-1404 页中所解释的那样,软膏基质可以分为四类: 油脂性基质; 可乳化基质; 乳剂型基质; 和水溶性基质。油脂性软膏基质包括例如植物油、由动物获得的脂肪和由石油获得的半固体烃。可乳化软膏基质 (也称为吸收性软膏基质)

不含或几乎不含水,其包括例如硫酸羟基硬脂精、无水羊毛脂和亲水性凡士林。乳剂型软膏基质是油包水(W/O)型乳剂或水包油(O/W)型乳剂,其包括例如鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯、羊毛脂和硬脂酸。优选的水溶性软膏基质是由各种分子量的聚乙二醇制得的;对于进一步的信息,再次参见《雷氏药科学与实践》。

[0077] 糊剂是其中活性剂混悬于适宜基质中的半固体剂型。根据基质的性质,糊剂分为脂肪糊剂或由单相水性凝胶制得的糊剂。脂肪糊剂中的基质通常是凡士林或亲水性凡士林等。由单相水性凝胶制得的糊剂通常掺入羧甲基纤维素等作为基质。

[0078] 也可以用脂质体、胶束和微球制备制剂。脂质体是具有包含脂双层的脂质壁的微小囊泡,在本文中包封有抗老化配方的一种或多种组分。脂质体制剂在本文中包括阳离子型(带正电荷)、阴离子型(带负电荷)和中性制剂。阳离子型脂质体是可以容易获得的。例如,N[1-2,3-二油基氧基]丙基]-N,N,N-三乙基铵(DOTMA)脂质体可以以商品名Lipofectin™(GIBCOBRL, Grand Island, N.Y.)得到。类似地,阴离子型和中性脂质体页可以容易地获得,例如从Avanti Polar Lipids(伯明翰,Ala.)得到,或者可以采用容易获得的材料来容易地制得。这类材料包括磷脂酰胆碱、胆固醇、磷脂酰乙醇胺、二油酰基磷脂酰胆碱(DOPC)、二油酰基磷脂酰甘油(DOPG)和二油酰基磷脂酰乙醇胺(DOPE)。这些材料也可以以适当的比例与DOTMA混合。采用这些材料制备脂质体的方法是本领域已知的。

[0079] 在本领域中已知胶束包含表面活性剂分子,所述表面活性剂分子被排列以便它们的极性首基形成外部球壳,而疏水性烃链朝向球心形成核。胶束在含有足够高浓度以便自然形成胶束的表面活性剂的水性溶液中形成。可用于形成胶束的表面活性剂包括但不限于月桂酸钾、辛烷磺酸钠、癸烷磺酸钠、十二烷基磺酸钠、月桂硫酸钠、多库酯钠、癸基三甲基溴化铵、十二烷基三甲基溴化铵、十四烷基三甲基溴化铵、十四烷基三甲基氯化铵、十二烷基氯化铵、聚氧乙烯-8十二烷基醚、聚氧乙烯-12十二烷基醚、壬基酚聚醚10和壬基酚聚醚30。

[0080] 类似地,可以将微球加入本制剂中。同脂质体和胶束一样,微球基本上包封了一种或多种本制剂的组分。虽然不一定如此,但是它们通常由脂质、优选带电荷的脂质如磷脂形成。脂质微球的制备是本领域熟知的,并且在相关文本和文献中有记载。

[0081] 在一项实施方案中,本发明的组合物还包含至少一种另外的活性成分/活性剂。在另一项实施方案中,上述的至少一种另外的活性成分调节细胞分化、细胞代谢活性、细胞结构、细胞增殖、细胞外过程和色素沉着中的至少一种。

[0082] 本发明的组合物还可以包含如下物质中的至少一种:调节细胞分化或增殖的物质、麻醉剂、抗痤疮剂、抗老化剂、抗菌剂、抗脂肪团剂、抗真菌剂、抗炎剂、抗刺激剂、抗氧化剂、抗寄生虫剂、抗污染剂、止痒剂、抗红斑痤疮剂、抗皮脂溢剂、抗应激剂(anti-stress agent)、抗微血管扩张剂、抗病毒剂、抗皱纹剂、婴儿护理剂、沐浴剂(bath and body agent)、安抚剂(calming agent)、清洁剂、胶原合成剂、弹性蛋白酶抑制剂、表皮脱落剂(exfoliant agent)、面部脱皮剂(facial peeling agent)、紧肤剂(firming agent)、足部护理剂、自由基清除剂、免疫功能调节剂、角质层分离剂、提升剂(lift agent)、卸妆剂、黑素生成刺激剂、护发剂、基质金属蛋白酶抑制剂、保湿剂(moisturizing agent)、吸油剂、渗透调节剂、抗光老化剂、防护剂、葆青春剂、再生剂、重构剂、敏感性皮肤用物质、剃须产品用物质、皮肤防御增强剂、净肤产品用物质、皮肤修复剂、减肥剂、柔肤剂(smoothing agent)、

软化剂、润肤剂 (soothing agent)、防晒剂、无日照晒黑剂、紧致剂 (tensing agents) 和增白剂,或者适用于包括局部应用所述美容组合物在内的美容方案和补充或补足本发明化合物的作用的任意其它物质。

[0083] 非限制性地,调节细胞分化或增殖的物质包括植物提取物、藻类提取物、果实提取物、蔬菜提取物、豆科植物提取物、发酵物、蛋白水解物、肽、酵母提取物及其衍生物、微生物提取物、动物来源提取物 (animal derivative extracts) 和合成的化合物。更具体而言,这类物质包括视黄酸及其衍生物 (视黄醇、视黄醛、棕榈酸视黄酯、反式视黄酸、13-顺式视黄酸、9-顺式视黄酸、视黄酰基葡萄糖苷酸 (retinoyl glucuronoides)、维甲酸、异维甲酸、依曲替酯、阿维 A、他扎罗汀、阿达帕林、 β -胡萝卜素、视黄酯)、维生素 D 及其衍生物 (胆骨化醇、麦角骨化醇、25-羟基胆骨化醇)、生长因子和雌二醇衍生物。

[0084] 非限制性地,麻醉剂包括植物提取物、藻类提取物、果实提取物、蔬菜提取物、豆科植物提取物、发酵物、蛋白水解物、肽、酵母提取物及其衍生物、微生物提取物、动物来源提取物和合成的化合物。更具体而言,这类物质包括盐酸利多卡因及其衍生物。

[0085] 非限制性地,抗痤疮剂包括植物提取物、藻类提取物、果实提取物、蔬菜提取物、豆科植物提取物、发酵物、蛋白水解物、肽、酵母提取物及其衍生物、微生物提取物、动物来源提取物和合成的化合物。更具体而言,这类物质包括过氧苯甲酰、视黄酸及其衍生物 (视黄醇、视黄醛、棕榈酸视黄酯、反式视黄酸、13-顺式视黄酸、9-顺式视黄酸、视黄酰基葡萄糖苷酸、维甲酸、异维甲酸、依曲替酯、阿维 A、他扎罗汀、阿达帕林、 β -胡萝卜素、视黄酯)、水杨酸、硫磺、含硫石灰、醇和丙酮。

[0086] 非限制性地,抗老化剂 / 抗皱纹剂包括植物提取物、藻类提取物、果实提取物、蔬菜提取物、豆科植物提取物、发酵物、蛋白水解物、肽、酵母提取物及其衍生物、微生物提取物、动物来源提取物和合成的化合物。更具体而言,这类物质包括透明质酸、2-吡咯烷酮甲酸钠、糖胺聚糖、激动素、视黄酸及其衍生物 (视黄醇、视黄醛、棕榈酸视黄酯、反式视黄酸、13-顺式视黄酸、9-顺式视黄酸、视黄酰基葡萄糖苷酸、维甲酸、异维甲酸、依曲替酯、阿维 A、他扎罗汀、阿达帕林、 β -胡萝卜素、视黄酯)、表皮生长因子、神经酰胺、乙基双亚氨基甲基愈创木酚氯化锰、糖化抑制剂、野菊 (*chrysanthellum indicum*) 提取物和水华束丝藻 (*aphanizomenon flos aquae*) 提取物。

