



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114040749 A

(43) 申请公布日 2022.02.11

(21) 申请号 202080047665.1

(22) 申请日 2020.06.18

(30) 优先权数据

FR1907145 2019.06.28 FR

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.12.28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2020/067026 2020.06.18

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2020/260138 EN 2020.12.30

(71) 申请人 欧莱雅

地址 法国巴黎

(72) 发明人 D·法戈 G·德让

(74) 专利代理机构 北京同达信恒知识产权代理有限公司 11291

代理人 石磊

(51) Int.Cl.

A61K 8/9789 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

权利要求书1页 说明书16页 附图1页

(54) 发明名称

蔷薇丛提取物

(57) 摘要

本发明涉及蔷薇丛提取物,其特征在于,所述蔷薇丛是通过将品种Meichibon与Delgramaue杂交而获得的杂种。特别地,本发明涉及用于通过使用所述蔷薇丛提取物来护理角蛋白材料的美容用途和美容方法。

1. 一种蔷薇丛提取物,其特征在於,所述蔷薇丛是通过将品种Meichibon与Delgramaue杂交而获得的杂种。

2. 如权利要求1所述的蔷薇丛提取物,其特征在於,所述蔷薇丛提取物是从所述蔷薇丛的花、开花枝梢和/或叶获得的。

3. 如权利要求1或2所述的蔷薇丛提取物,其特征在於,所述提取物是通过用超临界CO<sub>2</sub>提取整个或部分所述蔷薇丛的醇混合物而获得的。

4. 如前一项权利要求所述的蔷薇丛提取物,其特征在於,所述醇混合物是在小于50°C的温度下在至少一个包含醇溶剂的浴中浸提整个或部分所述蔷薇丛以便获得醇混合物之后获得的。

5. 一种组合物,其包含如权利要求1至4中任一项所述的蔷薇丛提取物。

6. 通过将品种Meichibon与Delgramaue杂交而获得的杂种蔷薇丛的提取物或者包含所述提取物的组合物的用于护理角蛋白材料的美容用途。

7. 如前一项权利要求所述的美容用途,其用于处理和/或防止选自皱纹、细纹、皮肤干皱、皮肤丧失弹性和/或张力和/或密度、皮肤肤色光泽受损、皮肤纸样外观、皮肤松弛、皮肤外观干皱的美容体征。

8. 一种用于护理角蛋白材料的美容方法,其包括至少一个向有此需要的个体施用作为活性剂的至少一种蔷薇丛提取物的步骤,其特征在於,所述蔷薇丛是通过将品种Meichibon与Delgramaue杂交而获得的杂种。

## 蔷薇丛提取物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及致力于护理角蛋白材料(诸如皮肤或皮肤覆盖物),并且特别用于作用于皮肤老化的活性剂的领域。该应用主要涉及美容品领域。

### 背景技术

[0002] 人体皮肤由几个隔层组成,其中三个隔层覆盖整个身体,即表层隔层(即表皮)、真皮和深层隔层(即皮下组织)。

[0003] 皮下组织基本上由一类专门积累和储存脂肪的细胞(脂肪细胞)组成。

[0004] 真皮是结缔组织,由胶原纤维和弹性纤维以及还有糖胺聚糖、蛋白聚糖和成纤维细胞组成。其结构源于胞外基质成分与负责其合成和降解的成纤维细胞之间的排列和相互作用。这种胞外基质主要由弹性蛋白和胶原蛋白组成。胶原蛋白是一种存在于所有结缔组织的胞外介质中的纤维蛋白。在20种确定的胶原蛋白中,胶原蛋白I和胶原蛋白III是真皮的主要组成。它们由成纤维细胞以原胶原形式分泌到胞外基质中,原胶原由形成螺旋结构的三个 $\alpha$ -多肽链组成。

[0005] 真皮-表皮连接部(DEJ)或基底膜由分隔不同来源的细胞(角质形成细胞和成纤维细胞)的胞外基质的小叶组成。这种DEJ的主要成分是胶原蛋白IV、形成二维网络的非纤维状蛋白、和蛋白聚糖(诸如层粘连蛋白、巢蛋白和基底膜聚糖)。最后,角质形成细胞和成纤维细胞分泌的胶原蛋白VII分子形成锚定纤维,其提供表皮和真皮的基底膜之间的内聚力。

[0006] 最后,表皮主要由角质形成细胞组成,但也由其他细胞组成,特别是黑素细胞。这些细胞位于将它们与真皮分开的基底膜中。黑素细胞是特化的树突细胞,其功能是合成黑色素。

[0007] 示意性地,三种类型的表皮细胞(角质形成细胞、黑素细胞和某些常驻淋巴细胞)参与该系统。这些仅存在于皮肤中的细胞在瘢痕形成和再上皮化现象中起着重要作用。

[0008] 因此,再上皮化可以在概念上定义为角质形成细胞的三种功能(迁移、增殖和分化)的结果。

[0009] 皮肤老化是由两个不同的且独立的过程引起的,这些过程涉及内在因素或外在因素。内在老化或时间生物老化对应于与年龄相关的正常的或生理的老化。

[0010] 随着时间的推移并且尤其是在时间顺序老化和/或光致老化的过程中,皮肤经历了许多改变和退化,这在组织水平上反映为表皮、真皮-表皮连接部、真皮、以及还有血液供应和神经支配系统的结构解体,以及各种细胞代谢(诸如涉及屏障功能平衡的那些或涉及黑素生成的那些)的减慢或失调。在细胞水平上,老化反映为主要细胞类型(诸如真皮的成纤维细胞、表皮的角质形成细胞、以及还有黑素细胞)的生理或代谢的损伤。

[0011] 表皮细胞更新减慢以及皱纹或细纹的出现尤其反映了内在老化。在真皮的水平上,诸如胶原蛋白的大分子的生物合成随着年龄而减少,从而改变了真皮的力学特性,由此出现皮肤松弛,这是老化的临床体征之一。

[0012] 外在老化对应于通常由环境引起的老化,并且更具体地对应于由于暴露于阳光下

的光老化。光致皮肤老化,即由暴露在阳光下引起的皮肤老化,也称为光老化或日光皮肤病(helioderma)。

[0013] 光老化在真皮水平上是胶原蛋白纤维退化的结果,其后果尤其是临床损伤,诸如粗大皱纹和形成松弛且粗糙的皮肤。因此,长期暴露于紫外线加速皮肤老化。

[0014] 因此,健康的皮肤能够尤其通过其屏障和抗微生物防御特性以及还有其再上皮化特性来使其自身抵御外部应力。从长远来看,这些应力可能会通过对皮肤屏障特性的压制作用来反映。

