



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101686954 B

(45) 授权公告日 2015.03.18

(21) 申请号 200880022985.0

A61K 8/41(2006.01)

(22) 申请日 2008.07.09

A61K 8/35(2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 8/34(2006.01)

0756343 2007.07.09 FR

A61P 17/00(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61Q 19/08(2006.01)

2009.12.30

A23L 1/29(2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

(56) 对比文件

PCT/EP2008/058954 2008.07.09

EP 1683805 A1, 2006.07.26, 说明书测试实施例 1.

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/007411 FR 2009.01.15

(73) 专利权人 巴斯夫美容护理法国公司

地址 法国里昂

(72) 发明人 N·阿布杜尔-麦拉克

C·阿尔托贝利 E·佩里尔

汤璐佳等. 皮肤抗衰老研究进展. 《组织工程与重建外科杂志》. 2007, 第3卷(第3期), 第172-175页.

钟武等. AGEs 交联结构: 研究防治血管硬化药物的新靶标. 《药学学报》. 2005, 第40卷(第1期), 第91-96页.

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

审查员 严华

代理人 黄革生 隋晓平

(51) Int. Cl.

A61K 31/05(2006.01)

A61K 31/122(2006.01)

A61K 31/353(2006.01)

A61K 31/7004(2006.01)

A61K 36/00(2006.01)

A61K 8/97(2006.01)

权利要求书2页 说明书17页

(54) 发明名称

AGE 形成的抑制

(57) 摘要

本发明涉及可促进对 AGEs 形成的抑制的活性物质在制备组合物中的用途, 该组合物用于阻止和 / 或抵抗组织、特别是皮肤的弹性和塑性降低, 用于抑制 AGEs 的形成, 或用于阻止和 / 或抵抗皮肤中的蛋白质的糖基化。本发明还涉及筛选此类活性物质的方法。

1. 选自下列的物质作为抑制 AGEs 形成的活性成分在制备美容组合物或药用组合物中的用途：整株植物或植物的部分的水提取物，该植物为本地原生藤 (*Davilla rugosa*)。

2. 根据权利要求 1 所述的用途，其特征在于所述物质为本地原生藤 (*Davilla rugosa*) 叶的水提取物。

3. 根据权利要求 1 所述的用途，其特征在于所述本地原生藤 (*Davilla rugosa*) 叶的水提取物通过将 1-10% (w/w) 的本地原生藤叶在水中浸软获得。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的用途，其特征在于所述组合物是美容组合物或药用组合物，该组合物通过抑制 AGEs 形成，用于阻止和 / 或抵抗组织弹性或塑性降低；或用于阻止和 / 或抵抗组织中的蛋白质的糖基化。

5. 权利要求 4 的用途，其中所述组织在皮肤中或在血管或器官的组织壁中。

6. 权利要求 4 的用途，其中所述组织在皮肤中。

7. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的用途，其特征在于所述本地原生藤 (*Davilla rugosa*) 提取物的使用浓度为组合物总重量的 0.001 至 10%。

8. 可局部使用的美容组合物，通过抑制皮肤中 AGEs 的形成来阻止和 / 或抵抗皮肤弹性和塑性的降低，其特征在于该组合物包含作为活性物质的选自下列的抑制 AGEs 形成的物质：整株植物或植物的部分的水提取物，所述植物为本地原生藤 (*Davilla rugosa*)，任选与下列物质结合使用：用于促进对皮肤蛋白的保护作用的物质、通过矿化作用抑制糖基化的物质、酶抑制剂或能够减少可参与糖基化反应的糖的量的物质。

9. 根据权利要求 8 所述的组合物，其中所述活性物质为本地原生藤 (*Davilla rugosa*) 叶的提取物。

10. 根据权利要求 9 所述的组合物，其特征在于所述本地原生藤 (*Davilla rugosa*) 叶的水提取物通过将 1-10% (w/w) 的本地原生藤叶在水中浸软获得。

11. 根据权利要求 6 至 10 中任一项所述的组合物，其中所述本地原生藤 (*Davilla rugosa*) 提取物的使用浓度为组合物总重量的 0.001 至 10%。

12. 药用组合物，通过抑制组织中 AGEs 的形成来阻止和 / 或抵抗组织的弹性和塑性的降低的药用组合物，其特征在于该组合物包含作为活性物质抑制 AGEs 形成的选自下列的物质：整株植物或植物的部分的水提取物，所述植物为本地原生藤 (*Davilla rugosa*)，任选与下列物质结合使用：促进对组织蛋白的保护作用的物质、通过矿化作用抑制糖基化的物质、酶抑制剂或能够减少可参与糖基化反应的糖的量的物质。

13. 根据权利要求 12 所述的组合物，其中所述组织在皮肤中或在血管或器官的组织壁中。

14. 根据权利要求 12 所述的组合物，其中所述组织在皮肤中。

15. 根据权利要求 12 所述的组合物，其中所述活性成分为本地原生藤 (*Davilla rugosa*) 叶的提取物。

16. 根据权利要求 15 所述的组合物，其特征在于所述本地原生藤 (*Davilla rugosa*) 叶的水提取物通过将 1-10% (w/w) 的本地原生藤叶在水中浸软获得。

17. 根据权利要求 12 至 16 中任一项所述的组合物，其中所述本地原生藤 (*Davilla rugosa*) 提取物的使用浓度为组合物总重量的 0.001 至 10%。