[0087] 非限制性地,抗菌剂包括植物提取物、藻类提取物、果实提取物、蔬菜提取物、豆科植物提取物、发酵物、蛋白水解物、肽、酵母提取物及其衍生物、微生物提取物、动物来源提取物和合成的化合物。更具体而言,这类物质包括桉树提取物、克林霉素磷酸酯、cavacrol (香芹酚)、红霉素和四环素类抗生素。

[0088] 非限制性地,抗真菌剂包括植物提取物、藻类提取物、果实提取物、蔬菜提取物、豆科植物提取物、发酵物、蛋白水解物、肽、酵母提取物及其衍生物、微生物提取物、动物来源提取物和合成的化合物。更具体而言,这类物质包括益康唑、酮康唑、咪康唑、两性霉素 B、特比萘芬和吡啶酮乙醇胺盐 (octopirox)。

[0089] 非限制性地,抗炎剂包括植物提取物、藻类提取物、果实提取物、蔬菜提取物、豆科植物提取物、发酵物、蛋白水解物、肽、酵母提取物及其衍生物、微生物提取物、动物来源提取物和合成的化合物。更具体而言,这类物质包括尿囊素、维生素 E 及其衍生物 (α -生育酚、 δ -生育酚、 γ -生育酚)、春黄菊油、银杏 (*gingko biloba*) 油和大叶茶 (*camellia*

sinensis) 提取物。

[0090] 非限制性地, 抗刺激剂 / 润肤剂 / 柔肤剂 / 安抚剂包括植物提取物、藻类提取物、果实提取物、蔬菜提取物、豆科植物提取物、发酵物、蛋白水解物、肽、酵母提取物及其衍生物、微生物提取物、动物来源提取物和合成的化合物。更具体而言, 这类物质包括尿囊素、大叶茶提取物、熏衣草油、芦荟 (aloe vera)、椴树提取物、柳兰 (epilobium angustifolium) 提取物、野菊 (chrysanthellum indicum) 提取物、光亮可乐果 (cola nitida) 提取物和交替单胞菌 (alteromonas) 发酵物提取物。

[0091] 非限制性地, 抗氧化剂包括植物提取物、藻类提取物、果实提取物、蔬菜提取物、豆科植物提取物、发酵物、蛋白水解物、肽、酵母提取物及其衍生物、微生物提取物、动物来源提取物和合成的化合物。更具体而言, 这类物质包括糠基腺嘌呤、泛醇、硫辛酸、泛醌、烟酰胺、褪黑激素、过氧化氢酶、谷胱甘肽、超氧化物歧化酶、多酚、半胱氨酸、尿囊素、激动素、维生素 C 及其衍生物 (抗坏血酸棕榈酸酯、磷酸抗坏血酸酯镁盐、磷酸抗坏血酸酯钠盐)、维生素 E 及其衍生物 (α -生育酚、 δ -生育酚、 γ -生育酚)、葡萄籽提取物和大叶茶提取物。

[0092] 非限制性地, 止痒剂包括植物提取物、藻类提取物、果实提取物、蔬菜提取物、豆科植物提取物、发酵物、蛋白水解物、肽、酵母提取物及其衍生物、微生物提取物、动物来源提取物和合成的化合物。更具体而言, 这类物质包括西那利定 (thenaldine)、阿利马嗪、赛庚啶。

[0093] 非限制性地, 抗红斑痤疮剂 / 抗微血管扩张剂包括植物提取物、藻类提取物、果实提取物、蔬菜提取物、豆科植物提取物、发酵物、蛋白水解物、肽、酵母提取物及其衍生物、微生物提取物、动物来源提取物和合成的化合物。更具体而言, 这类物质包括甲硝唑、血管收缩药、过氧苯甲酰、壬二酸、硫磺、大豆蛋白和糖胺聚糖。

[0094] 非限制性地, 抗皮脂溢剂包括植物提取物、藻类提取物、果实提取物、蔬菜提取物、豆科植物提取物、发酵物、蛋白水解物、肽、酵母提取物及其衍生物、微生物提取物、动物来源提取物和合成的化合物。更具体而言, 这类物质包括孕酮衍生物、isoleutrol 和扁柏酚。

[0095] 非限制性地, 敏感性皮肤用物质包括植物提取物、藻类提取物、果实提取物、蔬菜提取物、豆科植物提取物、发酵物、蛋白水解物、肽、酵母提取物及其衍生物、微生物提取物、动物来源提取物和合成的化合物。更具体而言, 这类物质包括玫瑰油和茉莉油。

[0096] 非限制性地, 清洁剂包括植物提取物、藻类提取物、果实提取物、蔬菜提取物、豆科植物提取物、发酵物、蛋白水解物、肽、酵母提取物及其衍生物、微生物提取物、动物来源提取物和合成的化合物。更具体而言, 这类物质包括十二烷基硫酸铵、聚氧乙烯月桂基醚硫酸铵、椰油酰胺 MEA、十二烷基硫酸三乙醇胺、硬脂酸钠和荨麻叶提取物。

[0097] 非限制性地, 胶原合成剂包括植物提取物、藻类提取物、果实提取物、蔬菜提取物、豆科植物提取物、发酵物、蛋白水解物、肽、酵母提取物及其衍生物、微生物提取物、动物来源提取物和合成的化合物。更具体而言, 这类物质包括视黄酸及其衍生物 (视黄醇、视黄醛、棕榈酸视黄酯、反式视黄酸、13-顺式视黄酸、9-顺式视黄酸、视黄酰基葡萄糖苷酸、维甲酸、异维甲酸、依曲替酯、阿维 A、他扎罗汀、阿达帕林、 β -胡萝卜素、视黄酯)、维生素 C 及其衍生物 (抗坏血酸棕榈酸酯、磷酸抗坏血酸酯镁盐、磷酸抗坏血酸酯钠盐)、生长因子及其衍生物。

[0098] 非限制性地, 表皮脱落剂包括植物提取物、藻类提取物、果实提取物、蔬菜提取物、

豆科植物提取物、发酵物、蛋白水解物、肽、酵母提取物及其衍生物、微生物提取物、动物来源提取物和合成的化合物。更具体而言,这类物质包括 α/β 羟酸、水杨酸、乙醇酸、乳酸、柠檬酸 (citrus acid) 和胡桃壳粉末。

[0099] 非限制性地,面部脱皮剂包括植物提取物、藻类提取物、果实提取物、蔬菜提取物、豆科植物提取物、发酵物、蛋白水解物、肽、酵母提取物及其衍生物、微生物提取物、动物来源提取物和合成的化合物。更具体而言,这类物质包括乙醇酸、乳酸、三氯乙酸和苯酚。

[0100] 非限制性地,紧肤剂/紧致剂包括植物提取物、藻类提取物、果实提取物、蔬菜提取物、豆科植物提取物、发酵物、蛋白水解物、肽、酵母提取物及其衍生物、微生物提取物、动物来源提取物和合成的化合物。更具体而言,这类物质包括二甲氨基乙醇、神经-美容活性物(如Botox™)、壳聚糖、山金车菊提取物、甜茴香油 (fennel-sweet oil) 和番木瓜提取物。

[0101] 非限制性地,自由基清除剂/抗污染剂/抗应激剂包括植物提取物、藻类提取物、果实提取物、蔬菜提取物、豆科植物提取物、发酵物、蛋白水解物、肽、酵母提取物及其衍生物、微生物提取物、动物来源提取物和合成的化合物。更具体而言,这类物质包括葡萄籽提取物、 α -生育酚及其酯、超氧化物歧化酶、一些金属螯合剂、维生素C及其衍生物(抗坏血酸棕榈酸酯、磷酸抗坏血酸酯镁盐、磷酸抗坏血酸酯钠盐)。

