(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111246821 A
(43)申请公布日 2020.06.05

(21)申请号 201880068117.X

(22)申请日 2018.08.21

(30)优先权数据
15/682,388 2017.08.21 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.04.17

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/047390 2018.08.21

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/040532 EN 2019.02.28

(71)申请人 美国绿阳生物技术及医药公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 王继武

(74)专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限责任公司 11287
代理人 林斯凯

(51)Int.Cl.
A61C 17/06(2006.01)
A61K 49/00(2006.01)
A61K 8/64(2006.01)
A61K 8/66(2006.01)

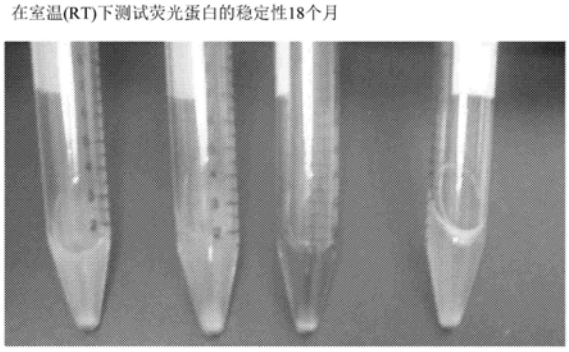
权利要求书2页 说明书50页
序列表11页 附图7页

(54)发明名称

光吸收组合物和使用方法

(57)摘要

本发明涉及包括天然存在的光吸收分子的方法和组合物,其用于预防来自光暴露的损伤。本发明的特定实施例包含来自文昌鱼属文昌鱼的荧光蛋白。



CN 111246821 A

1.一种在有需要的个体中保护皮肤免受光损伤的方法,其包括经局部投与配制物,所述配制物包括皮肤病学可接受的载剂或媒剂和包括以下从N端开始的序列的功能性文昌鱼属光吸收蛋白质多肽:

Xaa1-Xaa2-Xaa3-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Xaa11-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Xaa22-Xaa23-Xaa24-Xaa25-Xaa26-Xaa27-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31-Xaa32-Xaa33-Xaa34-Xaa35-Xaa36-Xaa37-Xaa38-Xaa39-Xaa40-Xaa41-Xaa42-Xaa43-Xaa44-Glu45-Xaa46-Xaa47-Xaa48-Xaa49-Xaa50-Xaa51-Xaa52-Xaa53-Xaa54-Xaa55-Xaa56-Xaa57-Xaa58-Xaa59-Xaa60-Trp61-Xaa62-Xaa63-Xaa64-Pro65-Xaa66-Xaa67-Gly68-Tyr69-Gly70-Phe71-His72-Xaa73-Xaa74-Xaa75-Xaa76-Xaa77-Xaa78-Xaa79-Xaa80-Xaa81-Xaa82-Xaa83-Xaa84-Xaa85-Xaa86-Xaa87-Xaa88-Xaa89-Xaa90-Xaa91-Xaa92-Xaa93-Xaa94-Xaa95-Xaa96-Xaa97-Xaa98-Xaa99-Xaa100-Xaa101-Xaa102-Xaa103-Xaa104-Xaa105-Xaa106-Xaa107-Xaa108-Xaa109-Xaa110-Xaa111-Tyr112-Xaa113-Xaa114-Xaa115-Xaa116-Xaa117-Xaa118-Xaa119-Xaa120-Xaa121-Xaa122-Xaa123-Xaa124-Xaa125-Xaa126-Xaa127-Xaa128-Xaa129-Xaa130-Xaa131-Xaa132-Xaa133-Xaa134-Xaa135-Xaa136-Xaa137-Xaa138-Xaa139-Xaa140-Xaa141-Xaa142-Xaa143-Xaa144-Xaa145-Xaa146-Xaa147-Xaa148-Xaa149-Xaa150-Xaa151-Xaa152-Xaa153-Xaa154-Xaa155-Xaa156-Xaa157-Xaa158-Xaa159-Xaa160-Xaa161-Xaa162-Xaa163-Xaa164-Xaa165-Xaa166-Trp167-Xaa168-Tyr169-Xaa170-Xaa171-Xaa172-Xaa173-Xaa174-Xaa175-Xaa176-Xaa177-Xaa178-Xaa179-Xaa180-Xaa181-Xaa182-Xaa183-Xaa184-Xaa185-Xaa186-Xaa187-Xaa188-Xaa189-Xaa190-Xaa191-Xaa192-Xaa193-Xaa194-Xaa195-Xaa196-Xaa197-Xaa198-Xaa199-Xaa200-Xaa201-Xaa202-Xaa203-Xaa204-Arg205-Xaa206-Xaa207-Xaa208-Xaa209-Xaa210-Xaa211-Xaa212-Xaa213-Xaa214-Xaa215-Xaa216-Xaa217-Xaa218-Xaa219-Glu220-Xaa221-Xaa222-Xaa223-Xaa224-Xaa225(SEQ ID NO:15)。

2.一种在有需要的个体中保护皮肤免受光损伤的方法,其包括经局部投与配制物,所述配制物包括皮肤病学可接受的载剂或媒剂和由以下从N端开始的序列指定的功能性文昌鱼属光吸收蛋白质多肽:

Xaa Xaa Xaa

3.一种在有需要的个体中保护皮肤免受光损伤的方法,其包括经局部投与配制物,所述配制物包括皮肤病学可接受的载剂或媒剂和由以下从N端开始的序列指定的功能性文昌鱼属光吸收蛋白质多肽:

Xaa Xaa Xaa

光吸收组合物和使用方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2017年8月21日提交的USSN 15/682,388的权利,USSN 15/682,388为2015年12月7日提交的USSN 14/961,678的部分继续申请,USSN 14/961,678为2011年8月9日提交的USSN 13/206,420,现在为美国专利第9,205,284号(其要求2010年8月9日提交的美国临时申请第61/371,741号的优先权)的部分继续申请,这些先前申请中的每一个的内容以全文引用的方式并入。

[0003] 序列表

[0004] 本申请含有序列表,所述序列表以ASCII格式以电子方式提交,并且特此以全文引用的方式并入。在2017年2月8日创建的所述ASCII副本被命名为SL_F6035-00044.txt并且大小为22KB。

技术领域

[0005] 本发明涉及关于使用天然存在的光能吸收生物试剂用于皮肤学和药妆品应用的新颖组合物和方法。更确切地说,本发明的某些方面涉及用于局部化妆品和/或皮肤学应用的光吸收多肽配制物。

背景技术

[0006] 皮肤癌为美国最常见的癌症类型,且黑素瘤中发现的绝大部分突变由UV辐射引起。日光暴露为许多其它皮肤相关病状,例如黑素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、光老化以及晒伤的熟知致病因子。除UVB或UVA之外,对光线可见光范围的大量暴露还可引起DNA损伤。光能诱导的损伤还可由暴露于其它光源(如工业工作灯、舞台灯、晒黑灯等)而产生。皮肤的各种真皮层是UV损伤的主要部位,然而,其它组织(例如,眼睛的组织、表皮下方的细胞和牙龈)也可能受暴露于光的不利影响。目前,市售防晒剂主要基于物理防晒剂,其可包含氧化锌、二氧化钛和化学UV(紫外光)吸收剂/过滤剂,如用于UVB的桂皮酸钠(octinoxate)和用于UVA的二苯甲酮。当前,现有UV吸收剂/过滤剂用吸收在极有限波长范围内的UV光的化学物质配制。因此,需要不同化学物质的组合来实现“广谱”UV保护。此外,当今市场上的大部分防晒产品不足够良好地吸收UVA光线以有效地预防皮肤癌。此外,这些常用化学物质中的许多缺乏光稳定性,因为许多试剂在极短时间段(例如几分钟)内失去其吸收UV光的能力且因此大幅度降低其有效性。

发明内容

[0007] 因此,鉴于与先前已知的组合物相关的问题,需要改进的方法和组合物,其包括适用于局部化妆品和/或皮肤学应用的天然存在的光吸收剂。

[0008] 本发明涉及天然存在的来自文昌鱼属(Brachiostoma)的光吸收蛋白质在针对光损伤的保护方面具有意外且出人意料的功效的意外且出人意料的发现。

[0009] 在一个方面,提供一种在有需要的个体中用于保护皮肤的状态免于光损伤的方

法,其中所述方法包括局部投与组合物,其包括皮肤病学可接受的载剂或媒剂,和经配制用于局部投与的功能性文昌鱼属光吸收蛋白质多肽,其衍生自SEQ ID No:11且进一步包括以下个别氨基酸残基:Glu45、Trp61、Pro65、Gly68、Tyr69、Gly70、Phe71、His72、Tyr112、Trp167、Tyr169、Arg205和Glu220以产生SEQ ID NO:13,如下文所阐述:

[0010] SEQ ID NO:13-氨基酸残基

Ser Leu Pro Ala Thr His Glu Leu His Ile Phe Gly Ser Phe Asn Gly Val

Asp Phe Asp Met Val Gly Arg Gly Thr Gly Asn Pro Asn Asp Gly Tyr

Glu Glu Leu Asn Leu Lys Ser Thr Lys Gly Ala Glu Gln Phe Ser Pro Trp

Ile Leu Val Pro Gln Ile Gly Tyr Gly Phe Trp Gln Tyr Leu

Pro Phe Pro Gly Tyr Gly Phe His Phe Gln Ala Ala Met Lys Asp Gly

Ser Gly Tyr Gln Val His Arg Thr Met Gln Phe Glu Asp Gly Ala Ser

[0011]

Leu Thr Ser Asn Tyr Arg Tyr Thr Tyr Glu Gly Ser His Ile Lys Tyr

Glu Phe Gln Val Ile Gly Thr Gly Phe Pro Ala Asp Gly Pro Val Met Thr

Asn Ser Leu Thr Ala Ala Asp Trp Cys Val Thr Lys Met Leu Tyr Pro

Asn Asp Lys Thr Ile Ile Ser Thr Phe Asp Trp Thr Tyr Thr Thr Gly Ser

Gly Lys Arg Tyr Trp Ser Tyr Val Arg Thr Asn Tyr Thr Phe Ala Lys

Pro Met Ala Ala Asn Ile Leu Lys Asn Gln Pro Met Phe Val Phe Arg

Lys Thr Glu Leu Lys His Ser Lys Thr Glu Arg Asn Phe Lys Glu Trp

[0012]

Gln Lys Ala Phe Thr Asp Val Met Gly Glu Asp Glu Leu Tyr Lys

[0013] 在另一方面,提供一种在有需要的个体中用于保护皮肤的状态免于光损伤的方法,其中所述方法包括局部投与组合物,其包括皮肤病学可接受的载剂或媒剂,和经配制用于局部投与的功能性文昌鱼属光吸收蛋白质多肽,其衍生自SEQ ID No:12,进一步包括以下个别氨基酸残基:Gln45、Trp61、Pro65、Gly68、Tyr69、Gly70、Phe71、Tyr72、His113、Asp152、Trp168、Tyr170、Arg206和Gln221以产生SEQ ID NO:14,如下文所阐述:

[0014] SEQ ID NO:14-氨基酸残基

Pro Leu Pro Ala Thr His Asp Leu His Ile Ser Gly Ser Ile Asn Gly

His Glu Phe Asp Leu Glu Gly Ser Gly Lys Gly Asn Ala Lys Glu Gly

Tyr Gln Glu Leu His Leu Lys Ser Asn Lys Gly Asp Gln Ser Phe Ser

Pro Trp Ile Leu Val Pro Asn Ile Gly Tyr Gly Phe Trp Gln Tyr Leu

Pro Phe Pro Gly Tyr Gly Phe Tyr Pro Tyr Gln Ala Ala Met His Asp

Gly Ser Gly Tyr Val Met His Arg Ser Met Gln Phe Glu Asp Gly Ala

Met Leu His Ser Asp His Arg Tyr Ile Tyr Lys Gly Asn His Ile Lys

[0015] His Glu Phe Arg Leu Thr Gly Ser Gly Phe Pro Ala Asp Gly Pro Val

Met Thr Asn Ser Leu Thr Ala Ala Asp Trp Cys Val Asp Lys Leu Leu

Tyr Pro Asn Asp Asn Thr Ile Asp Gly Lys Phe Asp Trp Thr Tyr Thr

Thr Thr Ser Gly Lys Arg Tyr Trp Ser Tyr Val Gln Thr Asn Val Thr

Phe Gly Lys Pro Ile Ala Ala Asp Ile Leu Lys Lys Gln Pro Met Phe

Val Phe Arg Lys Val Glu Leu Lys His Thr Lys Thr Glu Arg Asn Phe

Lys Gln Trp Gln Lys Ala Phe Gln Asp Ile Ala Gly Gln Asp Glu Leu

Tyr Lys

[0016] 在又一方面，提供一种在有需要的个体中用于保护皮肤的状态免于光损伤的方法，其中所述方法包括局部投与组合物，其包括皮肤病学可接受的载剂或媒剂，和经配制用于局部投与的功能性文昌鱼属光吸收蛋白质多肽，其包括以下个别氨基酸残基：Glu45、Trp61、Pro65、Gly68、Tyr69、Gly70、Phe71、His72、Tyr112、Trp167、Tyr169、Arg205、Glu220或Gln45、Trp61、Pro65、Gly68、Tyr69、Gly70、Phe71、Tyr72、His113、Asp152、Trp168、Tyr170、Arg206、Gln221在某些实施例中，文昌鱼属多肽来源于佛罗里达文昌鱼(Brachiostoma floridae)或文昌鱼属文昌鱼(Brachiostoma lanceolatum)。

附图说明

[0017] 专利或申请文件含有至少一个彩制图式。具有一或多个彩色图式的此专利或专利申请公开的副本将在请求和支付必需费用之后由专利局提供。

[0018] 图1展示在室温(RT)下的FP的稳定性持续18个月。从左到右，在室温下储存18个月之后表达荧光蛋白mTFP1、mWasabi、mTangerine、mCherry的DH5a大肠杆菌(E.coli)的培养物。

[0019] 图2显示重组LanYFP和LanRFP的产生。从左到右，mTFP1作为对照组且LanFP家族的

两个代表LanYFP(黄色)和LanRFP(红色)表达于DH5a大肠杆菌中,使用钴-琼脂糖珠粒纯化,并且存储于PBS缓冲剂中。荧光色图片在本文中以黑白显示。

[0020] 图3A和3B展示重组LanYFP和LanRFP在SDS-PAGE凝胶中是稳定的并且保持四聚体。图3B展示图3A的对比。十微升的mTFP1、LanYFP或LanRFP(从左到右)蛋白质样品在含有SDS和DTT的1×蛋白质负载染料中煮沸3分钟并且立即负载到预制SDS-PAGE凝胶上。在120伏下进行电泳约1小时,且在蓝色LED光下获取图片。mTFP1带(蓝绿色)的位置为单体(约26kD);LanYFP(黄色)和LanRFP(红色)为四聚体(约105kD)。

[0021] 图4展示LanYFP与LanRFP之间的杂四聚体。从左到右:mWasabi:LanYFP(RT),mWasabi:LanRFP(RT),LanYFP:LanRFP(RT),mWasabi:LanYFP(-80C),mWasabi:LanRFP(-80C),LanYFP:LanRFP(-80C)的1:1比率混合物。

[0022] 图5展示荧光蛋白在保护细胞免受UV损伤的功效。将约5微克细菌产生的荧光蛋白mWasabi、LanYFP、LanRFP或对照组蛋白质BSA添加到交替管柱内的孔中;孔含有293-T衍生的人类细胞,其在室温下在不存在添加的蛋白质的情况下暴露于254nm UV光持续5分钟。在此图内的图片确切地如其在96孔板上布置。

[0023] 图6A和6B展示用于大肠杆菌表达为四聚体的LanYFP(SEQ ID No.1)(图6A)和LanRFP(SEQ ID No.2)(图6B)序列。序列以33个核苷酸的克隆标签开始。

[0024] 图7A和7B展示用于大肠杆菌表达为四聚体的LanYFP(SEQ ID No.3)(图7A)和LanRFP(SEQ ID No.4)(图7B)序列的氨基酸翻译序列。序列以33个氨基酸残基的克隆标签开始。

[0025] 图8A和8B展示用于大肠杆菌表达为四聚体的LanYFP(SEQ ID No.9)(图8A)和LanRFP(SEQ ID No.10)(图8B)序列。

[0026] 图9A和9B展示用于大肠杆菌表达为四聚体的LanYFP(SEQ ID No.11)(图9A)和LanRFP(SEQ ID No.12)(图9B)序列的氨基酸翻译序列。