18. 美容护理方法，该方法包括局部使用组合物，该组合物包含作为美容活性成分的权

利要求 1 至 3 中任一项所述的至少一种成分或权利要求 8 至 11 中任一项所述的美容组合物。

AGE 形成的抑制

技术领域

[0001] 本发明涉及至少一种活性成分在用于减少能够在组织中糖基化的蛋白发生糖基化中的用途,例如减少在皮肤中或在血管或器官的组织壁中的蛋白的糖基化。

[0002] 具体地讲,本发明涉及至少一种可通过局部或口服使用作用于能够在组织中发生糖基化的蛋白质的物质。

背景技术

[0003] 在现有技术中,已知非酶糖基化或糖基化是一种纯化学的自发反应,该过程包括碳水化合物与肽链的共价结合。

[0004] 糖基化是衰老的基本机制,糖基化是由游离糖与氨基酸或蛋白质的连接导致的。

[0005] 糖基化蛋白质,亦称晚期糖基化终产物或 AGEs,特别是能够降低皮肤的柔韧性、弹性和功能性。

[0006] 糖基化过程的发生包括三个步骤:

[0007] 1. 还原糖(葡萄糖或果糖)或醛连接到蛋白质的氨基酸残基上,主要是赖氨酸和 N- 端的胺部分,由此形成希夫碱。

[0008] 2. 希夫碱的异构化作用导致的分子重排,称为 Amadori 重排。Amadori 产物的生成速率与糖的浓度成比例。

[0009] 3. Amadori 重排产物缓慢、不可逆地积累,通过重排,氢发生转移并形成非常活泼的糖基化终产物(或 Maillard 产物)的中间体。该反应导致生成 AGEs,比较为人熟知的名称是 Maillard 产物。这些化合物的生成速率与介质中的糖浓度无关,介质中的糖浓度取决于高血糖症的持续时间和蛋白质的周转代谢速率。

[0010] 前两个阶段(希夫碱的形成和 Amadori 重排)进行到一定阶段即稳定在一个平台上,并且可能向反方向进行,这取决于血糖浓度水平。另一方面,第三步反应是不可逆的,并且不受血糖浓度水平的影响。

[0011] 细胞间质蛋白质在体内的代谢周期很长,会受糖基化影响。糖基化会改变这些蛋白质的性质,使其对蛋白水解作用的抵抗能力更强,并阻止其周转代谢。此外,AGEs 诱发胶原纤维间形成分子桥,使胶原蛋白的刚性增加,溶解性降低。最后,AGEs 可能通过与存在于巨噬细胞、内皮细胞和系膜细胞中的特异受体结合,诱发炎症细胞因子或生长因子的分泌,产生其他作用。一些药物通过抑制糖基化可减缓实验动物体内某些机能的老化,这一事实凸显了蛋白质糖基化的重要性。糖尿病过程中会发生蛋白质的过度糖基化,这与血糖浓度升高有关。

[0012] 氨基胍是由胍衍生的一种药用物质。它与糖基化产物结合形成一种不可交联的反应性化合物。例如,在肾脏中,它抑制了肾小球里 AGEs 的形成,并将糖尿病患者体内的白蛋白排泄量降低了 90%。

[0013] 美国专利申请 2007/060533 描述了 AGEs 形成抑制剂用于治疗糖尿病和各种与 AGEs 形成有关的疾病的用途。该领域不属于美容品领域,在美容品领域,皮肤的变化不能被

合理地认为是与 AGEs 形成有关的病状。另一方面,应当注意到,花青素被糖基化。

[0014] 美国专利申请 2007/0003536 特别描述了一种葡萄籽提取物 (*vitisvinifera*) 结合磷脂作为自由基清除剂的局部应用,但是未描述对 AGEs 的作用。其机制非常不同。葡萄籽提取物被描述为一种抗羟基剂。同样,这与对 AGEs 的活性没有关联。

发明内容

[0015] 本发明的主要目的是解决提供可限制蛋白质化学糖基化形成 AGEs 的活性物质的技术问题。

[0016] 本发明的一个特别目的是解决提供可阻止或抵抗组织弹性和塑性降低的美容转化、皮肤用组合物或药用组合物的技术问题,例如在皮肤中,或在血管或器官的组织壁中,特别是在皮肤中,尤其是组织衰老或糖尿病过程中。

[0017] 本发明的另一目的是提供筛选具有上述特性的活性成分的方法。

[0018] 本发明的一个特别目的是通过提供无毒活性物质,特别是用于美容行业、皮肤行业、皮肤药用行业或药用行业的无毒活性物质,优选可局部应用的无毒活性物质,从而以一种可靠、可再现的方式解决技术问题。

[0019] 本发明的一个特别目的是提供来自植物的活性成分,特别是提供具有低毒性并可用于皮肤病的活性成分。

[0020] 本发明的另一目的是提供制备成本低廉并可以可靠简单的方式用于工业规模生产的活性成分。

[0021] 因此,本发明描述了抑制 AGEs 形成的活性物质在制备组合物中的用途,该组合物用于阻止和 / 或抵抗组织弹性或塑性降低,例如在皮肤中或在血管或器官的组织壁中,特别是在皮肤中。

[0022] 本发明涉及活性物质在制备抑制 AGEs 形成的组合物中的用途。

[0023] 本发明涉及活性物质用于制备组合物的用途,该组合物用于阻止和 / 或抵抗组织中的蛋白质糖基化,例如在皮肤中,或在血管或器官的组织壁中。

[0024] 糖基化与多种与老化有关的进行性疾病有关,例如血管疾病(例如,动脉粥样硬化)、肾病、关节炎、糖尿病并发症、瘢痕形成等。值得注意的是,较年轻的糖尿病患者也可能患上糖基化导致的糖尿病并发症,这些患者的血糖平均浓度高于正常值。

[0025] 大量证据表明自由基参与了糖尿病过程,氧化应激与高血糖症有直接联系。过量的存在于血液中的糖很容易氧化。糖的这种氧化特别会导致糖 / 蛋白质接枝或糖基化。糖尿病中糖基化血红蛋白的水平增加就是一个典型例子。

[0026] 糖基化产物的水平与血糖水平成比例,经过长时间积累,糖基化产物会参与组织衰老,组织的弹性和塑性降低,这是衰老的一个原因。

[0027] 因此,本发明涉及活性物质用于制备组合物的用途,该组合物用于阻止和 / 或抵抗蛋白质糖基化,特别是在皮肤中,与糖尿病过程中血糖浓度升高有关的蛋白质糖基化。