[0015] 这些应力也会影响再上皮化特性和损害表皮更新和瘢痕形成的过程,尤其是那些导致皮肤老化体征的过程。

[0016] 从美容的角度来看,通过促进再上皮化,尤其是角质形成细胞的迁移,因此可以防止和/或处理与皮肤老化相关的体征。

[0017] 现有技术

[0018] 已经提出了各种化合物来护理角蛋白材料,尤其是在美容领域。

[0019] 举例来说,可以提及FR 2 890 311,其教导了来自蔷薇属(Rosa)的植物提取物的用于防止或减少微生物对皮肤和/或粘膜的表面的附着的美容用途。

[0020] FR 2 985 423教导了来自蔷薇属某个种的去分化植物细胞的用于皮肤和毛发的美学护理的美容用途。

[0021] Deshayes等人(“A 3D in vitro model of the re-epithelialization phase in the wound-healing process”;Experimental Dermatology;第27卷,第5期,2017)还报告了再上皮化的体外模型,其中,石榴酸、鞣花酸和抗坏血酸被认定为促瘢痕形成活性剂。

## 发明内容

[0022] 然而,对可用于护理角蛋白材料的新型活性剂存在持续需求。特别地,仍然需要天然的且对角蛋白材料有积极作用的新型活性剂。

[0023] 仍然需要可用于增强表皮的再上皮化、更新和瘢痕形成特性的新型活性剂。

[0024] 仍然需要适用于防止和/或处理角蛋白材料的老化体征的新型活性剂。

[0025] 仍然需要能够增强皮肤屏障特性的新型有用的活性剂。

[0026] 本发明的目标是满足这些需要。

[0027] 根据第一主题,本发明涉及蔷薇丛(rosebush)提取物,其特征在于,所述蔷薇丛是通过将品种Meichibon与Delgramaue杂交而获得的杂种。

[0028] 特别地,所述蔷薇丛提取物可从所述蔷薇丛的花、开花枝梢(flowering top)和/或叶获得。

[0029] 特别地,所述蔷薇丛提取物可通过用超临界CO<sub>2</sub>提取整个或部分所述蔷薇丛的醇混合物来获得。

[0030] 特别地,所述蔷薇丛提取物的特征可在于,所述醇混合物是在小于50°C的温度下在至少一个包含醇溶剂的浴中浸提整个或部分所述蔷薇丛以便获得醇混合物之后获得的。

[0031] 根据第二主题,本发明涉及包含如前所定义的蔷薇丛提取物的组合物。

[0032] 根据第三主题,本发明涉及通过将品种Meichibon与Delgramaue杂交而获得的杂种蔷薇丛的提取物或者包含所述提取物的组合物的用于护理角蛋白材料的美容用途。

[0033] 特别地,所述美容用途可用于处理和/或防止选自以下各项的美容体征的目的:皱纹、细纹、皮肤干皱、皮肤丧失弹性和/或张力和/或密度、皮肤肤色光泽受损、皮肤纸样外观、皮肤松弛和皮肤外观干皱。

[0034] 根据第四主题,本发明涉及用于护理角蛋白材料的美容方法,其包括至少一个向有此需要的个体施用作为活性剂的至少一种蔷薇丛提取物的步骤,其特征在于,所述蔷薇丛是通过将品种Meichibon与Delgramaue杂交而获得的杂种。

#### 附图说明

[0035] [图1]表示通过利用超临界CO<sub>2</sub>提取花的浸提物获得蔷薇提取物的通用方案。质量是指示值,可能会发生变化。

#### 具体实施方式

[0036] 令人惊讶的是,发明人在培养的角质形成细胞模型中,认定了来自通过将品种Meichibon与Delgramaue杂交而获得的特定杂种蔷薇丛的提取物的有利特性。

[0037] 品种名Meichibon是指属于蔷薇科(Rosaceae)、蔷薇属(Rosa)的蔷薇丛。它是一种杂种茶蔷薇,商业上也称为Tchaikovski<sup>®</sup>、Tchaikovski<sup>®</sup>Meichibon或Meilland蔷薇丛。

[0038] 品种名Delgramaue是指属于蔷薇科(Rosaceae)、蔷薇属(Rosa)、Floribunda种的蔷薇丛,商业上也称为“rose synactif by Shisheido<sup>®</sup>”(Delbard)或“La Rose du Petit Prince”。

[0039] 此类杂种蔷薇丛可呈现出丰富的白色双叶,所述白色双叶可显示出一些粉红色的尖端,即平均每茎有五朵花,并且还有一种呈现出多种香调的香味,包括(i)葡萄柚和柑橘蔷薇的前调、(ii)杏和荔枝的中调和(iii)绿地基调。平均而言,它的高度可达到约70cm至80cm且宽度可达到约40cm至50cm,枝条的直径在约8mm至10mm之间。

[0040] 特别地,此类杂种蔷薇丛可以通过杂交品种名Delgramaue的“雄性”品种和品种名Meichibon的“雌性”品种而获得。

[0041] 特别地,此类杂种蔷薇丛可通过授粉获得,即,将来自“雄”花并且特别是属于品种名Delgramaue的花的雄蕊的花粉涂抹在“雌”花并且特别是属于品种名Meichibon的花的雌蕊上。

[0042] 这种杂种蔷薇丛可与之前定义的品种Meichibon和Delgramaue尤其区别开来,因为具有以下特征的组合:

[0043] -花瓣数量一般与Meichibon品种不同,因为这种类型的蔷薇丛的花具有更多数量的花瓣,花瓣尺寸也更大,并且香味更浓,如前所述该香味具有特征性葡萄柚香调;

[0044] -花瓣颜色一般与Delgramaue品种不同,因为它们的颜色通常是白色的,而Delgramaue品种的花瓣呈淡紫色,它更有活力并且更能抵抗被称为“蔷薇黑斑病”的疾病。

[0045] 因此,发明人在Deshayes等人(“A 3D in vitro model of the re-epithelialization phase in the wound-healing process”;Experimental Dermatology;第27卷,第5期,2017)描述的体外角质形成细胞培养模型中鉴定了所述杂种蔷薇丛提取物的促迁移和再上皮化的能力。

[0046] 这些促迁移和再上皮化的能力可以有利地用于美容或非美容应用,或用于制备组

合物,尤其是美容组合物,以用于处理和/或防止与迁移或再上皮化缺陷相关的体征。

[0047] 特别地,所述杂种蔷薇丛的超临界CO<sub>2</sub>提取物表明在可模拟人为的均质伤口区域的系统中诱导刺激正常人角质形成细胞的迁移。用提取物获得的结果与用阳性对照(EGF)获得的结果具有相同的幅度。因此,从迁移的最初几个小时,观察到相对于阳性对照的迁移加速了50%。