[0027] 图10为SEQ ID NO.7的多肽。

[0028] 图11为SEQ ID NO.8的多肽。

具体实施方式

[0029] 当描述本发明时,本文中未定义的所有术语都具有其所属领域中认可的通用含义。在以下描述是本发明的特定实施例或特定用途的描述的程度上,打算仅是说明性的,而不是限制所要求的本发明。以下描述打算涵盖包含于本发明的精神和范围中的所有替代方案、修改和等效物。

[0030] 本发明针对有效且广泛地吸收光的蛋白质的用途。所述蛋白质的实例为荧光蛋白(FP),以及具有类似的与光吸收能力相关的结构和功能特性的其它蛋白质家族。原先发现于水母中,随后在珊瑚和其它物种中,FP已广泛地用于科学研究。FP将光子转化成无害荧光,并且在一些情况下清除过氧化基[3][4],但当在人体上使用时,其潜在益处尚未得到完全探索。对于用作研究工具,通常通过实验室中的蛋白质工程方法产生FP以获得更所需的特性,如不同吸光度/激发和发射光谱、改进的光稳定性、单聚、基于来自一组已知FP的共同序列的新颖FP的导出[5]。涵盖所有经分离的荧光蛋白或经工程改造和重组FP用于本发明的实施例,因为其在特定光谱内有效地吸收光。

[0031] 考虑到对于保健和化妆目的更有效且更广谱光保护(即,保护免受由UVB、UVA、可见光引起的损伤)产品的需要,本发明的实施例极其适用于吸收破坏性光和自由基,促进防晒产品的流行使用,且有助于改进公众的一般健康。

[0032] 最近,在单一物种(蛞蝓鱼(Amphioxus)或文昌鱼(lancelet),一种生活在海滩沙子中的动物)内发现多种FP[6,7]。单一文昌鱼基因组编码覆盖广泛吸光度和发射光谱的超过十二种不同FP。这些蛋白质显示广泛范围的吸光度,且展示抑止光或荧光的不同能力。这些蛋白质极其稳定,在高温下或甚至在SDS PAGE中的电泳期间,储存数月之后,在如甲醇或氯仿的变性有机化学物质中维持完整结构和荧光能力。在冷冻条件下,引起关注地,有些文昌鱼FP可保持在与水分离的相中。本发明设计一种新颖的光损伤预防产品,其含有来自蛞蝓鱼的FP。对于皮肤保护,文昌鱼FP家族(此处被称作LanFP,其中LanYFP用于黄文昌鱼FP,且LanRFP用于红文昌鱼FP等)尤其适合,因为防晒(sunscreen/sunblocker)产品通常含有醇(例如,在科普特体育防晒喷雾SPF 30(Coppertone Sport Sunblock Spray SPF 30)中79.6%V/V SD醇40)或可使蛋白质原生结构变性的其它变性组分。此外,通常在高温下使用和施加抗日光暴露的产品,在高温下,其它光吸收蛋白质可能无法在产品容器中或在施加到皮肤之后长时间储存。天然存在的LanFP的功能尚未已知或经科学分析。本发明描述这些蛋白质或具有类似特性的蛋白质的先前未知且未测试的效用,而不管其在其天然状态中存在时的潜在功能。与非凡稳定性和生产简易性组合,LanFP提供优良且革命性的光损伤预防产品。确切地说,本发明探测使用分离的LanFP用于皮肤保护的益处。

[0033] 在一个方面,类似于LanFP的用途,本发明提供一种使用由可具有各种类别的分子的各种活生物体(此处称为生物产物)产生的光吸收分子的方法。所述分子可包含叶绿素和类胡萝卜素,其对于存在于植物中的光捕获复合物是重要的。光吸收分子还可包含藻胆蛋白体,其为蓝藻(cyanobacteria)、灰藻(glaucocystophyta)和红藻(red algae)中存在的光捕获蛋白质复合物。存在于藻胆蛋白体中的色素藻蓝胆素(phycocyanobilin)和藻红胆素(phycoerythrobilin)增强光吸收的量和光谱窗口。藻胆蛋白体的几何布置极精致,且产生95%的能量转移效率。位于光合反应中心上方的别藻蓝蛋白(allophycocyanin),以及从此中心辐射出的藻蓝蛋白和藻红素子单元(如细管)形成用于光能转移的有效核心。这些分子中的一些已经被用作荧光色染料,但其在本发明之前尚未被用于护肤产品中。上文所提到的分子和具有所揭示的效用的相当特性的分子群组的成员的用途在此以引用的方式并入。

[0034] 在另一个方面,可有效地吸收光子和电子的由活生物体产生的其它分子(如黄素单核苷酸(FMN)或核黄素-5-磷酸酯、其各种形式的半醌(FMNH•)和还原形式(FMNH2)、黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸,简称NAD+等)以与如本发明所揭示的LanFP类似方式,用于保护免受光引起的损伤。出于减少由光暴露引起的损伤的目的,这些化学物质可用作用于光吸收的试剂。本发明产物中上述分子和相同分子群组的其它成员的用途在此以引用的方式并入。

[0035] 在又一方面,并入到本发明中的光损伤预防产物的组合物中的分子还包含向光素(phototropin),其通过结合光吸收发色团以将光子的能量转换成结构和动力学变化而起作用。尽管许多分子(包含几乎所有蛋白质)可吸收具有破坏性作用的光(如UV280),在具有抗损伤益处的商业护肤产品中用作合理有效的组分,但本发明更依赖于比起普通蛋白质、