[0028] 本发明涉及活性物质用于制备组合物的用途,该组合物用于阻止和 / 或抵抗肾小球中 AGEs 的形成,特别用于降低糖尿病患者体内的白蛋白排泄量。

[0029] 这种组合物的优点在于,它是一种美容组合物、皮肤药用组合物或药用组合物,优选可局部使用或口服的组合物,例如作为食品补充剂。

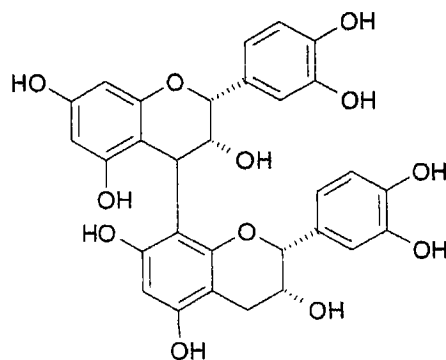
[0030] 本发明还涉及可局部使用或作为食品（营养食品）补充剂的美容用组合物，该组合物用于阻止和 / 或抵抗组织弹性和塑性降低，特别是皮肤组织，例如通过抑制组织中 AGEs 的形成抵抗和 / 或阻止组织衰老，该组合物包括作为活性物质的抑制 AGEs 形成的物质，任选与用于促进保护皮肤蛋白质的物质联合使用，例如氨基胍或胍，或与通过矿化作用抑制糖基化的物质联合使用，例如 EDTA 衍生物、肌醇六磷酸、壬二酸，或与酶抑制剂联合使用，例如戊糖素，或与能够降低可参与糖基化反应的糖的量的物质联合使用，例如肌肽、抗坏血酸或 α -生育酚。

[0031] 本发明还涉及可局部使用或口服的药用组合物，该组合物用于阻止和 / 或抵抗组织弹性和塑性降低，特别是皮肤组织，例如通过抑制组织中 AGEs 的形成抵抗和 / 或阻止组织衰老，其特征在于该组合物包括作为活性物质的抑制 AGEs 形成的物质，任选与用于促进保护皮肤蛋白质的物质联合使用，例如氨基胍或胍，或与通过矿化作用抑制糖基化的物质联合使用，例如 EDTA 衍生物、肌醇六磷酸、壬二酸，或与酶抑制剂联合使用，例如戊糖素，或与能够降低可参与糖基化反应的糖的量的物质联合使用，例如肌肽、抗坏血酸或 α -生育酚。

[0032] 根据第一种实施方案，抑制 AGEs 形成的活性物质优选选自：植物（整株植物或植物的部分）提取物，所述植物提取物选自：淫羊藿 (epimedium) 提取物；皱叶酸模 (curled dock) 提取物；菝葜 (sarsaparilla) 提取物；本地原生藤 (Davilla rugosa) 提取物；瓜拉纳 (guarana) (优选种子)；儿茶 (catechu) 提取物；奶蓟草 (milk thistle) 提取物；松树 (pine) 提取物；大黄 (Chineserhubarb) 提取物；山楂 (hawthorn) 提取物；白矢车菊素 (leucocyanidins) (例如葡萄籽提取物，特别是含具有结构 (I) 所示结构的原花青素的白矢车菊素)；槟榔树 (areca) 提取物；黑果越桔 (bilberry) 提取物；接骨木 (elder) 提取物；胡桃 (walnut) 提取物；柳树 (willow) 提取物；莴苣 (lettuce) 提取物；胡枝子 (lespedeza) 提取物，及其混合物。

[0033] 结构 (I)

[0034]



[0035] 根据植物的不同，最好使用植物的一部分，可选自：根、根状茎、茎、树皮、花、果实、种子、胚芽和叶，优选以 1-10% (w/w) 浓度溶于溶剂或溶剂混合物中，优选极性质子溶剂，最好为水、醇、二醇、多元醇、混合比为 100/0 至 0/100 (v/v) 的水 / 醇、水 / 二醇或水 / 多元醇混合物（例如水与乙醇、甘油、丁二醇或其他二醇（例如木糖醇等）的混合物）。最好将所得萃取物过滤或蒸馏，以回收可溶馏分，然后将回收的可溶馏分过滤。所述活性物质最好为溶于溶剂（例如水、醇、多元醇、二醇或其混合物）的植物提取物，最好将其浓度蒸馏到 0.01 至 10% (v/v)。

[0036] 本发明所述的植物提取物优选下列植物：

[0037] - 淫羊藿 (*Epimedium brevicornum*), 优选叶；

[0038] - 皱叶酸模 (*Rumex crispus*), 优选根、叶和 / 或树皮；

[0039] - 菝葜 (*Smilax ornata*) ;和

[0040] - 本地原生藤 (*Davilla rugosa*), 特别是其叶片。

[0041] 其中, 本地原生藤, 特别是其叶的萃取物, 在生产美容组合物、药用组合物 (特别是皮肤病用组合物) 方面的应用更具有吸引力, 这种组合物与合适的美容用载体和 / 或药用载体特别是皮肤病用载体共同使用。这种组合物特别用于局部应用, 以阻止和 / 或抵抗皮肤老化及其影响容貌的表现, 特别是皱纹、细纹和沟纹, 并可能改善皮肤的总体状况。因此, 这种本地原生藤可用于进行美容用或皮肤病用的护理方法, 该方法包括将本地原生藤提取物用于人体某部位, 优选皮肤, 以改善其外观和 / 或状况。因此, 本发明涉及将这种本地原生藤提取物用于美化目的的美容应用, 或用于生产药用, 特别是皮肤病用组合物, 该组合物特别用于保护皮肤免受环境因素, 特别是污染物和紫外线的有害影响, 和 / 或修复皮肤。