[0102] 非限制性地,护发剂包括植物提取物、藻类提取物、果实提取物、蔬菜提取物、豆科植物提取物、发酵物、蛋白水解物、肽、酵母提取物及其衍生物、微生物提取物、动物来源提取物和合成的化合物。更具体而言,这类物质包括聚-D-葡萄糖胺、聚-N-乙酰基-D-葡萄糖胺、硬脂基二甲基苄基氯化铵和十二烷基硫酸三乙醇胺。

[0103] 非限制性地,基质金属蛋白酶抑制剂包括植物提取物、藻类提取物、果实提取物、蔬菜提取物、豆科植物提取物、发酵物、蛋白水解物、肽、酵母提取物及其衍生物、微生物提取物、动物来源提取物和合成的化合物。更具体而言,这类物质包括大叶茶提取物、多酚、鸡血藤 (spatholobi caulis) 提取物、卫矛 (euonymus alatus) 提取物、羌活 (rhizoma notopterygii) 提取物、槲皮素、糖胺聚糖、聚甲氧基类黄酮、N-乙酰基-半胱氨酸、2-糠偶酰二肟、异黄酮、维生素C及其衍生物(抗坏血酸棕榈酸酯、磷酸抗坏血酸酯镁盐、磷酸抗坏血酸酯钠盐)、视黄酸及其衍生物(视黄醇、视黄醛、棕榈酸视黄酯、反式视黄酸、13-顺式视黄酸、9-顺式视黄酸、视黄酰基葡萄糖苷酸、维甲酸、异维甲酸、依曲替酯、阿维A、他扎罗汀、阿达帕林、 β -胡萝卜素、视黄酯)和异羟肟酸衍生物。

[0104] 非限制性地,保湿剂包括植物提取物、藻类提取物、果实提取物、蔬菜提取物、豆科植物提取物、发酵物、蛋白水解物、肽、酵母提取物及其衍生物、微生物提取物、动物来源提取物和合成的化合物。更具体而言,这类物质包括黄瓜提取物、2-吡咯烷酮甲酸钠、PCA 钠、透明质酸钠、壳多糖及其衍生物、 α 羟酸、透明质酸和水解小麦蛋白。

[0105] 非限制性地,渗透调节剂包括植物提取物、藻类提取物、果实提取物、蔬菜提取物、豆科植物提取物、发酵物、蛋白水解物、肽、酵母提取物及其衍生物、微生物提取物、动物来源提取物和合成的化合物。更具体而言,这类物质包括甘露醇、卫矛醇和甜菜碱。

[0106] 非限制性地,防护剂包括植物提取物、藻类提取物、果实提取物、蔬菜提取物、豆科植物提取物、发酵物、蛋白水解物、肽、酵母提取物及其衍生物、微生物提取物、动物来源提取物和合成的化合物。更具体而言,这类物质包括聚-N-乙酰基-D-葡萄糖胺、聚-D-葡萄糖胺、烷基(醇)酰胺 (alkyloamides)、壳聚糖、野菊 (chrysanthellum indicum) 提取物、大

叶茶提取物和交替单胞菌 (*alteromonas*) 发酵物提取物。

[0107] 非限制性地, 葆青春剂包括植物提取物、藻类提取物、果实提取物、蔬菜提取物、豆科植物提取物、发酵物、蛋白水解物、肽、酵母提取物及其衍生物、微生物提取物、动物来源提取物和合成的化合物。更具体而言, 这类物质包括迷迭香提取物、玫瑰木 (*rosewood*) 提取物、天竺葵提取物和维生素 E 及其衍生物 (α -生育酚、 δ -生育酚、 γ -生育酚)。

[0108] 非限制性地, 皮肤修复剂包括植物提取物、藻类提取物、果实提取物、蔬菜提取物、豆科植物提取物、发酵物、蛋白水解物、肽、酵母提取物及其衍生物、微生物提取物、动物来源提取物和合成的化合物。更具体而言, 这类物质包括视黄酸及其衍生物 (视黄醇、视黄醛、棕榈酸视黄酯、反式视黄酸、13-顺式视黄酸、9-顺式视黄酸、视黄酰基葡萄糖苷酸、维甲酸、异维甲酸、依曲替酯、阿维 A、他扎罗汀、阿达帕林、 β -胡萝卜素、视黄酯)、尿囊素、桉树提取物、熏衣草油、玫瑰油以及胶原合成活化剂和皮肤胞外基质组分的活化剂。

[0109] 非限制性地, 减肥剂 / 抗脂肪团剂包括植物提取物、藻类提取物、果实提取物、蔬菜提取物、豆科植物提取物、发酵物、蛋白水解物、肽、酵母提取物及其衍生物、微生物提取物、动物来源提取物和合成的化合物。更具体而言, 这类物质包括野菊 (*chrysanthellum indicum*) 提取物、二氢杨梅黄酮、可可碱、茶碱、氨茶碱、咖啡因、盐酸异丙基去甲肾上腺素、肾上腺素、 α -MSH 激动剂、腺苷酸环化酶活化剂和磷酸二酯酶抑制剂。

[0110] 非限制性地, 防晒剂 / 光老化剂包括植物提取物、藻类提取物、果实提取物、蔬菜提取物、豆科植物提取物、发酵物、蛋白水解物、肽、酵母提取物及其衍生物、微生物提取物、动物来源提取物和合成的化合物。更具体而言, 这类物质包括 PABA (对氨基苯甲酸) 及衍生物、葡萄糖酸内酯、水杨酸盐、肉桂酸盐、二苯甲酮、二苯酰甲烷、羟苯甲酮、维生素 E 及其衍生物 (α -生育酚、 δ -生育酚、 γ -生育酚)、乙基双亚氨基甲基愈创木酚氯化锰、糖胺聚糖、视黄酸及其衍生物 (视黄醇、视黄醛、棕榈酸视黄酯、反式视黄酸、13-顺式视黄酸、9-顺式视黄酸、视黄酰基葡萄糖苷酸、维甲酸、异维甲酸、依曲替酯、阿维 A、他扎罗汀、阿达帕林、 β -胡萝卜素、视黄酯)、二氧化钛、甲氧肉桂酸辛酯、二苯甲酮、水杨酸辛酯、柳兰提取物、西酸模 (*rumex occidentalis*) 提取物、野菊 (*chrysanthellum indicum*) 提取物、大叶茶提取物和交替单胞菌 (*alteromonas*) 发酵物提取物。

[0111] 非限制性地, 无日照晒黑剂 / 黑素生成刺激剂包括植物提取物、藻类提取物、果实提取物、蔬菜提取物、豆科植物提取物、发酵物、蛋白水解物、肽、酵母提取物及其衍生物、微生物提取物、动物来源提取物和合成的化合物。更具体而言, 这类物质包括二羟丙酮、 α -MSH 激动剂、腺苷酸环化酶活化剂和磷酸二酯酶抑制剂。

[0112] 非限制性地, 舒润肤剂 (*toning agents*) 包括植物提取物、藻类提取物、果实提取物、蔬菜提取物、豆科植物提取物、发酵物、蛋白水解物、肽、酵母提取物及其衍生物、微生物提取物、动物来源提取物和合成的化合物。更具体而言, 这类物质包括荨麻提取物、橙花提取物、玫瑰木提取物和金缕梅提取物。

[0113] 非限制性地, 增白剂 / 色素沉着剂包括植物提取物、藻类提取物、果实提取物、蔬菜提取物、豆科植物提取物、发酵物、蛋白水解物、肽、酵母提取物及其衍生物、微生物提取物、动物来源提取物和合成的化合物。更具体而言, 这类物质包括熊果苷、壬二酸 (*azealeic acid*)、维生素 C 及其衍生物 (抗坏血酸棕榈酸酯、磷酸抗坏血酸酯镁盐、磷酸抗坏血酸酯钠盐)、氢醌、N-乙酰基-4-S-半胱胺基酚 (*N-acetyl-4-S-cysteamimylphenol*)、曲酸、促黑