DNA、RNA或小分子，具有吸收光的非凡能力的那些分子。

[0036] 如本文所用，术语“互补”意指两种核酸(例如DNA或RNA)含有一系列连续核苷酸，其能够形成匹配沃特森-克里克(Watson-Crick)碱基对以产生双链区域。因此，腺嘌呤在DNA或RNA对的一条链中，且胸腺嘧啶在相对的互补DNA链中，或尿嘧啶在相对的互补RNA链中。

[0037] 如本文所用，同源性和同源物序列(例如聚核苷酸或多肽可以是序列的同源物)典型地具有至少70％同源性，优选地与相关序列至少80％、90％、95％、97％或99％同源，例如在同源聚核苷酸序列的至少15、20、40、100个更多连续核苷酸或同源多肽序列的5、10、15、20、40、100个更多连续氨基酸的区域中。

[0038] 可以基于所属领域中的任何方法计算同源性。例如，UWGCG程序包提供了BESTFIT程序，其可以用于计算同源性(例如以其默认设置使用)(德弗罗(Devereux)等人(1984年)核酸研究(Nucleic Acids Research)12，第387-395页)。PILEUP和BLAST算法可以用于计算同源性或对齐序列(典型地以其默认设置)，例如如阿尔丘尔S.F.(Altschul S.F.)(1993)分子进化杂志(J Mol Evol)36:290-300;阿尔丘尔,S,F等人(1990)分子生物学杂志(J Mol Biol)215:403-10中所述。

[0039] 用于执行BLAST分析的软件可通过美国国家生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information)(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/)公开获得。此算法涉及通过识别查询序列中的长度W的短字来首先识别高评分序列对(HSP)，所述短字当与数据库序列中相同长度的字比对时匹配或满足某些正值阈值分数T。T称为相邻字分数阈值(阿尔丘尔等人，前述)。这些初始相邻字命中点充当用于起始搜索以发现含有其的HSP的种子。字命中点沿每一序列在两个方向上延伸，只要累积比对分数可以增加即可。当累积比对分数从其达到的最大值降低量X;累积分数因一或多次负分残基比对的累积而变成零或低于零;或到达任一序列的末端时，停止字命中点在每一方向上的延伸。BLAST算法参数W、T和X确定比对的敏感性和速度。BLAST程序使用以下作为默认值:11的字长(W)、BLOSUM62评分矩阵(参见赫尼霍夫(Henikoff)和赫尼霍夫(Henikoff)(1992)美国国家科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci.USA)89:10915-10919)50的比对(B)、10的预期(E)、M＝5、N＝4和两条链的比较。

[0040] BLAST算法还进行两个序列之间相似性的统计分析;参见例如卡林(Karlin)和阿尔丘尔(Altschul)(1993)美国国家科学院院刊90:5873-5787。BLAST算法所提供的一种相似性度量为最小和概率(smallest sum probability,P(N))，其指示两个核苷酸或氨基酸序列之间将偶然出现的匹配的概率。举例来说，如果第一序列与第二序列相比的最小和概率小于约1，优选地小于约0.1，更优选地小于约0.01，并且最优选地小于0.001，那么认为序列类似于另一序列。

[0041] 同源序列典型地与相关序列相差至少(或不超过)2、5、10、15、20个更多突变(其可以是取代、缺失或插入)。这些突变可以跨越上文关于计算同源性所提及的区域中的任一个测量。

[0042] 同源聚核苷酸序列典型地在显著高于背景的水平下选择性地与原始序列杂交。选择性杂交典型地使用中等到高严格度的条件(例如在约50℃到约60℃下0.03M氯化钠和0.03M柠檬酸钠)实现。但是，所述杂交可在所属领域中已知的任何适合的条件下进行(参见

萨布鲁克(Sambrook)等人(1989),分子克隆:实验指南(Molecular Cloning:A Laboratory Manual))。举例来说,如果需要高严格度,那么适合的条件包含60℃下的0.2×SSC。如果需要较低严格度,那么适合的条件包含60℃下的2×SSC。

[0043] 所属领域的技术人员将认识到,本发明还适用于本发明一般地涉及关于荧光蛋白的新颖方法和组合物。如本文所用,“荧光蛋白”是指具有能够吸收光(光吸收蛋白)或其它电磁辐射且在除激发波外的不同波长中发光的发色团结构的任何蛋白质。本文中所提及的荧光蛋白还可以是抑止剂,即在不发射可侦测光的情况下吸收光。荧光蛋白包含具有天然或经工程改造的氨基酸序列的蛋白质,如衍生自文昌鱼属相关荧光蛋白的荧光蛋白。

[0044] 根据第一方面,本发明针对具有SEQ ID No 11或SEQ ID No 12的至少一种肽和其衍生物的局部皮肤学用途。

[0045] 如本文所用,“肽”和“多肽”是指可含有仅经基因编码的氨基酸、仅未经基因编码的氨基酸,或经基因编码的和未经基因编码的氨基酸的组合的肽。如本文所用,术语“肽”包含寡肽、肽、多肽和其衍生物、肽类似物和其衍生物,以及这些化合物的皮肤病学可接受的盐。“肽类似物”意指以合成方式修饰的氨基酸或肽,或其序列呈现与类似参考肽的序列同源性的肽链,换句话说,其中1个或若干氨基酸被一个或一些其它氨基酸置换。如本文所用,“肽”还涵盖与其它物种(如金属离子(例如铜、锌、锰、镁等))的络合物。