[0042] 根据第二种实施方案, 抑制 AGEs 形成的活性物质优选选自下列特征分子: 蒽醌及其衍生物, 优选 1,4- 蒽醌和 1- 氨基 -2- 羟基甲基蒽醌; 4- 羟基查尔酮; OPC (或 PCO) 原花青素低聚物 (例如草莓植株的 OPC)、白矢车菊素、具有结构 (I) 的原花青素; 洋李甙; 儿茶酚; 4- 氨基苯酚; 赤藓红钠; 以及含有这些物质的植物提取物, 及其混合物。

[0043] 本发明所述特征分子优选 1,4- 蒽醌、1- 氨基 -2- 羟基甲基蒽醌、4- 羟基查尔酮、草莓植株的 OPC、具有结构 (I) 的原花青素、洋李甙及其混合物。

[0044] 根据一个具体的实施方案, 所述活性物质为具有结构 (I) 所示结构的原花青素, 优选来自葡萄籽的原花青素, 特别是来自后者的提取物, 所述提取物至少包含重量为 90%、优选至少为 95% 的具有结构 (I) 所示结构的原花青素。因此, 本发明涉及植物提取物, 该植物提取物至少包含重量为 90%、优选至少为 95% 的具有结构式 (I) 所示结构的原花青素, 并且优选来自葡萄籽。

[0045] 根据一个具体的实施方案, 草莓植株的 OPC 来自草莓植株 (*Fragaria vesca*) 的根状茎, 优选以提取物的形式存在, 这种提取物中包含低聚花青素、儿茶素、表儿茶素和原花青素 (优选以二聚体至六聚体的形式存在) 的混合物。

[0046] 因此, 本发明涉及作为活性成分的抑制 AGEs 形成的物质在制备美容组合物、营养组合物或药用组合物中的用途, 该物质选自: 植物 (植物全株或部分) 提取物, 该植物选自: 瓜拉纳、儿茶、奶蓿草、松树、大黄、淫羊藿、山楂、白矢车菊素、槟榔树、黑果越桔、接骨木、胡桃、柳树、皱叶酸模、莴苣、菝葜、本地原生藤和胡枝子; 和 / 或选自下列的化合物: 赤藓红钠、1,4- 蒽醌、儿茶酚、4- 羟基查尔酮、4- 氨基苯酚、OPC (PCO 原花青素低聚物) (例如草莓植株的 OPC, 或白矢车菊素或具有结构 (I) 所示结构的原花青素)、洋李甙和 1- 氨基 -2- 羟基甲基蒽醌, 或这些物质的混合物。

[0047] 所有这些活性物质中, 优选的物质抑制 AGEs 形成的能力至少要达到 1.5mM 氨基胍产生的抑制能力的 65%, 优选至少达到 80%。

[0048] 组合物中的优选活性物质选自下列物质:

[0049] 淫羊藿 (*Epimedium brevicornum*) 提取物, 优选其叶的提取物; 皱叶酸模 (*Rumex*

crispus) 提取物, 优选其根、叶和 / 或树皮的提取物; 菝葜 (*Smilaxornata*) 提取物, 优选其根的提取物; 本地原生藤 (*Davilla rugosa*) 提取物, 特别是其叶的提取物; 1,4- 蒽醌; 4- 羟基查尔酮; 草莓植株的 OPC; 洋李甙或这些物质的混合物。

[0050] 该活性物质可以通过冷冻干燥、喷雾干燥等方式浓缩。

[0051] 所述活性物质的使用浓度最好为组合物总重量的 0.001% 至 10%, 优选 0.01 至 5%, 对于植物提取物特别优选 1%, 对于特征分子而言优选为 1×10^{-7} 至 1%, 优选为 1×10^{-7} 至 1×10^{-1} %, 最好为 1×10^{-5} 至 1×10^{-1} %, 不限制使用浓度。

[0052] 因此, 本发明涉及美容护理方法, 该方法包括局部使用或以食品 (营养食品) 补充剂形式摄入组合物, 该组合物包含作为美容用活性成分的上下文中所述的至少一种活性成分。

[0053] 本发明还涉及治疗人体的方法, 该方法包括服用上下文所述的药用组合物, 优选局部使用, 以阻止和 / 或抵抗组织中的蛋白质糖基化, 特别是当血糖浓度升高和 / 或处于较高水平时, 例如糖尿病中, 发生的糖基化。本发明特别涉及降低糖尿病患者体内白蛋白排泄量的方法。

[0054] 本发明还涉及筛选可抑制 AGEs 形成的活性成分的方法, 该方法包括:

[0055] a) 使至少一种类型的糖基化蛋白质与待筛选物质接触, 以筛选

[0056] 这种物质对于 AGEs 形成的抑制活性; 并

[0057] b) 选择至少一种可抑制 AGEs 形成的活性成分。

[0058] 步骤 a) 最好包括对皮肤或血管壁中的至少一种类型的蛋白质 (例如胶原蛋白, 或牛血清) 与还原糖 (例如葡萄糖、核糖或果糖) 或醛在可形成 AGEs 的条件下进行温育。

[0059] 皮肤蛋白最好为人胶原蛋白, 以便验证本发明的活性物质对主要存在于人皮肤中的蛋白质有作用。

[0060] 步骤 b) 最好包括将皮肤或血管壁中的至少一种类型的蛋白质或牛血清白蛋白与还原糖 (例如核糖、葡萄糖或果糖) 或醛在至少一种待筛选物质的存在下在 40 至 60°C 的温度下进行温育, 优选 50°C 左右。