素抑制素、维甲酸、视黄酸及其衍生物（视黄醇、视黄醛、棕榈酸视黄酯、反式视黄酸、13-顺式视黄酸、9-顺式视黄酸、视黄酰基葡萄糖苷酸、维甲酸、异维甲酸、依曲替酯、阿维 A、他扎罗汀、阿达帕林、 β -胡萝卜素、视黄酯）、西酸模（*ruminex occidentalis*）提取物、甘草、桑属、熊果（*arctostaphylos uva-ursi*）、酪氨酸酶抑制剂、黑素体转移抑制剂和黑色素清除剂。

[0114] 在一项实施方案中，本发明的组合物还包含药学上可接受的局部用载体、介质或赋形剂或添加剂（即局部上 / 美容上可接受的载体、介质、赋形剂或添加剂）。这类载体、介质、赋形剂或添加剂是本领域熟知的，可用于例如在感官性质、皮肤穿透性和活性成分的可达到性方面改善最终制剂。载体、介质或赋形剂的实例包括：缓冲剂、载体剂、螯合剂、调整剂、着色剂、脱粘剂、柔润剂、乳化剂、成膜剂、起泡剂、湿润剂、乳酰乳酸化剂（lactylate agent）、亲脂剂、润滑剂、中和剂、油剂、遮光剂、防腐剂、增溶剂、溶剂、稳定剂、表面活性剂、增稠剂、粘性剂、吸水剂、润湿剂、芳香剂和热水（thermal water）。

[0115] 本发明的组合物可以被配制以提供被特定控制的递送系统。这类递送系统的非限制性实例包括缓递送系统、快递送系统、即刻递送系统、延迟递送系统、零级递送系统和双重或多重速率递送系统。可以用特定制剂获得这类被控制的递送系统，所述特定制剂包括化学递送系统、多层乳剂、微乳、纳米乳、包囊如脂质体、微球、纳米球、微海绵、珠和环糊精、聚合基质、聚合的美容复合物、油体 / 油质蛋白、油溶性分子膜、皮肤贴剂、单位剂量。

[0116] 非限制性地，缓冲剂是与皮肤性质或者与其 pH 相容的碱 / 酸的盐。乙酸钠是常用缓冲剂的实例。

[0117] 非限制性地，载体剂是能够帮助活性成分的应用的成分。异十六烷是常用载体的实例。

[0118] 非限制性地，螯合剂是能够结合一价和二价阳离子的成分，例如 EDTA 四钠和 EDTA 二钠。

[0119] 非限制性地，调整剂是具有润滑作用和水合效应的成分，例如西曲氯铵、双十六烷基二甲基氯化铵、十三烷基聚氧乙烯（12）醚、季铵盐-27、季铵盐-18、聚季铵盐-10、山嵛基三甲基铵甲基硫酸盐、鲸蜡硬脂醇、硬脂酰胺基丙基二甲基胺、三甲基甲硅烷基氨基端聚二甲基硅氧烷、异月桂基聚氧乙烯-6-醚、辛基酚聚醚-4、聚二甲基硅氧烷、聚二甲基硅氧烷醇、环五聚二甲基硅氧烷（cyclopentasiloxane）、烷基醇聚醚-7（pareth-7）、烷基醇聚醚-9、亚油酸和甘油。

[0120] 非限制性地，脱粘剂是能够吸附到发粘材料上并降低其粘附趋势的成分，例如环五聚二甲基硅氧烷、聚二甲基硅氧烷和乙烯基聚二甲基硅氧烷、苯基聚三甲基硅氧烷、异丙酯、异硬脂酸酯、癸二酸二甲酯和癸二酸二丙酯。

[0121] 非限制性地，柔润剂是具有润滑作用和水合效应的成分，例如棕榈酸异丙酯、葵花籽油、矿物油、硬脂醇硬脂酸酯、肉豆蔻酸异丙酯、羊毛脂、辛酸 / 癸酸甘油三酯、环五聚二甲基硅氧烷、聚二甲基硅氧烷、乙烯基聚二甲基硅氧烷、双-苯丙基聚二甲基硅氧烷、烷基聚二甲基硅氧烷、山梨坦硬脂酸酯、蔗糖二硬脂酸酯、肉豆蔻醇、肉豆蔻醇乳酸酯、鲸蜡醇乙酸酯、二辛基醚、floraester-20、马来酸化大豆油、环聚二甲基硅氧烷、牛油树脂、氢化椰子油、棕榈酸异丙酯、二异硬脂酰基三羟甲基丙烷硅烷氧基硅酸酯和苯甲酸烷基酯。

[0122] 非限制性地，乳化剂是能够防止乳剂中的不互溶物质分离、帮助将一种物质均匀

地分散在另一种物质中、改善质地、均一性、稠度和稳定性的成分,例如鲸蜡硬脂醇、硬脂酸甘油酯、烷醇丙烯酸酯交联聚合物、硬脂酸、乳化蜡、山梨坦油酸酯、山梨坦硬脂酸酯、聚山梨醇酯、聚乙烯甘油聚山梨醇酯 (polyethylene glycopolysorbate)、三乙醇胺、环五聚二甲基硅氧烷、聚二甲基硅氧烷共聚物 (dimethicone copolyol)、PEG-30 二聚羟基硬脂酸酯、蔗糖二硬脂酸酯、PEG-100 硬脂酸酯、磺基琥珀酸二辛酯钠、聚丙烯酰胺、异链烷烃、月桂醇聚醚-7、鲸蜡醇磷酸酯、DEA 鲸蜡醇磷酸酯、乙二醇硬脂酸酯、硬脂醇、鲸蜡醇、山嵛基三甲基铵甲基硫酸盐和鲸蜡硬脂醇聚醚-2。

[0123] 非限制性地,成膜剂是能够形成在尺寸上稳定的和连续的膜从而使配方粘性最小的成分,例如小麦蛋白、二十碳烯共聚物、全氟甲基异丙基醚、二异硬脂酰基三羟甲基丙烷硅烷氧基硅酸酯、三甲基硅烷氧基硅酸酯、聚二甲基硅氧烷、乙烯基聚二甲基硅氧烷和环五聚二甲基硅氧烷。

[0124] 非限制性地,起泡剂是能够调节产品中空气量的成分,例如月桂酰胺 DEA 和椰油酰胺 MEA、月桂醇聚醚磺基琥珀酸酯二钠、N-十八烷基磺基琥珀酰胺酸二钠、月桂硫酸铵、月桂硫酸三乙醇胺、月桂硫酸钠和 2-乙基己基硫酸钠。

[0125] 非限制性地,湿润剂是能够维持恒定湿度和保持湿润的成分,例如甘油、PEG-8、丁二醇和丙二醇。

[0126] 非限制性地,润滑剂是能够增加滑性和减少摩擦以改善应用的成分,例如聚二甲基硅氧烷和聚二甲基硅氧烷共聚物。

[0127] 非限制性地,中和剂是能够改变酸-碱平衡的成分,例如三乙醇胺和氢氧化钠。

[0128] 非限制性地,遮光剂是能够将澄清或半透明产品的外观改变为奶油色或珍珠样产品的成分,例如硬脂酸甘油酯和 PEG-100 硬脂酸酯。

[0129] 非限制性地,防腐剂是能够延缓或预防微生物或化学腐败和避免变色的成分,例如 DMDM 乙内酰脲、尼泊金甲酯、尼泊金丙酯、苯氧乙醇、尼泊金乙酯、尼泊金丁酯、咪唑烷基脲、双(羟甲基)咪唑烷基脲 (diazolidinylurea)、季铵盐-8、季铵盐-14、季铵盐-15、丙二醇、脱氢乙酸、甲基氯异噻唑啉酮、甲基异噻唑啉酮和 germaben。

[0130] 非限制性地,增溶剂是能够允许不相容的成分变为均匀溶液的一部分的成分,例如聚山梨醇酯、鲸蜡硬脂醇聚醚、硬脂醇聚醚和 PEG。

[0131] 非限制性地,稳定剂是能够在加工期间及加工之后维持物理和化学性质、能够在产品寿命期间预防或限制物质的物理性质变化的成分,例如聚乙烯、氯化钠、硬脂醇、黄原胶、EDTA 四钠和聚二甲基硅氧烷共聚物。