[0046] 如本文中所采用的术语“氨基酸”如果具有光学活性,那么包含并且涵盖呈D或L配置的所有经基因编码的和未经基因编码的氨基酸。

[0047] 本文使用从左(N端)到右(C端)的传统的三个字母惯例指示肽序列。在此命名法中,-Ala为丙氨酸,-Asn为天冬酰胺,-Cys为半胱氨酸,-Gln为谷氨酰胺,-Gly为甘氨酸,-Ile为异亮氨酸,-Leu为亮氨酸,-Met为甲硫氨酸,-Phe为苯丙氨酸或其类似物,确切地说,卤化衍生物,更确切地说,对氟-Phe、同源-Phe(Homo-Phe)、对硝Phe或苯基甘氨酸,-Pro为脯氨酸,-Ser为丝氨酸,-Thr为苏氨酸,-Trp为色氨酸,-Tyr为酪氨酸,-Val为缬氨酸,-Asp为天冬氨酸,-Glu为谷氨酸,-Arg为精氨酸,-His为‘组氨酸,-Lys为赖氨酸,-Orn为鸟氨酸,-Tic为1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸(或四氢异喹啉-3-甲酸),-7-OH-Tic为7-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸,-Tpi为1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-3-甲酸(或雷公藤甲素-3-甲酸(tryptoline-3-carboxylic acid))。

[0048] 为了增强那些肽的生物可用性和皮肤障壁穿透,其亲脂性或亲脂性特征可以通过肽的N端NH2基团的酰化,用直链或支链、饱和或不饱和、羟基化或非羟基化或两者的醇的羧基的酯化增加。

[0049] 在另一个优选实施例中,所述酰基结合到至少一个氨基酸的N端且为直链或支链、长链或短链、饱和或不饱和的,经一或多个羟基、氨基、酰氨基、硫酸根或硫基取代,或可为未经取代的,且其可衍生自乙酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、辛酸、棕榈酸、硬脂酸、山嵛酸、亚油酸、硫辛酸(lipoic acid)、油酸、异硬脂酸、反油酸、2-乙基己烷酸、椰子油脂肪酸、动物脂脂肪酸、硬化动物脂脂肪酸、棕榈仁油脂肪酸、羊毛脂脂肪酸、生物素酸(biotinic acid)、叶酸、癸酸、视黄酸、山梨酸、己酸、十一烷酸、烟酸、壬二酸、丙酸、丁酸、戊酸、乳酸、苹果酸或其混合物。

[0050] 本发明的多肽可以通过自组成性氨基酸或其衍生物的化学或酶合成获得;或通过天然蛋白质的轻微水解获得;或通过生物技术或通过植物萃取获得。

[0051] 本发明的多肽可以通过克隆获得，在此情况下SEQ ID No.1和SEQ ID No.2包含33个核苷酸，其编码在野生型文昌鱼属序列之前的克隆标签。SEQ ID No.3和SEQ ID No.4分别是SEQ ID No.1和SEQ ID No.2的翻译序列。SEQ ID No.9为无克隆标签的大肠杆菌表达为四聚体的Lan YFP序列。SEQ ID No.10为无克隆标签的大肠杆菌表达为四聚体的Lan RFP序列。SEQ ID No.11为无克隆标签的大肠杆菌表达为四聚体的Lan YFP序列的翻译序列。SEQ ID No.12是为无克隆标签的大肠杆菌表达为四聚体的Lan RFP序列的翻译序列。

[0052] SEQ ID No.3-氨基酸序列

[0053] 克隆标签

[0054] MVSKGEEDNMASLPATHELHIFGSFNGVDFDMVGRGTGNPDGYEELNLKSTKGALQFSPWILVPQIGYGFHQYLPFPDGMSPFQAAMKDGSGYQVHRTMQFEDGASLTSNYRYTYEGSHIKGEFQVIGTGFPADGPVMTNSLTAADWCVKMLYPNDKTIISTFDWTYTTGSGKRYQSTVRTNYTFAKPMAANILKNQPMFVFRKTELKHSKTELNFKEWQKAFTDVMGMDELYK

[0055] SEQ ID No.4-氨基酸序列

[0056] 克隆标签

[0057] MVSKGEEDNMAPLPATHDLHISGSINGHEFDLEGSGKGNAKEGYQELHLKSNKGDLSFSPWILVPNIGYGFYQYLPFPDGAMSPYQAAMHDGSGYVMHRSMQFEDGAMLHSDHRYIYKGNHIKGEFRLTGSGFPADGPVMTNSLTAADWCVDKLLYPNDNTIIGKFDWTYTTTSGKRYQSDVQTNVTFGKPIAADILKKQPMFVFRKVELKHTKTELNFKQWQKAFQDIAGMDELYK

[0058] 本发明还涉及一种化妆品或皮肤药学组合物，其包括安全且有效量的至少一种具有SEQ ID No.11或12的化合物和皮肤病学可接受的载剂。

[0059] 化妆品和皮肤药学组合物中所用的肽可以按组合物的重量计可在例如0.00001重量％(w/w)到100重量％(w/w)、0.0001重量％(w/w)与20重量％(w/w)之间或0.001重量％与5重量％(w/w)之间范围内的浓度使用。

[0060] 本发明的组合物可包括本发明的组分以及本文所描述的其它成分或基本上由本发明的组分以及本文所描述的其它成分组成。如本文所用，“基本上由……组成”意指组合物或组分可以包含额外成分，但唯一条件是额外成分不会实质上改变所要求的组合物或方法的基本和新颖特征。优选地，所述添加剂将根本不存在或仅以痕量存在。