[0061] 对活性成分的选择是通过以下方法进行的, 即对被测活性试剂存在下得到的结果与阳性对照获得的结果进行比较。

[0062] 可以将本发明所述化合物制备成局部用组合物形式, 特别是可用于皮肤病的美容用组合物、皮肤药用组合物或药用组合物。因此, 对于这些组合物, 赋形剂包括, 例如, 至少一种选自下列的化合物: 防腐剂、软化剂、乳化剂、表面活性剂、保湿剂、增稠剂、调节剂、控油剂、稳定剂、抗氧化剂、调质剂、增白剂、成膜剂、增溶剂、色素、染料、芳香剂和遮光剂。这些赋形剂优选选自氨基酸及其衍生物、聚甘油类、酯类、聚合物和纤维素衍生物、羊毛脂衍生物、磷脂类、乳铁蛋白、乳过氧化物酶、蔗糖基稳定剂、微生物 E 及其衍生物、天然和合成蜡、植物油、甘油三酯、不可皂化物质、植物甾醇、植物酯、聚硅氧烷及其衍生物、蛋白质水解物、霍霍巴油及其衍生物、脂溶性 / 水溶性酯、甜菜碱、氨基氧化物、植物提取物、蔗糖酯、二氧化钛、甘氨酸和对羟基苯甲酸酯, 更优选选自丁二醇、硬脂醇聚醚 -2、硬脂醇聚醚 -21、乙二醇 -15 硬脂基醚、鲸蜡硬脂醇、苯氧乙醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、丁二醇、天然生育酚、甘油、二羟基十六烷基磷酸钠、异丙基羟基十六烷基醚、硬脂酸乙二醇酯、三异壬精、椰油酸辛酯、聚丙烯酰胺、异链烷烃、月桂

醇聚醚-7、卡波姆、丙二醇、甘油、没药醇、二甲基硅氧烷、氢氧化钠、PEG-30 二聚羟基硬脂酸酯、癸酸 / 辛酸甘油三酯、鲸蜡硬脂基辛酸酯、乙二酸二丁酯、葡萄籽油、霍霍巴油、硫酸镁、乙二胺四乙酸、环聚二甲基硅氧烷、黄原胶、柠檬酸、月桂基硫酸钠、矿物蜡和矿物油、异硬脂醇异硬脂酸酯、丙二醇二壬酸酯、丙二醇异硬脂酸酯、PEG-8、蜂蜡、氢化棕榈仁油甘油酯类、氢化棕榈油甘油酯类、羊毛脂油、芝麻油、鲸蜡醇乳酸酯、羊毛脂醇、蓖麻油、二氧化钛、乳糖、蔗糖、低密度聚乙烯和等渗盐水溶液。

[0063] 上述组合物优选配制为选自下列的形式：水性或油性溶液、乳膏或水基凝胶或油性凝胶，特别是用罐装或管装，特别是沐浴露或洗发水；乳状物；乳剂、微乳剂或纳米乳剂，特别是水包油或油包水或多组分或硅氧烷基类型；洗剂，特别是用玻璃瓶或塑料瓶装或用量瓶装或气雾剂装；球状物；液体皂；洁肤皂；软膏；泡沫；无水产品，优选液态、糊状或固态产品，例如以棒状，特别是以唇膏的形式。

[0064] 本文使用的“局部应用”一词指将本发明所述组合物应用于或喷于皮肤表面。

[0065] 本文使用的“皮肤用”一词指该组合物或该组合物的各组分适合于与人类皮肤接触使用，不会产生异常毒性、不相容性、不稳定性、过敏反应或其等同物。

[0066] “抑制 AGEs 的形成”指该物质可减少在糖的存在下能够发生糖基化反应的蛋白质的晚期糖基化终末产物 (AGE) 的形成。优选的可抑制 AGEs 形成的物质，例如其获得的荧光性至少为在 1.5mM 氨基胍且没有抑制 AGEs 形成的活性物质存在下，在下文实施例 1 所述条件下获得的荧光性的 65%。

[0067] 本发明所属领域技术人员了解许多美容用活性成分在改善皮肤健康或物理外观方面的用途。本发明所属领域技术人员知道如何配制美容用或皮肤用组合物以获得最佳效果。另一方面，本发明所述化合物与另一种物质结合使用时可能具有协同效应。这些组合产品也在本发明范围内。《CTFA 美容产品成分手册 (CTFA Cosmetic Ingredient Handbook)》第二版 (1992) 描述了美容产品和制药业中常用的各种美容用和药用成分，这些成分特别适合局部使用。这类成分的实例包括但不限于下列化合物：研磨剂、吸收剂、具有美化目的的化合物，例如芳香剂、色素、染料、精油、收敛剂等（例如：丁香油、薄荷脑、樟脑、桉树油、丁香酚、乳酸薄荷酯、金缕梅精华），抗粉刺剂、防絮凝剂、消泡剂、抗菌剂（例如：碘丙基丁基氨基甲酸酯）、抗氧化剂、粘合剂、生物添加剂、缓冲剂、溶胀剂、螯合剂、添加剂、杀生物剂、变性剂、外部镇痛剂、成膜物质、聚合物、遮光剂、pH 调节剂、还原剂、脱色剂或亮肤剂（例如：对苯二酚、曲酸、抗坏血酸、抗坏血酸磷酸镁、抗坏血酸葡萄糖胺）、调节剂（例如：保湿剂）、皮肤舒缓剂和 / 或伤口愈合剂（例如：泛醇及其衍生物（例如：乙基泛醇）、芦荟、泛酸及其衍生物、尿囊素、没药醇和甘草酸二钾）、增稠剂和维生素，以及维生素的衍生物或等同物。

[0068] 最好将可抑制糖基化的活性物质与可限制 AGEs 存在的活性物质结合使用，这种限制作用通过逆转 Maillard 反应、促进 AGEs 去糖基化或促进与 AGEs 有关的 Maillard 反应的反方向反应实现，特别是选自下列的物质：

[0069] -Aye wiwi (*Maprounea guyanensis*), 优选其叶；

[0070] -牙买加马鞭草 (*Stachytarpheta jamaicensis*)；

[0071] -号角树 (*Cecropia obtuse*), 优选其叶和 / 或芽；

[0072] -鹿蹄草 (*Chimaphila umbellata*)；

- [0073] -3,5-二甲氧基-4-羟基肉桂酸(芥子酸);
[0074] -反式-3,3',4',5,7-五羟基黄酮(儿茶素);
[0075] -羟吲哚;
[0076] -3,4-二羟基苯乙酸(DOPAC);和
[0077] -1,3,5-三羟基苯(间苯三酚)。