[0132] 非限制性地,表面活性剂是能够在溶于水或水溶液时降低表面张力、能够降低两种液体或者液体与固体之间的界面张力的成分,例如磺基琥珀酸二辛酯钠、辛基酚聚醚-40、异月桂醇聚醚-6、月桂硫酸铵、月桂醇、月桂酰胺 DEA 和椰油酰胺基丙基甜菜碱 (cocoamidopropyl betaine)。

[0133] 非限制性地,增稠剂是能够吸收水以赋予形体、改善稠度或质地和使乳剂稳定的成分,例如硬脂酸、硅酸镁铝、卡波姆、烷醇丙烯酸酯交联聚合物、聚丙烯酰胺、异链烷烃、月桂醇聚醚-7、鲸蜡醇、黄原胶、烷基聚二甲基硅氧烷、羟乙基纤维素、硬脂酸甘油酯、季戊四醇四硬脂酸酯、硬脂醇和聚季铵盐-10。

[0134] 非限制性地,粘性剂是能够控制流体所表现出的流动性程度和对抗流动的内阻力

的成分,例如硅酸镁铝、辛甘醇和肉豆蔻醇。

[0135] 非限制性地,吸水剂是能够吸收产品的水以保持湿润的成分,例如羧乙烯基聚合物、丙烯酸共聚物、聚丙烯酰胺、多糖、天然树胶、粘土、改性粘土、金属盐和脂肪酸。

[0136] 非限制性地,润湿剂是能够降低水的表面张力从而得到更好的跨表面穿透性或延展性的成分,例如辛酸盐/酯、辛甘醇、癸酸甘油酯、聚甘油-2 癸酸酯、聚甘油-6、聚甘油-3 月桂酸酯和 TEA-月桂醇聚醚硫酸酯。

[0137] 本发明的化合物或组合物可以以任何合适的方式包装,包括但不限于常规方式的罐、瓶、管、棒、走珠涂覆器、气雾喷雾装置等。本发明的化合物或组合物可以被包装成两个或更多个隔室的药盒,所述隔室包括含有活性成分的隔室和含有局部上/皮肤用可接受的介质的第二个隔室,它们可以在使用前的某个固定时间点混合到一起。例如,乳膏、粉末、片剂、胶囊或液体形式的活性成分可以被包含在单次使用的密封盒中,密封盒可以被打开并与局部上可接受的介质混合,也可以以预先测量的形式贮存于单次使用的密封盒中。或者,可以以较大的量提供活性成分和局部上可接受的介质,采用各种测量装置(例如对固体而言采用量匙或量杯,或者对于液体而言采用刻度瓶或滴管)可以从所述的较大量中取出所需要的量。可以将本发明的化合物或组合物涂敷到底物上,然后进行包装。合适的底物包括敷料(dressings)、包括膜敷料和绷带。在一项实施方案中,药盒或药包可以包含使用/应用说明书,例如预防、减少、延缓或处置皮肤状况的说明书。

[0138] 在另一方面,本发明提供了式(I)化合物用于预防、减少、延缓或处置受治疗者的皮肤状况的用途(例如美容或治疗用途)。

[0139] 在另一方面,本发明涉及式(I)化合物用于通过改良真皮均一性来改善真皮的和谐性(consistency)和厚度的用途。

[0140] 在另一方面,本发明涉及式(I)化合物用于诱导和/或增加生物系统中 DEJ 分子产生的用途(例如美容用途)。在另一项实施方案中,上述的 DEJ 分子是层粘连蛋白-5 和/或胶原 VII。

[0141] 在另一方面,本发明涉及式(I)化合物增强真皮表皮界(DEJ)的用途。

[0142] 在另一方面,本发明提供了式(I)化合物在制备用于预防、减少或处置皮肤状况的药物中的用途。

[0143] 在另一方面,本发明提供了式(I)化合物在制备用于通过改良真皮均一性来改善真皮的和谐性(consistency)和厚度的药物中的用途。

[0144] 在另一方面,本发明涉及式(I)化合物在制备用于诱导和/或增加生物系统中至少一种 DEJ 分子产生的药物中的用途。在一项实施方案中,上述的至少一种 DEJ 分子是层粘连蛋白-5 和/或胶原 VII。

[0145] 在另一方面,本发明涉及式(I)化合物在制备用于增强真皮表皮界(DEJ)的药物中的用途。

[0146] 在一项实施方案中,上述的皮肤状况是皮肤的与老化相关的皮肤状况(例如内在老化)。例如,与老化相关的皮肤状况可以包括皱纹、细纹、老年斑、阳光损伤(特别是 UV 辐射引起的氧化性应激)、瑕疵、色素沉着过度的皮肤、老年斑、皮肤厚度增加、皮肤弹性和胶原含量损失、干燥皮肤、着色斑和/或黑斑病及其任意组合。在一项实施方案中,上述的与老化相关的皮肤状况是皮肤上出现或存在(a)皱纹、(b)细纹或者(c)(a)与(b)两者。

[0147] 在另一项实施方案中,上述的皮肤状况是由美容或治疗处置引起的或由损伤(例如涉及皮肤的外科手术、皮肤的激光处置、皮肤磨削术或脱皮(例如为了促进愈合过程))引起的皮肤损伤。

[0148] 在一项实施方案中,上述的生物系统是一种或多种细胞、组织、器官或个体。在另一项实施方案中,上述的一种或多种细胞是皮肤细胞,例如成纤维细胞或包含成纤维细胞的细胞组合。在另一项实施方案中,上述的器官是皮肤。

[0149] 本发明的化合物或组合物的递送方法可以多种多样,但是通常涉及应用于易于或受累于与老化相关的皮肤状况的皮肤区域,所述与老化相关的皮肤状况例如是与内在老化和/或外在老化有关的、由它们引起的或受累于它们的皮肤状况或病症。与老化相关的皮肤状况可以例如包括皱纹、细纹、老年斑、阳光损伤(例如 UV 辐射引起的氧化性应激)、瑕疵、色素沉着过度的皮肤、皮肤厚度增加、皮肤弹性和胶原含量损失、干燥皮肤、着色斑和/或黑斑病。

[0150] 可以将乳膏、乳液、凝胶、软膏、糊剂等涂敷于受累表面上并轻轻摩擦。可以以同样的方式使用溶液,但是更通常采用滴管、拭子等应用并小心地涂敷于受累区域。

[0151] 应用方案将取决于多个可以容易测定的因素,例如状况的严重性和对初始处置的应答性,但是通常涉及以延续的基础每天应用一次或多次。本领域普通技术人员可以容易地测定所施用制剂的最佳量、施用方法和重复速率。通常认为在每周一次或两次至每天一次或两次的范围内使用本发明的制剂。

[0152] 在一项实施方案中,上述的个体是哺乳动物。在另一项实施方案中,上述的哺乳动物是人。

[0153] 通过以下非限制性的实施例更详细地解释说明了本发明。

[0154] 实施例 1

[0155] $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CO}-\text{Lys}-\text{Gly}-\text{His}-\text{Lys}-\text{NH}_2$ (肽 I, SEQ ID NO:1) 的合成

[0156] 在固体载体上用 Rink 酰胺树脂合成了肽 I,其中 Rink 酰胺树脂的官能度在树脂的 0.3 至 0.6mmole/g 之间。首先,通过用二甲基甲酰胺(DMF)洗涤(洗涤 2 次)、然后进行下述脱保护步骤制备了 Rink 酰胺树脂。对于每种偶联的氨基酸,重复以下步骤:偶联氨基酸、洗涤树脂、使主链的氨基官能团脱保护、然后再洗涤树脂。所得肽中包含的 4 种氨基酸残基为 L 构型。