[0061] 如本文所用，术语“皮肤病学可接受”意指所描述的组合物或组分适合与人类皮肤接触使用，而无毒性、不相容性、不稳定性、过敏反应等的风险。

[0062] 在开发、测试和营销化妆品和个人护理产品领域中一般且广泛使用的意义上使用所有术语，如“皮肤老化”、“皮肤老化迹象”、“局部施加”、“皮肤增白”、“色素沉着损失”等。根据本发明的术语“化妆品组合物”或更简单地只是“组合物”涉及可以用于化妆目的、卫生目的或作为递送一或多种皮肤药学成分的基础的配制物。这包含化妆品、个人护理产品和药学制剂。还可能的是，这些配制物同时用于这些相同目的中的两种或更多种。药用头皮屑洗发剂例如具有药理学特性且用作个人护理产品以提供清洁毛发。

[0063] “皮肤老化迹象”和其它词组类似地指例如老化等的症状，包含但不限于归因于皮

肤老化的所有外在可见和触觉可察觉的表现以及任何其它宏或微效应。所述迹象可由固有因素和/或外来因素(例如,时间老化和/或环境损伤)诱导或引起。这些迹象可由包含但不限于以下的过程产生:如以下的质地不连续的发展:皱纹和粗深皱纹、皮肤纹理、缝隙、凸块、大毛孔(例如与皮肤附件结构,例如汗腺管、皮脂腺或毛囊相关),或不均匀性或粗糙度、皮肤弹性损失(功能性皮肤弹性蛋白的损失和/或失活)、下垂(包含眼睛区域的浮肿和下颌垂肉)、皮肤坚实度损失、皮肤紧绷性损失、来自变形、变色的皮肤弹回损失(包含眼下黑眼圈)、不均匀染色、灰黄、色素过多皮肤区域,如老年斑和雀斑、角化病、异常分化、过角质化、弹性组织变性、胶原蛋白分解和角质层中的其它组织学变化,真皮、表皮、皮肤血管系统(例如毛细血管扩张症或蜘蛛血管(spider vessel))和底层组织,尤其接近于皮肤的组织。如本文所用,术语"皮肤中的可见和/或触觉不连续"可涵盖伸展疤痕。

[0064] 根据本发明的组合物具有减少色素沉着的目标,确切地说,使肤色变亮、减少老年性雀斑痣或使肤色均匀化。换句话说,本发明涉及化妆和皮肤学组合物,其用于预防和处理皮肤中的化妆或皮肤学变化(例如,不需要的色素沉着,例如,局部色素沉着过度和不正确色素沉着),抑制天然色素沉着,或用于纯粹化妆性增亮对于个别皮肤类型而言适当着色的相对大区域的皮肤。

[0065] 在某些方面,适用作增白剂和色素沉着减少剂,优选地用于局部处理人类皮肤,优选地用于有效地减少由色素沉着引起的皮肤问题(如黄褐斑、雀斑和暗肤色)的根据本发明的组合物还用于改进人类皮肤的生理状态和/或物理外观,确切地说,减少、预防或处理由日光暴露、物理和激素应激、磨损、营养作用和其它类似起因产生的皮肤老化迹象。

[0066] 本发明的组合物中的一些还可提供额外益处,包含稳定性、不存在显著(客户不可接受)的皮肤刺激、消炎活性和良好美观性。

[0067] 在一个特定实施例中,本发明的组合物进一步含有一或多种护肤活性剂或额外成分,其选自包括以下的群组:皮肤去色素沉着剂、皮肤增白剂、增亮或漂白剂、光学增亮剂、黑素生成抑制剂、减少色素沉著剂、角质溶解剂、脱皮剂、皮肤抗老化剂、抗皱纹剂、抗萎缩剂、抗氧化剂/自由基清除剂和其混合物。所述护肤活性剂或额外成分的实例为但不限于:酪氨酸酶抑制剂、蛋白激酶A或C抑制剂、细胞钙通量抑制剂、肾上腺素受体α或β的抑制剂、对苯二酚、熊果苷、曲酸和其衍生物、维生素C、维生素E、维生素A和其衍生物、波尔定碱(boldine)和其衍生物、甘草萃取物、柑橘萃取物、熊莓萃取物、橙子萃取物、柠檬萃取物、黄瓜萃取物、桑椹萃取物、迷迭香萃取物、啤酒花萃取物、巯基丁二酸、巯基葡聚糖、谷胱甘肽、半胱氨酸和其衍生物,如N-乙酰-L-半胱氨酸、生育酚、视黄醇、视黄酸和视黄醛和混合物。

[0068] "佐剂"、"添加剂"和"任选组分"与"额外成分"同义地使用。"护肤活性剂"、"活性剂"与"活性剂成分"同义地使用。

[0069] 添加剂

[0070] 根据本发明,皮肤病学可接受的载剂可以是水性或氢醇溶液、油包水乳液、水包油乳液、微乳液、水性凝胶、无水凝胶、血清或囊泡分散体。

[0071] 本发明的组合物可包含各种其它和额外成分,其可为活性、功能的,常规地用于化妆品、个人护理或局部/经皮药学产品或以其它方式使用。当然,包含额外成分的决定和特定额外成分的选择取决于特定应用和产品配制物。此外,"活性"成分与"非活性成分"之间的分界线是人造的且取决于特定应用和产品类型。作为一种应用或产品中的"活性"成分的

物质可为另一种中的“功能性”成分，且反之亦然。

[0072] 因此，本发明的组合物可包含至少一种护肤活性剂。如本文所用，“护肤活性剂”为额外成分，其对组合物的目标提供一些益处。所述额外成分可包含一或多种物质，如但不限于清洁剂、护发剂、皮肤调理剂、毛发定型剂、去头皮屑剂、毛发生长促进剂、香料、防晒(sunscreen)和/或防晒(sunblocker)化合物、色素、保湿剂、成膜剂、染发剂、化妆剂、去垢剂、药学品、增稠剂、乳化剂、润湿剂、润肤剂、防腐剂、除臭活性剂、皮肤病学可接受的载剂和表面活性剂。