[0078] 最好将本发明所述活性物质与其他具有互补性质的活性试剂结合使用,以进一步促进抗皮肤衰老、抗皮肤柔韧性和/或塑性和/或弹性和/或功能性降低。这些其他活性试剂最好选自下列物质:

[0079] -用于促进细胞增殖和/或分化的活性物质,具有抗衰老作用,特别是下列分子:神经生长因子(NGF)、 α -促黑激素(MSH)、 β -内啡肽或其衍生物、特别是专利申请FR 2857874中所述的分子;

[0080] -保护成纤维细胞生长因子(FGF)的活性物质,特别是FGF2,特别是以专利申请人名义公布的专利申请No.GB 244036所述的物质,特别是一种黄葵(Hibiscus Abelmoschus)提取物;

[0081] -促进成纤维细胞活性和/或增殖的活性物质,特别是发酵的大豆多肽,特别是专利申请人以Phytokine™名称销售的发酵大豆多肽,最好与黄葵提取物结合使用。

[0082] -促进透明质酸合成酶,特别是HAS2的活性物质,特别是专利FR2893252中所述的物质。

[0083] -促进赖氨酰氧化酶,特别是LOX的活性和/或合成的活性物质,特别是专利申请FR 2855968中所述的物质,优选茛苳(dill)萃取物;和

[0084] -具有抗炎特性,例如抑制PLA2的活性物质,特别是野葛(Puerarialobata)根提取物,例如专利FR2847267中所述的物质(**Inhipase®**)。

[0085] 本发明所属领域技术人员读过本发明中的解释性说明后会很清楚地了解本发明的其他目的、特点和优点,该解释性说明涉及以举例方式给出的实施例,不应对本发明的范围进行任何限制。

[0086] 这些实施例是本发明的一部分,任何根据描述相异于任何现有技术的新特点在功能上和一般意义上全部为本发明的一部分,包括实施例。

[0087] 因此,每个实施例均有一般范围。

[0088] 另一方面,在这些实施例中,除非另有说明,所有百分数均为重量百分数,温度以摄氏度表示,气压为大气压力。

实施例

[0089] 实施例1:用植物提取物抑制AGEs的形成。

[0090] 1-AGEs的制备:

[0091] 按如下方式临时制备含有蛋白质和还原糖的溶液:将浓度为1.5 μ M至1.5M(优选15 μ M至500 μ M)的牛血清白蛋白(BSA)溶液,与浓度为0.1M至10M(优选0.5M至5M)的还原糖(例如葡萄糖、果糖、核糖等,优选葡萄糖)溶液共同温育。

[0092] 2-制备“植物提取物”类的潜在活性成分:

[0093] 将植物(优选根、根状茎、茎、树皮、花、果实、种子、胚芽或叶)以1-10%(w/w)浓

度在溶剂或溶剂混合物（优选选自水、醇、二醇、多元醇或 100/0 至 0/100 (v/v) 的水与醇、二醇或多元醇（例如乙醇、甘油、丁二醇和其他二醇、木糖醇等）的混合物）中浸软，优选水，获得植物提取物。然后将获得的提取物过滤或蒸馏以回收可溶馏分，将回收的馏分过滤，最好用 0.45 μm 滤网，以获得待测提取物。

[0094] 3- 将 AGEs 与潜在活性化合物共同温育，对抑制作用的分析如下：

[0095] 将 1 中制备的蛋白质 / 还原糖溶液在 2 中获得的提取物存在或不存在（阴性对照）的条件下温育，温育温度为 40 至 60℃，优选 50℃ 左右温育 1 至 5 周，优选 3 周。向蛋白质 / 还原糖制备物中加入根据第 2 段所述方案提取的浓度为 0.001 至 10%（优选 0.01 至 5%，最好为 1% 的重量）活性物质进行试验。所用的阳性对照是浓度为 15 μM 至 150mM（优选 1.5mM 至 15mM）的氨基胍水溶液。通过测定荧光性（350 至 375nm 间的激发波长，优选 355nm，420 至 450nm 间的发射波长，优选 430nm）衡量对 AGEs 的抑制作用。通过推导植物提取物与反应介质中的分子间相互作用的结果值（淬灭），计算抑制作用。

[0096] 在所述条件下抑制 AGEs 形成的植物提取物为：

[0097] 表 1

[0098]

俗名	拉丁名	植株部位	%抑制
瓜拉纳	<i>Paullinia cupana</i>	种子	88.3
儿茶	<i>Acacia catechu</i>	树干	87.4
奶蓟草	<i>Silybum marianum</i>	果实	86.4
松树	<i>Pinus species</i>	根	83.8
大黄	<i>Rheum officinale</i>	根	82.3
松树	<i>Pinus species</i>	树皮	80.1
淫羊藿	<i>Epimedium brevicornum</i>	叶	79.9
山楂	<i>Crataegus laevigata</i>	叶	79.0
白矢车菊素*	<i>Vitis vinifera</i>	种子	78.4
槟榔树	<i>Areca catechu</i>	种子	77.4
黑果越桔	<i>Vaccinium myrtillus</i>	果实	75.5
草莓植株 OPC	<i>Fragaria vesca</i>	根状茎	74.8
接骨木果	<i>Sambucus nigra</i>	果实	74.7
胡桃	<i>juglans regia</i>	叶	72.7