[0048] 超临界CO<sub>2</sub>提取物通常是指通过使用处于“超临界”状态下(即,在高压水平(通常大于50巴,或甚至大于70巴)下,并且在低温(通常大于30°C并且小于50°C)下)的CO<sub>2</sub>气体的过程获得的提取物。

[0049] 根据一个实施方案,提取是在超临界状态(即,在至少31.1°C的温度下和在至少74.5巴的压力下)的CO<sub>2</sub>气体的存在下进行的。

[0050] 所述超临界CO<sub>2</sub>提取物尤其可以根据W0 2012/085366中描述并在下文详述的方案来获得。

[0051] 通过将品种Meichibon和Delgramaue杂交获得的杂种蔷薇丛的提取物因此可有利地用于护理角蛋白材料,特别是皮肤及其覆盖物,并且最特别是用于处理和/或防止皮肤老化的体征,诸如皱纹、细纹、皮肤干皱、皮肤丧失弹性和/或张力和/或密度、皮肤肤色光泽受损、皮肤纸样外观、皮肤松弛、皮肤外观干皱。

[0052] 术语“角蛋白材料”意在表示皮肤及其覆盖物,尤其是头皮、毛囊和角蛋白纤维,尤其是头发、眉毛、睫毛、胡须和胡髭和阴毛。

[0053] 术语“皮肤”意指身体的皮肤的全部,包括头皮、粘膜、半粘膜和皮肤覆盖物。

[0054] 术语“皮肤覆盖物(skin integument)”意指体毛、睫毛、头发和指甲。更特别地,在本发明中,考虑头发、领口皮肤、颈部和面部的皮肤、睫毛和眉毛。

[0055] 术语“防止”也意指“减少现象发生或再次发生的可能性”。

[0056] 术语“皮肤老化体征”是指由于老化(无论是时间生物老化和/或光致老化)引起的皮肤外观的所有变化,例如皱纹和细纹、皮肤干皱、皮肤缺乏弹性和/或张力、真皮变薄和/或胶原蛋白纤维退化,这导致皮肤出现松弛和皱纹。它还意在指皮肤的所有内部改变,这些改变没有被改变的外观系统地反映,例如皮肤的所有内部退化,并且更特别地弹性蛋白纤维或弹性纤维的退化。

[0057] 提取物、组合物和制备方法

[0058] 根据一个主要实施方式,本发明涉及蔷薇丛提取物,其特征在于,所述蔷薇丛是通过将品种Meichibon与Delgramaue杂交而获得的杂种。

[0059] 根据本发明的蔷薇丛提取物可以从源自整个植物或植物部位(诸如,在体内或体外培养的叶、茎、花、开花枝梢、花瓣、萼片或根)的植物材料获得。

[0060] 术语“体内培养”意指任何标准类型的培养,即在露天或温室中的土壤中,或者可替地在土壤之外。

[0061] 术语“体外培养”意指本领域技术人员已知的能够人工获得植物或植物部位的所有技术。与体内培养的植物相反,施加的选择压力使得获得标准化且全年可用的植物材料成为可能。

[0062] 特别地,所述蔷薇丛提取物可从花、开花枝梢和/或叶获得。

[0063] 根据第二实施方式,本发明涉及美容组合物或药物组合物,并且优选美容组合物,

包含所述蔷薇丛的提取物,其特征在于,所述蔷薇丛是通过将品种Meichibon与Delgramaue杂交获得的杂种。

[0064] 制剂

[0065] 根据本发明的提取物可以配制成任何美容组合物,尤其是用于施加至皮肤、指甲或粘膜(颊部、颧骨、牙龈、生殖器、结缔组织)。根据保留的施用方法,本发明的组合物可以是通常使用的任何呈现形式。

[0066] 根据本发明的组合物包含生理学上可接受的介质。

[0067] 术语“生理学上可接受的介质”意指与角蛋白材料,特别是皮肤相容的介质。根据一个实施方式,根据本发明的提取物可以经由局部途径施用。

[0068] 根据一个实施方式,根据本发明的蔷薇丛提取物可以以相对于组合物总重量包含至少0.0001重量%的组合物存在和/或施用。

[0069] 根据一个实施方式,根据本发明的蔷薇丛提取物可以以相对于组合物总重量包含至少0.001重量%的组合物存在和/或施用。

[0070] 根据一个实施方式,根据本发明的蔷薇丛提取物可以以相对于组合物总重量包含不大于0.1重量%的组合物存在和/或施用。

[0071] 根据一个实施方式,根据本发明的蔷薇丛提取物可以以相对于组合物总重量包含不大于1重量%的组合物存在和/或施用。

[0072] 根据一个实施方式,根据本发明的蔷薇丛提取物可以以相对于组合物总重量包含至少0.0001重量%且不大于1重量%的组合物存在和/或施用。

[0073] 根据一个实施方式,根据本发明的蔷薇丛提取物可以以相对于组合物总重量包含至少0.0001重量%且不大于0.1重量%的组合物存在和/或施用。

[0074] 有利地,根据本发明的提取物可以被配制或溶解在水或水溶性有机溶剂中,或它们的混合物中。

[0075] 适用于本发明的水溶性有机溶剂可选自包含2个至8个原子、 $C_2$ 至 $C_8$ 、优选 $C_3$ 至 $C_6$ 的低级一元醇,包含2个至6个羟基基团、优选3个至5个羟基基团的烃基化合物,以及它们的混合物。

[0076] 在适用于本发明的水溶性有机溶剂中,可以尤其提及的是含有2个至8个碳原子的二醇,诸如乙二醇、丙二醇或1,3-丙二醇、1,3-丁二醇、二丙二醇,甘油,山梨糖醇,及其混合物。优选地,丙二醇或1,3-丙二醇最特别适用于本发明。

[0077] 在低级一元醇中,可以特别提及包括2个至6个碳原子的那些,诸如乙醇、异丙醇、丙醇或丁醇。

[0078] 在优选的实施方式中,水溶性有机溶剂是乙醇。

[0079] 水溶性有机溶剂可构成含有它的组合物的20重量%至100重量%,优选30重量%至90重量%,优选40重量%至80重量%,并且更优选含有它的组合物的50重量%至70重量%。

[0080] 适用于本发明的水可以是泉水和/或矿泉水,尤其是选自Vittel水、来自Vichy盆地的水和La Roche Posay水。适用于本发明的水也可以是花露水,诸如蔷薇水。