[0157] 偶联:使 2 当量苯并三唑-1-基-氧基-三-(二甲氨基)-磷鎓六氟磷酸盐(BOP)(或 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐, HBTU)、2 当量二异丙基乙胺(DIEA)(或 N-甲基吗啉, NMM)和 2 当量 9-芴甲氧羰基(Fmoc)-AA-OH 在 DMF 中达 2 小时。

[0158] 洗涤:用 DMF 洗涤 2 次、甲醇洗涤 1 次、二氯甲烷洗涤 2 次和 DMF 洗涤 1 次。

[0159] 脱保护:含有 2%乙二醇(为了捕获基团)的 80/20 DMF/哌啶混合液,一次 3 分钟,然后 7 分钟。

[0160] 洗涤:(同上)。

[0161] 在氨基酸已经被偶联后,以与氨基酸相同的方式将酸偶联到 N-末端官能团上,用含有 2%乙二醇的 50/50 三氟乙酸(TFA)/二氯甲烷混合液进行 90 分钟,从而将肽从树脂上分离出。

[0162] 在氮气流条件下蒸发二氯甲烷和 TFA, 然后用二乙醚沉淀和通过采用反相 C18 柱的制备型液相色谱法纯化。

[0163] 采用以下被保护的氨基酸并用己酸偶联到 N- 末端官能团合成了 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CO-Lys-Gly-His-Lys-NH}_2$ (肽 I) : Fmoc-His(Trt)-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH 和 Fmoc-Gly-OH。

[0164] 实施例 2

[0165] $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\text{CO-Lys-Gly-His-Lys-NH}_2$ (肽 II ;SEQ ID NO :2) 的合成

[0166] 采用与实施例 1 中所述相同的方法合成了肽 II, 不同的是用辛酸代替己酸用于偶联到第一个赖氨酸残基的 N- 末端官能团上。所得肽中包含的 4 种氨基酸残基为 L 构型。

[0167] 实施例 3

[0168] $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CO-Lys-Gly-His-Lys-NH}_2$ (肽 III ;SEQ ID NO :3) 的合成

[0169] 采用与实施例 1 中所述相同的方法合成了肽 III, 不同的是用丁酸代替己酸用于偶联到第一个赖氨酸残基的 N- 末端官能团上。所得肽中包含的 4 种氨基酸残基为 L 构型。

[0170] 实施例 4

[0171] $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8-\text{CO-Lys-Gly-His-Lys-NH}_2$ (肽 IV ;SEQ ID NO :4) 的合成

[0172] 采用与实施例 1 中所述相同的方法合成了肽 IV, 不同的是用癸酸代替己酸用于偶联到第一个赖氨酸残基的 N- 末端官能团上。所得肽中包含的 4 种氨基酸残基为 L 构型。

[0173] 实施例 5

[0174] 肽 I 对正常人成纤维细胞模型中层粘连蛋白的新合成的影响

[0175] 在存在或不存在 50ng/ml 转化生长因子 (TGF)- β 或者 2 个浓度 (即 10^{-6}M 和 10^{-7}M) 的肽 I 的情况下, 使正常人真皮成纤维细胞孵育 48 小时。在孵育期结束时, 用 E. I. A. 酶免疫分析试剂盒对层粘连蛋白进行定量。根据 Bradford 法借助光谱光度法也对细胞溶胞产物中所含的蛋白质进行了定量。在对成纤维细胞的剂量响应中测试了 TGF- β 和肽 I。

[0176] 下表 I 中所示的数据表示 : 与未经处理的细胞 (对照) 相比, 在存在肽 I 或 TGF- β 的情况下, 人真皮成纤维细胞培养基中在单细胞层中层粘连蛋白的合成相对增加。

[0177] 表 I

	层粘连蛋白 (ng/ μg 蛋白质)	%增加
	对照	100.0%
[0178]	TGF- β (50 ng/ml)	109.9%
	肽 I(10^{-6}M)	125.8%
	肽 I(10^{-7}M)	125.9%

[0179] 这些结果表明肽 I 增加了人真皮成纤维细胞中的层粘连蛋白合成。

[0180] 实施例 6

[0181] 肽 I 对人皮肤模型中胶原 VII 合成的影响

[0182] 在 0.05% w/v 皮肤皮质类固醇和 10^{-7}M 浓度的肽 I 的存在下, 处理或不处理正常人皮肤的碎片。已知皮肤皮质类固醇可改变细胞代谢。然后将皮肤样品在第 3 天冷冻以供对胶原 VII 进行免疫组织化学分析。使用对胶原 VII 特异的初级抗体通过 3 层间接免疫过氧化物酶法 (ABC 过氧化物酶试剂盒, Vector laboratories) 进行免疫检测。

[0183] 使用表 II 中所示的半定量评分测定胶原 VII 标记的量：

[0184] 表 II

[0185] 胶原 VII 无标记 0 分

[0186] 胶原 VII 轻度标记 1 分

[0187] 胶原 VII 中度标记（正常皮肤） 2 分

[0188] 胶原 VII 正常标记（正常皮肤） 3 分

[0189] 胶原 VII 过度表达 4 分

[0190] 表 III 中所示的结果表明肽 I 增加了人皮肤模型中胶原 VII 的合成。

[0191] 表 III

[0192]

处理	评分	相对变化
对照皮肤（未经处理）	1.9±0.8	---
皮肤 + 皮质类固醇	1.6±0.5	-16%
皮肤 + 皮质类固醇 + 肽 I 10^{-7} M	2.25±0.2	+34%

[0193] 实施例 7

[0194] 肽 I 对人皮肤模型中层粘连蛋白 -5 合成的影响

[0195] 在 0.05% w/v 皮肤皮质类固醇或 10^{-7} M 浓度的肽 I 的存在下,处理或不处理正常人皮肤的碎片。然后将皮肤样品在第 3 天冷冻以供对层粘连蛋白 -5 进行免疫组织化学分析。使用对层粘连蛋白 -5 特异的初级抗体通过 3 层间接免疫过氧化物酶法 (ABC 过氧化物酶试剂盒, Vector laboratories) 进行免疫检测。

[0196] 使用表 IV 中所示的半定量评分测定层粘连蛋白 -5 标记的量：

[0197] 表 IV

[0198] 层粘连蛋白 -5 无标记 0 分

[0199] 层粘连蛋白 -5 轻度标记 1 分

[0200] 层粘连蛋白 -5 中度标记（正常皮肤） 2 分

[0201] 层粘连蛋白 -5 正常标记（正常皮肤） 3 分

[0202] 层粘连蛋白 -5 过度表达 4 分

[0203] 表 V 中所示的结果表明肽 I 增加了人皮肤模型中层粘连蛋白 -5 的合成。

[0204] 表 V

[0205]

处理	评分	相对变化
对照皮肤（未经处理）	2.1±1.3	---
皮肤 + 皮质类固醇	1.17±0.8	-45%

处理	评分	相对变化
皮肤 + 皮质类固醇 + 肽 I 10^{-7} M	2.2 ± 0.8	+49%

[0206]

[0207] 实施例 8

[0208] 肽 I 的体内抗皱纹活性

[0209] 在根据纳入 / 不纳入标准选择的 30 名受试者 (+10%) 中, 在下表 VI 所述的制剂中相对于其安慰剂测试了肽 I。

[0210] 表 VI

[0211] 包含肽 I 的抗皱纹水性凝胶

[0212]

组成	量
水	69.66 (w/w)
辛酸 / 癸酸甘油三酯	10% (w/w)
肉豆蔻酸肉豆蔻酯	4.5% (w/w)
甘油	3% (w/w)
丁二醇	3% (w/w)
硬脂酸甘油酯	3% (w/w)
聚山梨醇酯 60	3% (w/w)
牛油树果 (牛油树脂) 果实	1.5% (w/w)
苯氧乙醇、尼泊金甲酯、尼泊金乙酯、尼泊金丁酯、尼泊金丙酯、尼泊金异丁酯	0.8% (w/w)
山梨坦硬脂酸酯	0.75% (w/w)
聚二甲基硅氧烷	0.60% (w/w)
茶 - 卡波姆	0.16% (w/w)
肽 I	5ppm