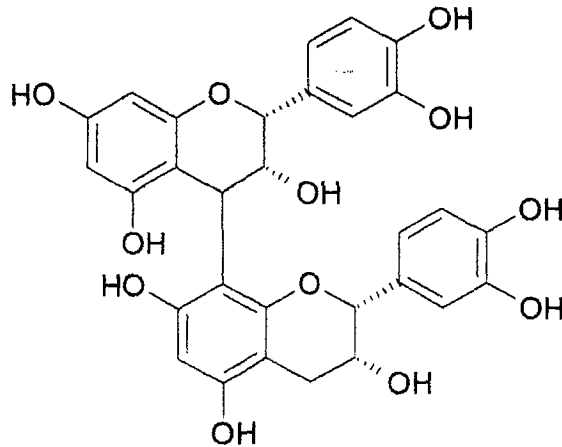
柳树	salix alba	树皮	71.8
皱叶酸模	Rumex crispus	树皮	69.9
莴苣	Lactuca sativa	叶	69.4
菝葜	Smilax ornata	根	66.3
胡枝子	Lespedeza capitata	叶	65.1
本地原生藤	Davilla rugosa	叶	52.0

[0099] %抑制=活性成分的荧光值与阳性对照(1.5mM 氨基胍)的荧光值的百分比。

[0100] *本发明所述的白矢车菊素是葡萄籽水提物(优选通过在水中浸软提取),其中含有95%的原花青素,原花青素的结构如下结构式(I)所示:

[0101] 结构(I)

[0102]



[0103] 例如, CAS 编号为 84929-27-1 的记录提到了白矢车菊素。

[0104] 实施例 2:特征分子抑制 AGEs 的形成。

[0105] 根据实施例 1(第 1 段)所述方法制备蛋白质/还原糖溶液。待测分子的浓度为 1×10^{-7} 至 $1 \times 10^{-1}\%$, 优选 1×10^{-5} 至 $1 \times 10^{-1}\%$, 特别是 $1 \times 10^{-1}\%$, 例如在水中或二甲基亚砜中。

[0106] 在所述条件下抑制 AGEs 形成的特征分子为:

[0107] 表 2

[0108]

通用名	INCI	CAS	%抑制
赤藓红钠	亦称 CI 45430 或酸性红 51	1342-25-2 或 16423-68-0	95.6
1,4- 蒽醌		635-12-1	89.6

儿茶酚	焦儿茶酚	120-80-9	88.3
4-羟基查尔酮		20426-12-4	81.4
4-氨基苯酚	对氨基苯酚	123-30-8	78.5
洋李甙	CTFA 无存档		67.9
1-氨基-2-羟基甲基 蒽醌	CTFA 无存档		66.0

[0109] %抑制=活性成分的荧光值与阳性对照(1.5mM 氨基胍)的荧光值的百分比。

[0110] 实施例 3:本发明所述物质对人胶原蛋白的抗糖基化作用

[0111] 根据实施例 1(第 1 段)所述方法用人胶原蛋白代替 BSA 制备蛋白质/还原糖溶液。

[0112] 1- 人胶原蛋白的制备。

[0113] 从来自整形手术的人体切片中提取人胶原蛋白。将以溶液形式获得的胶原蛋白与还原糖(例如葡萄糖、果糖或核糖,优选核糖)溶液共同温育。温育浓度与前文所述的实施例的温育浓度相同。

[0114] 2- 潜在活性成分的制备和试验

[0115] “植物提取物”类潜在活性成分与“特征分子类”潜在活性成分的使用条件与实施例 1 和 2 中所述相同。

[0116] 3- 结果

[0117] 在所述条件下,以至少与 1.5mM 氨基胍所用方式相同的方式对抑制 AGEs 形成的分子进行测定,所得结果与实施例 1 和 2 的相同。

[0118] 表 3:BSA 和人胶原蛋白结果对比(5%的植物提取物)

[0119]

名称	BSA/ 胶原蛋白与 1.5mM 氨基胍的抑制能力之比	人胶原蛋白/核糖与 1.5mM 氨基胍的抑制能力之比
白矢车菊素*	70%	77%
菝葜	52%	52%
奶蓻草	71%	90%

[0120] * 见上文所述。

[0121] 实施例 4:比较本发明所述原花青素与现有技术中的某些花青素

[0122] 在本实施例中,发明人欲研究花青素家族中各种分子对 AGE 形成的抑制特性。

[0123] 表 4

[0124]

通用名	INCI	CAS	%抑制
白矢车菊素*	葡萄 (Vitis vinifera) 籽提取物	//	78.4
氯化天竺葵色素苷 (Perlargonin chloride)	-	17334-58-6	0
氯化黑果越桔花青甙 (Idaein chloride)	-	27661-36-5	0
氯化锦葵花甙 (Malvin chloride)	-	16727-30-3	0
矢车菊素葡萄糖苷 (Kuromanin choride)	-	7084-24-4	0

[0125] %抑制:活性成分的荧光值与阳性对照(1.5mM 氨基胍)的荧光值的百分比。

[0126] *见上文所述。

[0127] 令人吃惊的是,与现有技术的糖基化分子相比,本发明所述的葡萄籽提取物(含95%具有结构(I)所述结构的原花青素)的活性相当高。在现有技术中,多种花青素被报道过具有抑制AGEs形成的活性。然而,所观察到的结果一般未考虑“淬灭”或由于花青素自身对某些波长的吸收特性产生的噪声信号,因此与对AGEs的形成的抑制活性无关。

[0128] 在本发明中,对“淬灭”进行了适当的考虑。因此,所观察到的结果可直接归因于对AGEs形成的抑制。

[0129] 实施例5:与Yohikawa等人的专利申请US 2007/0060533《晚期糖基化终末产物形成新型抑制剂和醛糖还原酶抑制剂(Novel Inhibitor of the formation of advanced glycation end product and aldose reductase inhibitor)》的教导进行的比较

[0130] 专利申请文件US 2007/0060533中所述的花青素特别来自浆果,可用作抑制剂,并且通过提取可大量获得。

[0131] 发明人将下列浆果与本发明所述白矢车菊素进行了对比试验:

[0132] 表5

[0133]