[0081] 水可以构成含有它的组合物的20重量%至100重量%,优选30重量%至90重量%,优选40重量%至80重量%,并且更优选含有它的组合物的50重量%至70重量%。有利地,水

构成含有它的组合物的至多50重量%。

[0082] 对于局部施用至角蛋白材料、尤其是皮肤或其覆盖物，组合物可以尤其呈水性溶液或油性溶液的形式、或洗液或精华液类型的分散体的形式、乳液类型的液体或半液体稠度的乳液的形式(通过分散脂肪相于水相中(O/W)或相反地(W/O)而获得)、或者软稠的悬浮液或乳液的形式、水性凝胶或无水凝胶或乳膏类型的形式、或还有微胶囊或微粒的形式、或离子和/或非离子类型的囊泡分散体的形式。这些组合物根据通常的方法制备。

[0083] 这些组合物可以构成用于面部、手部、足部、主要的解剖学褶皱、或身体的清洁霜、保护霜、治疗霜或护理霜(例如日霜、晚霜、化妆霜、卸妆霜、粉底霜或防晒霜)、粉底液、化妆组合物诸如卸妆乳、保护或护理身体乳、防晒乳、护肤洗液、凝胶或泡沫，例如清洁洗液、防晒洗液、人造美黑洗液、沐浴组合物、包含杀细菌剂的除臭剂组合物、须后凝胶或洗液、或脱毛膏。这些组合物还可以由构成皂或清洁棒的固体制剂组成，或者可以以还包含加压推进剂的气雾剂组合物的形式包装。

[0084] 用于化妆角蛋白材料诸如睫毛或眉毛的组合物可特别选自：睫毛膏、眼线膏、唇膏、粉底液或粉剂。

[0085] 根据一个实施方式，根据本发明的组合物可包含：

[0086] -至少一种油，诸如挥发性油，尤其是挥发性烃基油；和/或

[0087] -至少一种脂肪物质，诸如在25℃下为固体的脂肪物质。

[0088] 根据本发明的组合物中各种成分的量是所考虑的领域中常规使用的那些。

[0089] 当组合物是乳液时，相对于组合物的总重量，脂肪相的比例范围可以是5重量%至80重量%、优选5重量%至50重量%。在乳液形式的组合物中使用的油、蜡、乳化剂和助乳化剂选自化妆品领域中常用的那些。相对于组合物的总重量，乳化剂和助乳化剂可以以0.3重量%至30重量%、优选0.5重量%至20重量%的比例范围存在于组合物中。

[0090] 当组合物是油性溶液或油性凝胶时，脂肪相可以占组合物总重量的大于90%。

[0091] 以已知的方式，本发明的美容组合物还可含有化妆品领域中常用的佐剂，诸如亲水性或亲脂性胶凝剂、亲水性或亲脂性添加剂、防腐剂、抗氧化剂、溶剂、香料、填充剂、屏蔽剂、气味吸收剂和染料。这些各种佐剂的量为化妆品领域中常用的那些，例如为组合物总重量的0.01%至10%。根据它们的性质，这些佐剂可以被引入脂肪相、水相和/或脂质小球中。

[0092] 作为可用于本发明中的油或蜡，可提及矿物油(液体凡士林)、植物油(乳木果油的液体馏分、向日葵油)、动物油(全氢鲨烯)、合成油(鸭子尾脂腺油)、硅油或蜡(环甲硅油)和氟油(全氟聚醚)、蜂蜡、巴西棕榈蜡或固体石蜡。脂肪醇和脂肪酸(硬脂酸)可以添加到这些油中。

[0093] 作为可用于本发明中的乳化剂，可提及例如硬脂酸甘油酯、聚山梨醇酯60、和由Gattefosse公司以名称**Tefose®** 63出售的PEG-6/PEG-32/硬脂酸乙二醇酯混合物。

[0094] 作为可用于本发明中的溶剂，可提及低级醇，尤其是乙醇、异丙醇和丙二醇。

[0095] 作为可用于本发明中的亲水性胶凝剂，可提及羧基乙烯基聚合物(卡波姆)、丙烯酸共聚物(诸如丙烯酸酯/丙烯酸烷基酯共聚物)、聚丙烯酰胺、多糖(诸如羟丙基纤维素)、天然树胶(优选黄原胶)、和粘土，并且作为亲脂性胶凝剂，可以提及改性粘土(诸如膨润土)、脂肪酸的金属盐(例如硬脂酸铝)、以及疏水性二氧化硅、乙基纤维素和聚乙烯。

[0096] 制备方法

[0097] 通过将品种Meichibon与Delgramaue杂交获得的根据本发明的杂种蔷薇丛提取物可以通过任何已知的方式获得。

[0098] 例如,根据本发明的提取物可以通过用源自石油化学的非极性挥发性溶剂(诸如己烷、异己烷、环己烷、苯、石油醚、丙烷或丁烷)的提取而获得。然后使来自植物的水沉降,并在真空下浓缩含有香料的溶剂以产生提取的香水精华。根据本发明的提取物也可以通过蒸汽蒸馏或通过水蒸馏获得。

[0099] 所述提取物可以是通过在至少一个包含醇溶剂的浴中浸提整个或部分所述蔷薇丛而获得的醇混合物。

[0100] 用超临界CO<sub>2</sub>提取的一般过程是已知的。在超临界状态中,即在超过74巴(特别是超过74.4巴)和超过31°C(特别是超过31.1°C)下,CO<sub>2</sub>具有非常特殊的特性并且可以用作天然提取溶剂。所获得的流体的特征在于高扩散性(达到气体扩散性的程度),这使其具有良好的扩散能力,以及特征在于高密度,这赋予高的运输和提取能力。

[0101] 在优选的方式中,根据本发明的蔷薇丛提取物是通过整个或部分所述蔷薇丛的超临界CO<sub>2</sub>提取过程、尤其是根据WO 2012/085366(其内容通过引用并入本说明书中)中描述的变体中的任一种而获得的。

[0102] 根据该优选的实施方式,所述蔷薇丛提取物可因此通过用超临界CO<sub>2</sub>提取整个或部分所述蔷薇丛的醇混合物来获得。所述醇混合物还可通过在至少一个包含醇溶剂的浴中浸提整个或部分所述蔷薇丛来获得。