[0213] 在 5ppm (0.88×10^{-5} M) 检测了肽 I。

[0214] 研究在第一次应用后持续了 56 天。志愿者每天两次将产品应用到随机确定的太阳穴的眼角皱纹上。

[0215] 研究是简单的盲试验,其将在应用本发明的组合物后在一个经处理的区域获得的结果与在另一个用安慰剂处理的区域获得的结果进行了比较。

[0216] 采用 (a) 眼角皱纹的说明性数码照片和 (b) 眼角皱纹的聚硅酮橡胶复制品 (通过条纹投影对皱纹和皮肤网络进行的分析) 进行了包含肽 I 的制剂的功效评价。

[0217] 图 1 显示了应用包含肽 I 的制剂后第 0 天和第 28 天志愿者之一的眼角皱纹照片。

[0218] 体外条纹投影-地形测量-皱纹:通过聚硅酮橡胶复制品(体外)再现了皮肤的起伏(relief)。借助条纹投影分析了所有聚硅酮橡胶复制品以观察皮肤的起伏。测量了以下参数:(a)SPa:平均粗糙度;(b)SPq:起伏变化的平均散布;(c)SPt:起伏的最大幅度和(d)SDev:展开的表面。这些实验的结果显示在图 2 中。

[0219] 体外条纹投影-皮肤网络的分析:借助条纹投影分析了所有复制品以观察皮肤网络分析。测量了以下参数:(a)SRa:平均粗糙度(mm);和(b)SRq:就二次平均值而言的平均值(mm)。这些实验的结果显示在图 3 中。

[0220] 这些数据显示了肽 I 在应用 28 天和 56 天后减少皱纹以及减少眼角皱纹皮肤网络粗糙度的有效性。

[0221] 实施例 9

[0222] 肽 I 的长期体内抗老化活性

[0223] 在根据纳入/不纳入标准选择的 27 名受试者中,在上表 VI 所述的制剂中相对于其安慰剂测试了肽 I。

[0224] 在 5ppm($0.88 \times 10^{-5}M$) 检测了肽 I。研究是简单的盲试验,其将在一个区域在应用包含肽 I 的本发明组合物后获得的结果与在另一个区域在应用包含安慰剂的组合物后获得的结果进行了比较。

[0225] 肽 I 或安慰剂在 168 天(6 个月)的时间段应用到眼角皱纹上,在第 0 天和第 168 天通过高分辨超声(20MHz)对真皮质地进行分析。质地分析采用二阶统计技术:共生矩阵法。计算了 2 个共生参数:共生矩阵的熵和均一性。熵对应于粗糙度的人视觉感。均一性对应于质地均一性。

[0226] 表 VII 总结了由平均值计算的研究参数的变化(T168 天-T0)/T0 的平均百分数。

[0227] 表 VII

[0228] 太阳穴的真皮质地

[0229]

太阳穴的真皮质地 变化%		安慰剂	肽 I
共生熵	(T168 天 - T0)/T0	0.0%	+1.3%
共生均一性	(T168 天 - T0)/T0	+1.8%	+2.1%

[0230] 用肽 I 处置所得的结果的统计学分析显示 2 个研究参数显著增加:共生熵: +1.3% ($p = 3.00 \times 10^{-3}$, Wilcoxon 检验,双尾,用于成对的组,5%)。共生均一性: +2.1%

($p = 3.60 \times 10^{-2}$, Wilcoxon 检验, 双尾, 用于成对的组, 5%)。

[0231] 图 4 显示了基于超声成像的真皮分析。

[0232] 实施例 9

[0233] 包含肽 I 的抗皱纹油 / 水乳剂

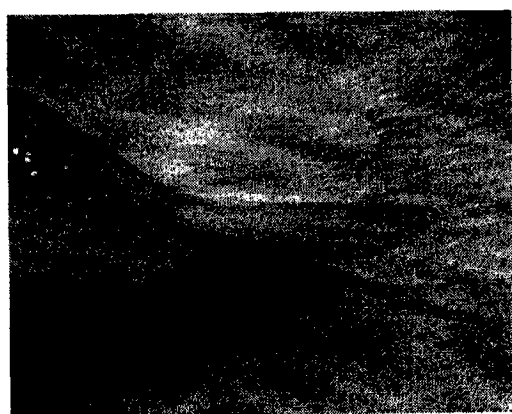
[0234]

组成	量
<u>油相</u>	
鲸蜡硬脂醇(和)鲸蜡硬脂基葡萄糖苷(Montanov® 68)	5% (w/v)
霍霍巴油	5% (w/v)
凡士林油	5% (w/v)
棕榈酸异丙酯	7% (w/v)
<u>水相</u>	
甘油	5% (w/v)
聚丙烯酰胺和 C13-14 异链烷烃和月桂醇聚醚-7(Sepigel® 305)	0.3% (w/v)
苯氧乙烯、尼泊金甲酯、尼泊金丁酯、尼泊金乙酯、尼泊金丙酯(Phenonip®)	0.5% (w/v)

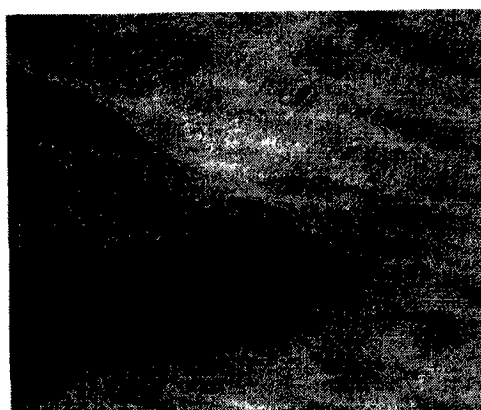
[0235]