浆果名称	与1.5mM 氨基胍的抑制能力之比
白矢车菊素*	78%
黑果越桔	39%
蔓黑果越桔(Cranberry)	33%
覆盆子(Raspberry)	0%
洋李(plum)	0%

接骨木果 (Elderberry)	0%
木槿 (Hibiscus)	0%
黑莓 (Blackberry)	0%
红醋栗 (Redcurrant)	0%
红甘蓝 (Red cabbage)	0%
草莓 (Strawberry)	0%

[0134] * 见上文所述。

[0135] 可以看出,本发明所述白矢车菊素的活性比从现有技术所述活性浆果中获得的花青素的活性高得多。

[0136] 实施例 6 至 11 :可局部使用的抗衰老组合物

[0137] 在下列实施例中,“本发明产物”代表本发明所述的活性物质,特别是实施例 1 或 2 中所述的活性物质。

[0138] 实施例 6 :将本发明产物用于美容用或药用水包油乳剂型的配方。

[0139] 配方 6a :

[0140]	A	水	加至 100%
		丁二醇	2
		甘油	3
		二羟鲸蜡醇磷酸钠	
		异丙基羟鲸蜡基醚	2
	B	乙二醇硬脂酸酯 SE	14
		三异壬精	5
		椰油酸辛酯	6
	C	丁二醇, 对羟基苯甲酸甲酯、 对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯 pH 调至 5.5	2
		D	本发明产物

[0141] 配方 6b :

[0142]	A	水	加至 100%
		丁二醇	2
		甘油	3
		聚丙烯酰胺、异链烷烃	
		月桂醇聚醚-7	2.8
[0143]	B	丁二醇, 对羟基苯甲酸甲酯、 对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯;	2
		苯氧乙醇, 对羟基苯甲酸甲酯、 对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯, 对羟基苯甲酸乙酯	2
		丁二醇	0.5
[0144]	D	本发明产物	0.001-10%
[0144]	配方 6c :		
[0145]	A	卡波姆	0.50
		丙二醇	3
		甘油	5
		水	加至 100%
	B	椰油酸辛酯	5
		没药醇	0.30
		二甲基硅氧烷	0.30
	C	氢氧化钠	1.60
	D	苯氧乙醇, 对羟基苯甲酸甲酯、 对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯, 对羟基苯甲酸乙酯	0.50
		E	香料
F	本发明产物	0.001-10%	

[0146]	<u>实施例 7:将本发明产物用于一种油包水型的配方</u>		
	A	PEG-30	
		二聚羟基硬脂酸酯	3
[0147]		癸酸甘油三酯	3
		鲸蜡硬脂基辛酸酯	4
		己二酸二丁酯	3
		葡萄籽油	1.5
		霍霍巴油	1.5
		苯氧乙醇,	
		对羟基苯甲酸甲酯、	
		对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯,	
		对羟基苯甲酸乙酯	0.5
	B	甘油	3
		丁二醇	3
[0148]		硫酸镁	0.5
		乙二胺四乙酸	0.05
		水	加至 100%
	C	环聚二甲基硅氧烷	1
		二甲基硅氧烷	1
	D	香料	0.3
	E	本发明产物	0.001-10%
[0149]	<u>实施例 8:将本发明产物用于水基凝胶(眼霜)的配方</u>		
	A	水	加至 100%
		卡波姆	0.5
		丁二醇	15
[0150]		苯氧乙醇、对羟基苯甲酸甲酯,	
		对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯,	
		对羟基苯甲酸乙酯	0.5
	B	本发明产物	0.001-10%
[0151]	<u>实施例 9:将本发明产物用于洗发水或沐浴露型的配方</u>		

[0152]	A	黄原胶 水	0.8 加至 100%
[0153]	B	丁二醇, 对羟基苯甲酸甲酯, 对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯 苯氧乙醇, 对羟基苯甲酸甲酯、 对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯, 对羟基苯甲酸乙酯	0.5 0.5
	C	柠檬酸	0.8
	D	月桂醇聚醚硫酸钠	40.0
	E	本发明产物	0.001-10%
[0154]	<u>实施例 10 :将本发明产物用于唇膏或其他无水产品型的配方</u>		

	A	矿物蜡	17.0
		异硬脂醇异硬脂酸酯	31.5
		丙二醇二壬酸酯	2.6
		丙二醇异硬脂酸酯	1.7
		PEG 8 蜂蜡	3.0
		氢化棕榈仁油	
		甘油酯,	
		氢化棕榈油甘油酯	3.4
		羊毛脂油	3.4
		芝麻油	1.7
[0155]		鲸蜡醇乳酸酯	1.7
		矿物油、羊毛脂醇	3.0
	B	蓖麻油	加至 100%
		二氧化钛	3.9
		CI 15850:1	0.616
		CI 45410:1	0.256
		CI 19140:1	0.048
		CI 77491	2.048
	C	本发明产物	0.001-5%
[0156]	<u>实施例 11:将本发明产物用于片剂、软膏或可注射制剂的配方</u>		
[0157]	<u>配方 11a:片剂的制备</u>		
	A	赋形剂	g/片
		乳糖	0.359
[0158]		蔗糖	0.240
	B	活性成分*	0.001-0.1
[0159]	*活性成分通过,例如实施例中所述的提取过程,然后通过一干燥步骤获得。		
[0160]	<u>配方 11b:软膏的制备</u>		
	A	赋形剂	
		低密度聚乙烯	5.5
[0161]		液体石蜡	加至 100%
	B	活性成分*	0.001-0.1
[0162]	*活性成分通过,例如实施例中所述的提取过程,然后通过一干燥步骤获得。		
[0163]	<u>配方 11c:可注射制剂的配方</u>		

[0164]	A	赋形剂 等渗盐水溶液	5 ml
	B	活性成分*	0.001-0.1 g

[0165] *活性成分通过,例如实施例中所描述的提取过程,然后通过一干燥步骤获得。

[0166] A相和B相分装在独立的安瓿瓶中,使用前再将其混合。