[0103] 根据本发明的使用超临界CO<sub>2</sub>的提取步骤可以以静态模式或动态模式进行。

[0104] 根据本发明,CO<sub>2</sub>优选在130巴和200巴之间的压力和35°C和55°C之间的温度下、甚至更优选在150巴和45°C下,以逆流模式使用,并且特别适用于获得新鲜的花和/或叶的提取物,该提取物清澈、透明并且稳定,大部分不含糖、着色物质和水,并且具有至少75%的醇滴度。

[0105] 有利地,根据本发明的方法还包括这样的步骤,其中将用超临界CO<sub>2</sub>提取后获得的提取物在真空下在低于60°C的温度温和加热下按所获得的进行浓缩,或在支撑物上按所获得的进行浓缩,该支撑物如天然油、乳木果油、天然甘油、或天然芳香分子(诸如天然乙酸苜酯、天然香叶醇、或天然橙花叔醇)。

[0106] 作为根据本发明的醇溶剂的实例,使用选自甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、丁醇、异丁醇、戊醇和异戊醇的天然醇,优选乙醇,该天然醇具有较低的沸点(甲醇除外)并且尤其比甲醇毒性小得多。醇溶剂可以是乙醇溶剂。

[0107] 最特别地,在低于50°C的温度下,在至少一个包含醇溶剂的浴中,浸提花、开花枝梢和/或叶后可以获得所述醇混合物,以获得醇混合物或水-醇混合物,或甚至是芳香的醇混合物或水-醇混合物。

[0108] 根据本发明,花、开花枝梢和/或叶优选在室温,即15°C至35°C的温度下,在醇溶剂中浸提。

[0109] 因此,醇混合物可通过在至少一个包含醇溶剂的浴中浸提整个或部分所述蔷薇丛而获得。

[0110] 根据本发明的蔷薇丛提取物可以尤其包含挥发性化合物,并且特别是至少一种选自以下的化合物:顺式-3-己烯醇、反式-2-己烯醇、C<sub>6</sub>醇、二乙氧基乙醇、甲基庚烯酮、醋精

或相关化合物、顺式-3-己烯基乙酸酯、乙酸己酯、苯乙醛、苜醇、linanol、苯基乙醇、二醋精或相关化合物、乙酸苜酯、琥珀酸二乙酯、萜品烯-4-醇、橙花醇、香茅醇、香叶醇、香叶醛、顺式茶螺烷、 $\delta$ -榄香烯、乙酸香茅酯、乙酸香叶酯、 $\alpha$ -古巴烯、 $\beta$ -榄香烯、香豆素、羟基依杜兰或异构体、 $\beta$ -石竹烯、dihydro- $\beta$ -ionin、二氢- $\beta$ -紫罗兰醇、 $\alpha$ -jumulene、 $\gamma$ -依兰油烯、大根香叶烯D、 $\alpha$ -杜松烯、 $\beta$ -红没药烯、 $\gamma$ -杜松烯、 $\gamma$ -桉叶油醇、 $\beta$ -桉叶油醇、 $\alpha$ -杜松醇、4-氧代-二氢- $\beta$ -紫罗兰醇、苯甲酸苜酯、肉豆蔻酸乙酯、 $C_{19}$ 烯炔、 $C_{19}$ 烷炔、棕榈酸、棕榈酸乙酯、 $C_{20}$ 烷炔、 $C_{21}$ 烷炔、亚油酸、亚麻酸、亚油酸乙酯、亚麻酸乙酯、硬脂酸乙酯、二十三烯、二十三烷、二氢- $\beta$ -紫罗兰醇酯。

[0111] 特别地，根据本发明的蔷薇丛提取物可尤其包含选自以下的多种化合物：顺式-3-己烯醇、反式-2-己烯醇、 $C_6$ 醇、二乙氧基乙醇、甲基庚烯酮、醋精或相关化合物、顺式-3-己烯基乙酸酯、乙酸己酯、苯乙醛、苜醇、linanol、苯基乙醇、二醋精或相关化合物、乙酸苜酯、琥珀酸二乙酯、萜品烯-4-醇、橙花醇、香茅醇、香叶醇、香叶醛、顺式茶螺烷、 $\delta$ -榄香烯、乙酸香茅酯、乙酸香叶酯、 $\alpha$ -古巴烯、 $\beta$ -榄香烯、香豆素、羟基依杜兰或异构体、 $\beta$ -石竹烯、dihydro- $\beta$ -ionin、二氢- $\beta$ -紫罗兰醇、 $\alpha$ -jumulene、 $\gamma$ -依兰油烯、大根香叶烯D、 $\alpha$ -杜松烯、 $\beta$ -红没药烯、 $\gamma$ -杜松烯、 $\gamma$ -桉叶油醇、 $\beta$ -桉叶油醇、 $\alpha$ -杜松醇、4-氧代-二氢- $\beta$ -紫罗兰醇、苯甲酸苜酯、肉豆蔻酸乙酯、 $C_{19}$ 烯炔、 $C_{19}$ 烷炔、棕榈酸、棕榈酸乙酯、 $C_{20}$ 烷炔、 $C_{21}$ 烷炔、亚油酸、亚麻酸、亚油酸乙酯、亚麻酸乙酯、硬脂酸乙酯、二十三烯、二十三烷、二氢- $\beta$ -紫罗兰醇酯。

[0112] 特别是通过用超临界 $CO_2$ 提取获得的根据本发明的蔷薇丛提取物可例如包含至少一种选自以下的化合物：香叶醇、香叶醛、橙花醇和香茅醇。

[0113] 根据一个实施方式，根据本发明的蔷薇丛提取物还可包含至少一种选自以下的化合物：顺式茶螺烷或反式茶螺烷、二氢- $\beta$ -紫罗酮、二氢- $\beta$ -紫罗兰醇、4-氧代二氢 $\beta$ 紫罗兰醇。

[0114] 在浸提过程中，将花、开花枝梢和/或叶在醇溶剂中浸泡并可轻轻旋流。

[0115] 有利地，浸提是在闭合回路中使用溶剂循环进行的，即溶剂在花、开花枝梢和/或叶上循环，以便在提取器中产生运动，特别是在不破坏花瓣的情况下产生运动，并且以便避免花瓣周围溶剂的饱和区域。因此，旋流提供了较低饱和的并转而将进行提取的溶剂。可替换地，根据待处理的花和/或叶的数量，可以在几个伴随的或连续的浴中进行浸提。

[0116] 例如，可以准备单浴液，然后使用新鲜的提取溶剂冲洗具有相同的花和/或叶的几个浴，或者甚至冲洗几轮同一个浴中的花和/或叶（由于乙醇的低饱和度），最终的花-叶/醇溶剂的重量/重量的比为1:1至1:10，优选为1:1至1:3。