香料	0.2% (w/v)
肽 1	10 ppm
水 适量	100%

[0236] 虽然上文已经通过其特定实施方案描述了本发明,但是可以在不背离如所附权利要求书中所定义的主题发明的宗旨和本质的情况下对其进行改变。

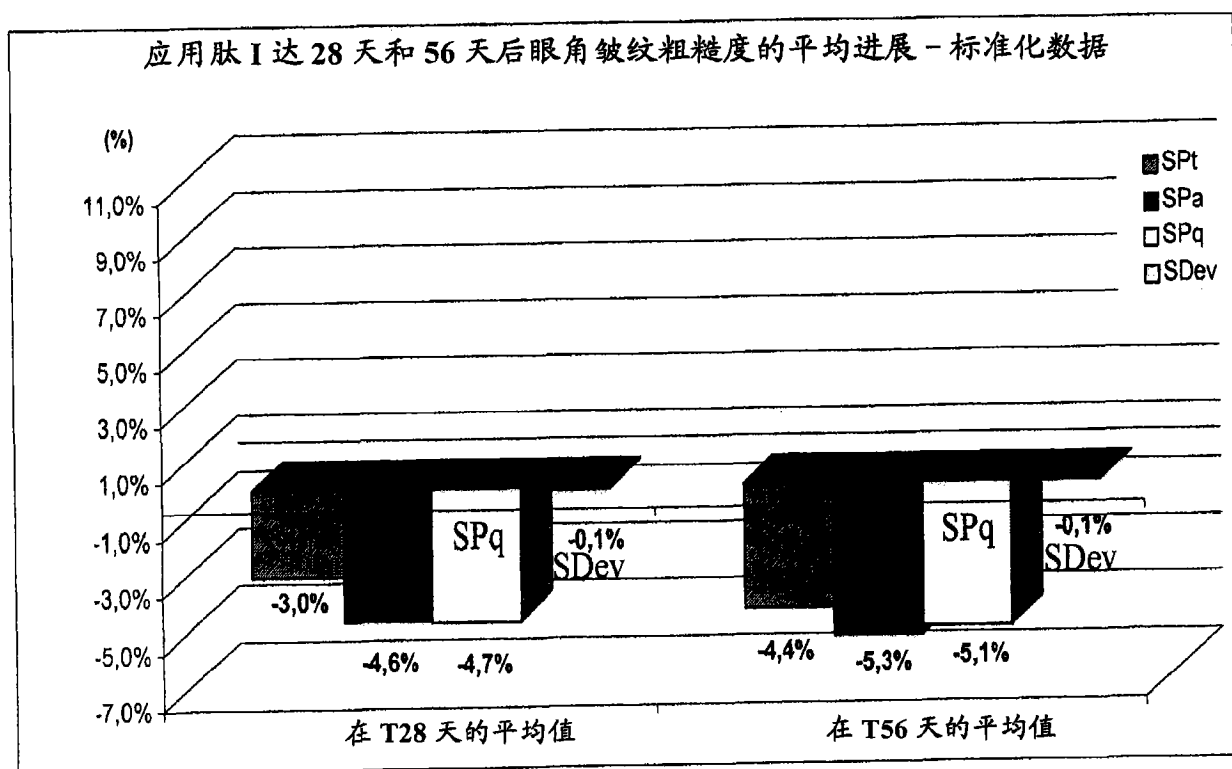


第 0 天



第 28 天

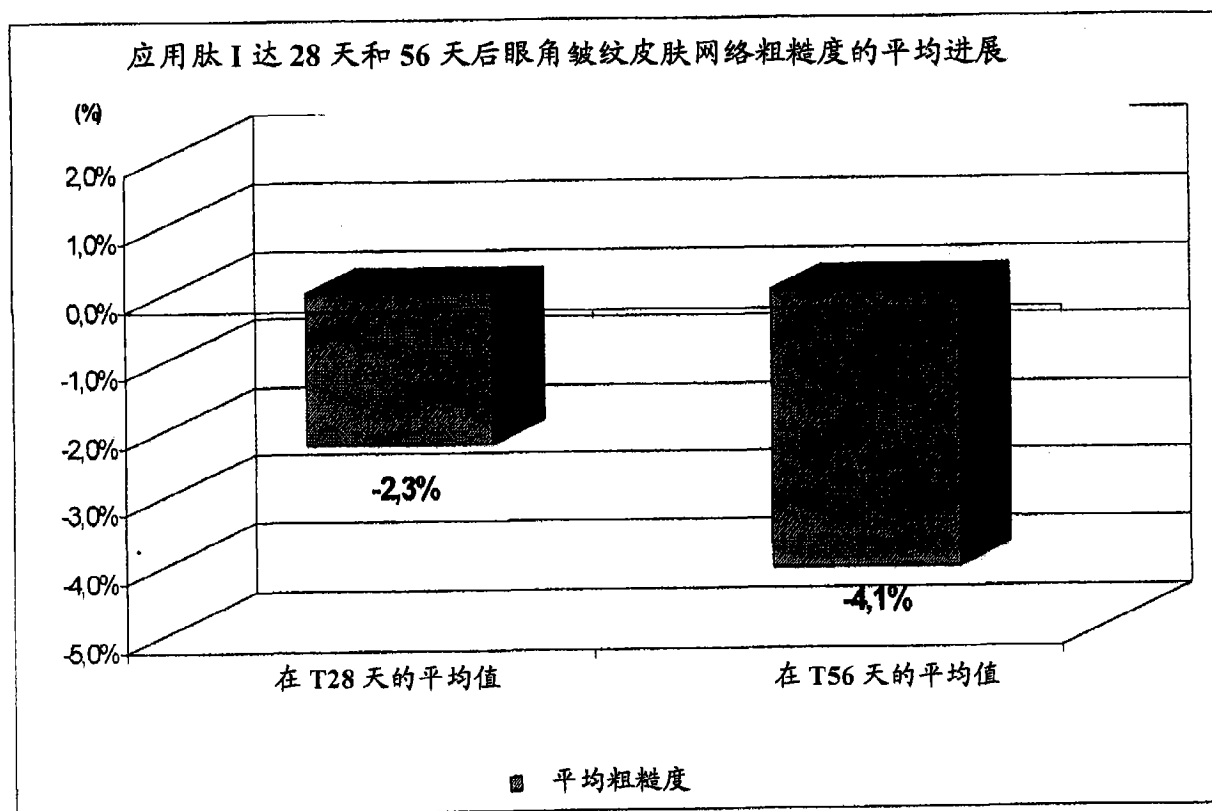
图 1



	平均进展* (%)			
	SPt	SPa	SPq	SDev
在 T28 天的平均值	-3,0%	-4,6%	-4,7%	-0,1%
在 T56 天的平均值	-4,4%	-5,3%	-5,1%	-0,1%

*: 基于原始数值的平均值计算的百分数

图 2



	平均进展* (%)
	平均粗糙度 (mm)
在 T28 天的平均值	-2,3%
在 T56 天的平均值	-4,1%

*: 基于原始数值的平均值计算的百分数

图 3

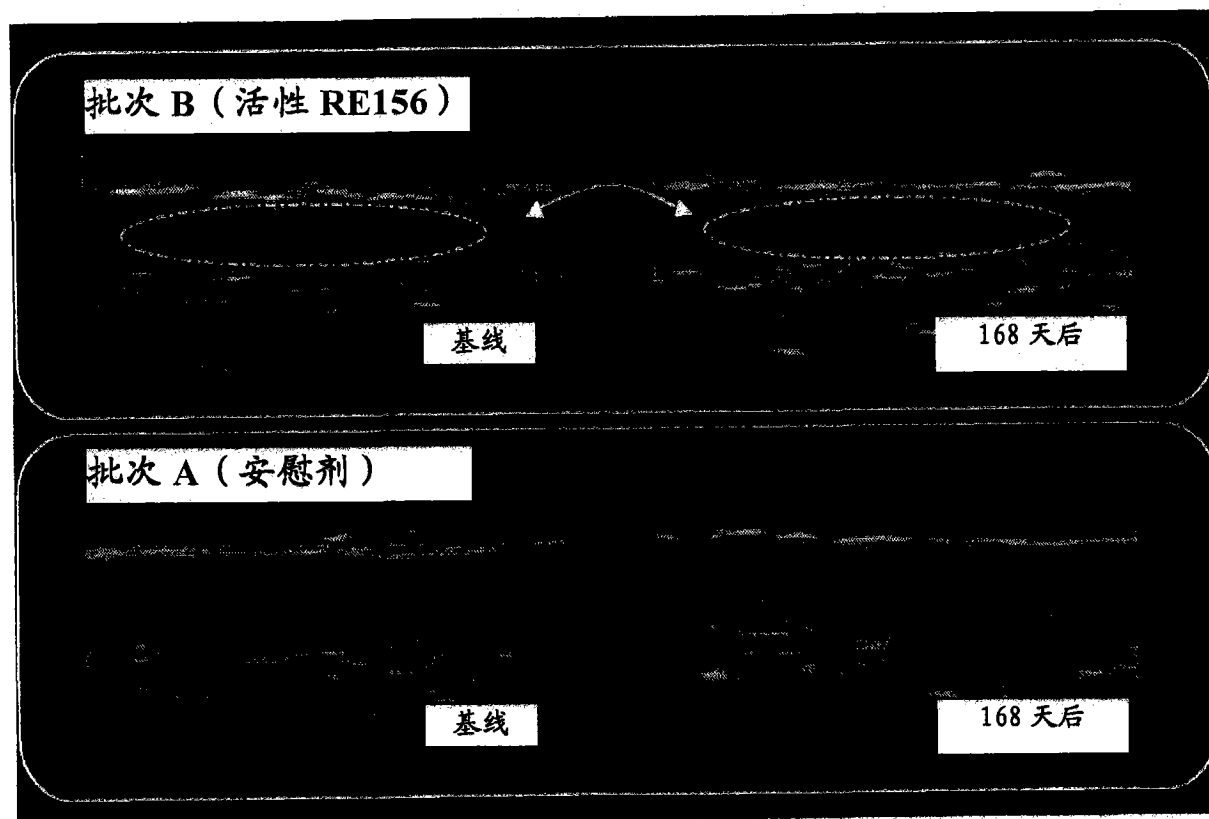


图 4