[0117] 例如，有利地，可以在同一个醇浴中进行几次花和/或叶的重新运行以使其饱和，例如至多五次重新运行，这使得可以浓缩初级醇提取物。当用于获得所述提取物的方法涉及使用超临界 $CO_2$ 的提取步骤时，这证明在要运输和处理的体积方面更经济。

[0118] 接下来，根据该方法，一般将花、开花枝梢和/或叶沥干，避免过度破碎，并将由此获得的醇混合物过滤以收集适合在约 $4^{\circ}C$ 至 $10^{\circ}C$ 的温度下保持冷藏一天到几个月的含醇的植物浸提物。

[0119] 因此，用于获得蔷薇丛提取物的方法可以包括以下步骤：

[0120] a) 在小于 $50^{\circ}C$ 的温度下，在至少一个包含醇溶剂、特别是乙醇溶剂的浴中，浸提整

个或部分的通过将品种Meichibon与Delgramaue杂交而获得的杂种蔷薇丛,以便获得醇混合物;

[0121] b) 任选地过滤所述醇混合物以便收集含醇的植物浸提物;和

[0122] c) 用超临界CO<sub>2</sub>对所述醇混合物或所述含醇的植物浸提物进行提取,以便获得所述提取物。

[0123] 一种用于获得蔷薇丛提取物的方法可包括以下步骤:

[0124] a) 采摘通过将品种Meichibon与Delgramaue杂交而获得的杂种蔷薇丛的花、开花枝梢和/或叶;

[0125] b) 在小于50°C的温度下,在至少一个包含醇溶剂、特别是乙醇溶剂的浴中,浸提步骤a)中提供的花、开花枝梢和/或叶,以便获得醇混合物;

[0126] c) 任选地过滤所述醇混合物以便收集含醇的植物浸提物;和

[0127] d) 用超临界CO<sub>2</sub>对所述醇混合物或所述含醇的植物浸提物进行提取,以便获得所述提取物。

[0128] 美容或治疗适应症

[0129] 通过将品种Meichibon与Delgramaue杂交而获得的并且根据本发明的杂种蔷薇丛的提取物促进和增强瘢痕形成和再上皮化现象。

[0130] 因此,根据本发明的提取物可以尤其通过增强再上皮化现象来增加皮肤屏障的抗性。

[0131] 在体外再上皮化模型上收集的实验数据表明,所述提取物是一种用于改善再上皮化和迁移现象、尤其是用于减少或甚至延迟或防止受损的表皮细胞的积聚并还改善表皮再生的有效活性剂。

[0132] 所有这些效果使发明人能够限定一种新型活性组合物,其特性证明对于在皮肤或毛囊中护理角蛋白材料、尤其是关于与再上皮化相关的皮肤病症(尤其是瘢痕形成失调)的角蛋白材料、或涉及再上皮化过程的年龄相关缺陷的角蛋白材料,是特别有利且显著的。

[0133] 再上皮化过程的缺陷可能由皮肤的时间生物老化或光致老化引起或加重。

[0134] 因此,根据其主题之一,本发明涉及一种通过将品种Meichibon与Delgramaue杂交而获得的杂种蔷薇丛的提取物或包含所述提取物的组合物的用于护理角蛋白材料的美容用途。

[0135] 根据特定的实施方式,所考虑的体征是那些可能与老化、尤其是与皮肤老化有关的体征。

[0136] 特别地,本发明所针对的皮肤老化体征涉及由于老化(无论是时间顺序老化和/或光致老化)引起的皮肤外观的所有变化,例如表皮变薄、和/或表皮失去紧致度、弹性、密度和/或张力、和/或皱纹和细纹形成。

[0137] 因此,所述提取物可以在用于处理和/或防止选自以下的美容体征的美容用途的背景下被实施:皱纹、细纹、皮肤干皱、皮肤丧失弹性和/或张力和/或密度、皮肤肤色光泽受损、皮肤纸样外观、皮肤松弛、皮肤外观干皱。

[0138] 根据另一个主题,本发明涉及用于护理角蛋白材料的美容方法,其包括至少一个向有此需要的个体施用作为活性剂的至少一种蔷薇丛提取物的步骤,其特征在于,所述蔷薇丛是通过将品种Meichibon与Delgramaue杂交而获得的杂种。

[0139] 根据其又一个主题,本发明涉及包含所述提取物的药物组合物或皮肤病学组合物,其用于。

[0140] 可替代地并且根据另一主题,本发明涉及所述提取物用于制备用于预防和/或治疗再上皮化失调、尤其瘢痕形成的组合物的用途。

[0141] 根据优选的实施方式,根据本发明的提取物可以经由局部途径施用。

[0142] 实施例

[0143] 实施例1:

[0144] 白蔷薇的超临界CO<sub>2</sub>提取物的生产

[0145] 杂交的蔷薇品种是通过将以下两个品种受控杂交而获得的:母本品种(Tchaikovsky®Meichibon)和父本品种(La Rose du Petit Prince/Rose Synactif, Shiseido®Delgramaue)。

[0146] 母系也被称为其植物名称:Meichibon。父系也被称为其植物名称:Delgramau。

[0147] 经实施以用于获得“超临界CO<sub>2</sub>”提取物的方案是专利申请W0 2012/085366中所述的方案。

[0148] 简而言之,该方案包括从根据本发明的新鲜的和/或略微枯萎的蔷薇的花、开花枝梢和/或叶中获取提取物,其包括以下步骤,其中:

[0149] a) 采摘蔷薇的花、开花枝梢和/或叶;

[0150] b) 在小于50°C的温度下、例如在室温下,在至少一个包含醇溶剂的浴中,将所述新鲜采摘的花、开花枝梢和/或叶浸提,以便获得醇混合物(在这种情况下为乙醇混合物);

[0151] c) 过滤所述醇混合物,以便收集含醇的植物浸提物;和

[0152] d) 在45°C下和在150巴的压力下,用超临界CO<sub>2</sub>对含醇的植物浸提物进行提取(图1中的“CO<sub>2</sub>sc提取”),以便获得所述提取物;和

[0153] e) 将所述提取物在中度真空(100毫巴至500毫巴)下,在不超过60°C的温度下浓缩。

[0154] 实施例2:

[0155] 对角质形成细胞进行的迁移和再上皮化测试

[0156] A. 材料和方法

[0157] A1. 培养和处理角质形成细胞

[0158] 将角质形成细胞涂铺于96孔板内的培养基中,然后进行迁移分析(参考Platypus Oris™Collagen I Coated Plate)。在该板中,将孔用胶原蛋白溶液饱和,并在每个孔的中心放置一个覆盖物,防止细胞在该区域中粘附,从而形成人为伤口(迁移区域)。在细胞粘附后,丢弃覆盖物并用钙黄绿素-AM标记细胞。孵育30分钟后,拍摄图像(T0),然后将培养基更换为含有或不含(对照)测试提取物或参考物(EGF)的测定培养基。孵育细胞并在14小时(T14)、18小时(T18)和24小时(T24)时以动力学方式进行图像分析。在T14时间拍摄图像之前,将细胞再次用钙黄绿素-AM标记并孵育30分钟。所有实验条件均在n=3中进行。

[0159] A2. 迁移分析

[0160] 在孵育0小时、14小时、18小时和24小时后,使用高分辨率成像系统INCell Analyzer™2200自动显微镜(GE Healthcare)(x4透镜)监测细胞的迁移区域,并且用软件Image J分析人为伤口的表面积。在T0时和在孵育14小时、18小时和24小时后测量人为伤口

的表面积(没有细胞的中心区域)。为了监测和量化伤口的覆盖,将孵育14小时、18小时和24小时后的伤口测量值与T0时测量的初始表面积相关联。将化合物对迁移的影响与未处理的对照进行比较。结果示于下表1至表3中。

[0161] B. 结果

[0162] 在对照条件下,正常人表皮角质形成细胞(NHEK)的迁移是中等的,孵育14小时后,伤口表面积的平均覆盖度为41%。在接下来的几个小时内,NHEK的迁移增加,在孵育24小时后达到55%的平均覆盖度。

[0163] 在本研究的实验条件下,根据本发明的蔷薇的超临界CO<sub>2</sub>提取物(CO<sub>2</sub>sc提取物)在可以模拟均质的且人为的伤口区域的系统中诱导刺激正常人角质形成细胞的迁移。令人惊讶的是,用提取物获得的结果与用阳性对照(EGF)获得的结果具有相同的幅度。在迁移的最初几个小时内观察到与阳性对照相比迁移加速50%。

[0164] [表1]

处理	T0	T14		
	初始表面积 (mm <sup>2</sup> )	迁移区域 (覆盖%)	均值(%)	% 对照
对照	3.41	38	41	100
	3.16	41		
	3.15	46		
EGF (10 ng/ml)	3.17	63	64	155(***)
	3.22	66		
	3.07	63		
提取物 0.00033%	3.06	63	64	154(**)
	3.01	67		
	2.98	62		
提取物 0.001%	3.22	62	64	156(**)
	2.81	68		
	2.99	63		
提取物 0.003%	2.91	63	59	143(**)
	3.11	57		
	2.87	57		

[0165] [表1]

[0166] 随时间的变化(T0,T14),提取物对角质形成细胞迁移的影响

[0167] [表2]

[0168]	处理	T0	T18		
		初始表面积 (mm <sup>2</sup> )	迁移区域 (覆盖%)	均值 (%)	% 对照
[0169]	对照	3.41	44	47	100
		3.16	47		
		3.15	51		
	EGF (10 ng/ml)	3.17	70	72	152(***)
		3.22	73		
		3.07	72		
	提取物 0.00033%	3.06	68	71	149(***)
		3.01	74		
		2.98	69		
	提取物 0.001%	3.22	70	72	152(***)
		2.81	75		
		2.99	70		
	提取物 0.003%	2.91	71	66	140(**)
		3.11	65		
		2.87	63		

[0170] 随时间的变化 (T0, T18), 提取物对角质形成细胞迁移的影响 [表3]

处理	T0	T24		
	初始表面积 (mm <sup>2</sup> )	迁移区域 (覆盖%)	均值 (%)	% 对照
[0171] 对照	3.41	53	55	100
	3.16	54		
	3.15	58		
EGF (10 ng/ml)	3.17	83	85	154(***)
	3.22	85		
	3.07	87		
[0172] 提取物 0.00033%	3.06	80	84	152(***)
	3.01	89		
	2.98	82		
[0172] 提取物 0.001%	3.22	72	81	148(***)
	2.81	89		
	2.99	83		
[0172] 提取物 0.003%	2.91	82	79	144(***)
	3.11	79		
	2.87	77		

[0173] 随时间的变化 (T0, T24), 提取物对角质形成细胞迁移的影响

[0174] 对于上表1至表3, 统计学显著性阈值是:

[0175] \*: 0.01至0.05。显著

[0176] \*\*: 0.001至0.01。非常显著

[0177] \*\*\*: <0.001。极其显著

[0178] 实施例3:

[0179] 制备具有以下组成的抗皱乳液:

	油相	9%
	表面活性剂	2%
	Meichibon 与 Delgramaue 杂交的蔷薇的 CO <sub>2</sub> 提取物	0.001%
[0180]	水相	%
	聚合物	40%
	防腐剂	0.50%
	醇	3%
	水	适量

[0181] 所示的百分比值对应于相对于组合物总重量的按重量计的质量百分比。

[0182] 实施例4:

[0183] 用第二杂种蔷薇丛提取物进行的比较性研究

[0184] 在本研究中,将根据本发明的通过超临界CO<sub>2</sub>提取获得的杂种蔷薇丛Meichibon x Delgramaue的提取物与另一杂种蔷薇丛Rosa x Centifolia的丙二醇/水提取物进行比较。

[0185] A. 材料和方法

[0186] A1. 测试的提取物

[0187] 按照已在实施例1中详细说明确来获得超临界CO<sub>2</sub>提取物。

[0188] 在整个本实施例中使用的百叶蔷薇花提取物(Rosa Centifolia Flower Extract)的丙二醇/水提取物(INCI:丙二醇(和)水(和)百叶蔷薇花提取物)由GATTEFOSSE SAS(36,chemin de Genas-BP 603-F-69804Saint-Priest Cedex-法国)商品化。其特征如下:

[0189] [表4]

[0190]	颜色 (Gardner标度)	6.0至9.0
	在20°C下的密度 (D20/4)	1.030至1.050
	在20°C下的折射指数	1.383至1.396
	pH (纯产品)	4.5至6.0
	干提取物	0.2g/100g至1.5g/100g
	重金属 (Pb)	<20ppm
	砷	<1ppm
	总需氧细菌	<100/g

[0191] A2. 其他试剂

[0192] 所测试的角质形成细胞是在37°C、5%CO<sub>2</sub>下培养的NHEK细胞(Bioalternatives K593;第三代)。细胞培养基是补充有0.25ng/mL的表皮生长因子(EGF)、25μg/mL的垂体提取物(EP)和25μg/mL的庆大霉素的角质形成细胞-SFM培养基。试验培养基与以上相同,但不含EGF和EP。

[0193] A3. 迁移分析

[0194] 方案如实施例1中所限定。

[0195] 恢复百分比(%)定义为: $100 - [(伤口恢复) / (T0时的伤口表面积) * 100]$ 。组间比较是通过双边学生t检验(未配对)实现的。高于0.05的p值被认为在统计学上不相关。等于或低于0.05的p值被认为在统计学上相关并标记为(\*)。等于或低于0.01的p值被认为在统计学上非常相关并标记为(\*\*)。等于或低于0.001的p值被认为在统计学上极其相关并标记为(\*\*\*)。

[0196] A4. 细胞毒性的初步测试

[0197] 测试的细胞对应于孵育24小时的试验培养基中的NHEK细胞。在MTT测定(四唑盐)和显微镜下的形态学研究上对细胞进行评价。

[0198] B. 结果

[0199] 在对照条件下,正常人表皮角质形成细胞(NHEK)的迁移是中等的,孵育14小时后伤口表面积的平均覆盖度为30%。在接下来的几个小时内,NHEK的迁移增加,在孵育24小时后达到37%的平均覆盖度。10ng/mL的EGF显著刺激NHEK的迁移,并且在孵育14小时、18小时和24小时后观察到这种效果(与未处理的样品相比,分别为221%、223%、208%)。该结果符合预期并验证了研究。

[0200] 然后,以0.01%和0.03%测试(根据本发明的)杂种蔷薇丛Meichibon xDelgramaue的提取物。发现当与对照条件相比时,孵育14小时后,该提取物显著地并且以浓度依赖性方式刺激角质形成细胞的迁移,分别为141%和160%。发现在那些条件下,对于所有孵育条件(14小时、18小时和24小时),刺激效果的幅度相似。

[0201] 详细结果提供于下表5(对应于14小时孵育)中。

[0202] 相比之下,以0.366%和1.1%测试杂种蔷薇丛Rosa x Centifolia的丙二醇/水提取物。与对照条件相比,发现孵育14小时后,该提取物显著地并以浓度依赖性方式抑制角质形成细胞的迁移(分别为对照条件的50%和24%)。还发现,在那些条件下,对于所有孵育条件(14小时、18小时和24小时),抑制效果的幅度相似。

[0203] 因此,发现根据本发明的杂种蔷薇提取物对角质形成细胞的迁移具有体外刺激效果,而另一种不属于本发明的杂种蔷薇提取物具有抑制效果。

[0204] [表5]

	浓度	T0时的伤口表面积 (mm <sup>2</sup> )	14h 后的伤口表面积 (mm <sup>2</sup> )	迁移均值%	对照的%	P 值
对照	-	3.32 / 3.37 / 3.41	2.32 / 2.41 / 2.36	29.8	<b>100</b>	-
[0205] EGF	10 ng/ml	3.18 / 3.18 / 3.31	1.07 / 1.08 / 1.13	66.1	<b>221</b>	***
(I)	0.01%	3.14 / 3.30 / 3.28	1.86 / 1.85 / 1.93	42	<b>141</b>	***
(I)	0.03%	3.11 / 3.17 / 3.36	1.42 / 1.57 / 2.08	47.6	<b>160</b>	*
Rosa	0.366%	3.29 / 3.10 / 3.28	2.85 / 2.54 / 2.82	15.0	<b>50</b>	***
Rosa	1.1%	3.36 / 3.17 / 3.12	3.08 / 2.93 / 2.93	7.3	<b>24</b>	***

[0206] 标注为(I)的提取物对应于根据本发明的杂种蔷薇丛Meichibon xDelgramaue的

提取物。

[0207] 标注为“Rosa”的提取物对应于杂种蔷薇丛Rosa x Centifolia的丙二醇/水提取物。

[0208] 伤口表面积值各自被计算为三个图像的均值。

[0209] 所示的百分比值对应于相对于组合物总重量的按重量计的质量百分比。

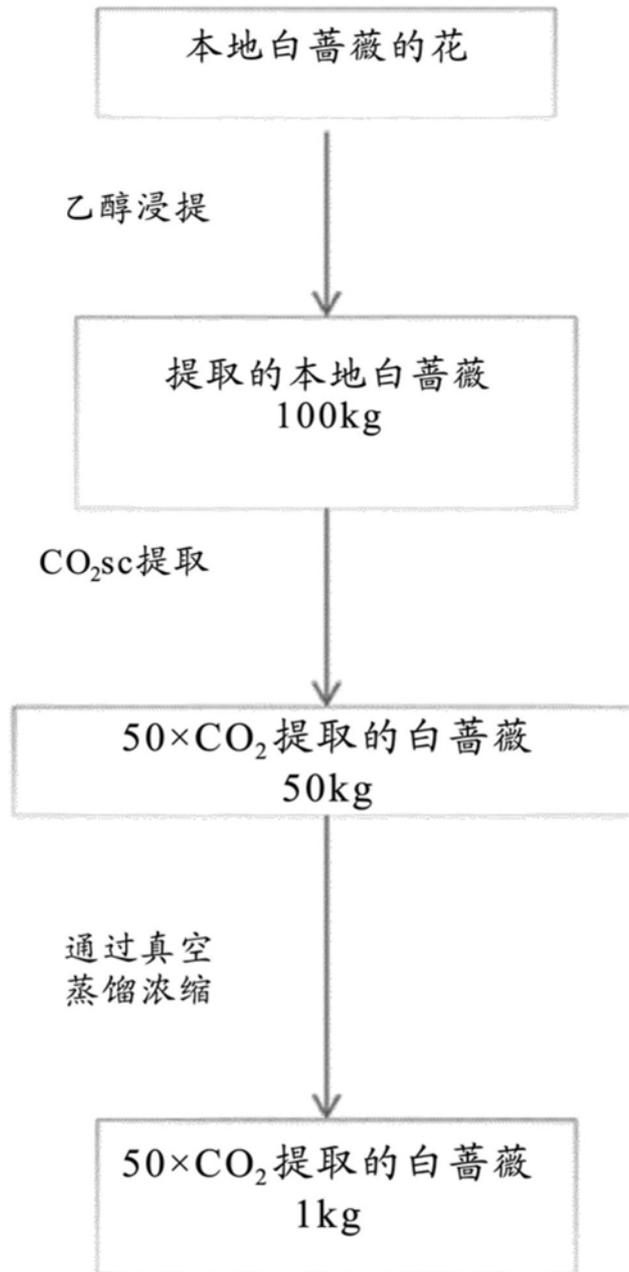


图1