[0073] 然而，在本发明的任何实施例中，本文适用的活性剂可由其提供的益处或由其假定作用模式分类。然而，应理解，本文适用的活性剂可在一些情况下提供多于一个益处或通过多于一个作用模式操作。因此，为方便起见作出本文中的分类，且并不打算将活性剂限制于所列出的特定应用或应用。

[0074] 在组合物待与人类角质组织接触的优选实施例中，额外成分应适合于施加到角质组织，也就是说，当并入到组合物中时，其适合于与人类角质组织(毛发、指甲、皮肤、嘴唇)接触，而不会在合理的医疗判断的范围内产生不当毒性、不相容性、不稳定性、过敏反应等。

[0075] CTFA化妆品成分手册第十版(由美国化妆品与香料协会公司，华盛顿特区(Cosmetic,Toiletry,and Fragrance Association,Inc.,Washington,D.C.)公开)(2004)描述可添加到本文中的组合物中的广泛多种非限制性材料。可以添加的活性剂的实例包含但不限于：皮肤舒缓剂和愈合剂、皮肤抗老化剂、皮肤保湿剂、抗皱纹剂、抗萎缩剂、皮肤平滑剂、抗细菌剂、抗真菌剂、农药、抗寄生虫剂、抗微生物剂、消炎剂、防瘙痒剂、外部麻醉剂、抗病毒剂、角质溶解剂、自由基清除剂、抗脂溢剂、去头皮屑剂、调节皮肤分化、增殖或色素沉着的试剂和促进穿透的试剂、脱皮剂、去色素沉着或增色素沉着剂、抗糖化剂、收紧剂、刺激真皮或表皮大分子的合成和/或预防其降解的试剂；刺激成纤维细胞和/或角质细胞的增殖或刺激角质细胞的分化的试剂；肌肉松弛剂；抗污染和/或抗自由基剂；薄化剂、抗皮下脂肪剂、作用于微循环的试剂；作用于细胞的能量代谢的试剂；清洁剂、护发剂、毛发定型剂、毛发生长促进剂、防晒(sunscreen)和/或防晒(sunblocker)化合物、化妆剂、去垢剂、药学药物、乳化剂、润肤剂、防腐剂、除臭活性剂、皮肤病学可接受的载剂、表面活性剂、磨料、吸收剂、美观性组分(如芳香剂)、着色剂(coloring/colorant)、精油、皮肤感觉剂、化妆收敛剂、抗痤疮剂、抗结块剂、消泡剂、抗氧化剂、粘合剂、生物添加剂、酶、酶抑制剂、酶诱导剂、辅酶、植物萃取物、植物衍生物、植物组织萃取物、植物种子萃取物、植物油、植物性药材、植物萃取物、神经酰胺、肽、缓冲剂、增积剂、螯合剂、化学添加剂、着色剂、化妆杀生物剂、变性剂、药物收敛剂、外部镇痛剂、成膜剂或材料，例如聚合物，以辅助成膜特性和组合物的亲和性、四级衍生物、增加亲和性的试剂、乳浊剂、pH调节剂、pH调整剂(例如三乙醇胺)、推进剂、还原剂、螯合剂、皮肤漂白剂和增亮剂、皮肤晒黑剂、皮肤调理剂(例如润湿剂，包含混杂和闭塞性)、皮肤舒缓和/或愈合剂和衍生物、皮肤处理剂、增稠剂、脂质增稠剂(例如硬脂酸)、维生素和其衍生物、剥离剂、保湿剂、固化剂、木脂素、防腐剂(例如苯氧乙醇和对羟苯甲酸酯)、UV吸收剂、细胞毒性剂、抗赘生剂、脂溶性活性剂、悬浮剂、粘度调节剂、染料、非挥发性溶剂、稀释剂、珠光助剂、发泡促进剂、疫苗、水溶性防晒剂、止汗剂、脱毛剂、香水、打算改进干燥或老化皮肤的状态的脂溶性防晒物质、皮肤重构剂(例如豨莶(Siegesbeckia orientalis)萃取物)、润肤剂(例如苯甲酸C12-15烷基酯)、赋形剂、填充剂、矿物质、抗分枝

杆菌剂(anti-mycobacterial agent)、抗过敏剂、H1或H2抗组胺剂、抗刺激物、免疫系统促进剂、免疫系统抑制剂、驱虫剂、润滑剂、染色剂、低色素沉着剂、防腐剂、光稳定剂和其混合物。

[0076] 所述额外成分选自由以下组成的群组:糖胺、葡糖胺、D-葡糖胺、N-乙酰葡糖胺、N-乙酰-D-葡糖胺、甘露糖胺、N-乙酰甘露糖胺、半乳糖胺、N-乙酰半乳糖胺、维生素B3和其衍生物、烟酰胺、脱氢乙酸钠、脱氢乙酸和其盐、植物固醇、水杨酸化合物、己脒定、二烷酰基羟基脯氨酸化合物、大豆萃取物和衍生物、雌马酚、异黄酮、类黄酮、植烷三醇、法呢醇、香叶醇、肽和其衍生物、二、三、四、五和六肽和其衍生物、lys-thr-thr-lys-ser(SEQ ID NO 43)、棕榈酰-lys-thr-thr-lys-ser(SEQ ID NO 49)、肌肽、N-酰基氨基酸化合物、类视黄醇、丙酸视黄酯、视黄醇、棕榈酸视黄酯、乙酸视黄酯、视黄醛、视黄酸、水溶性维生素、抗坏血酸盐、维生素C、抗坏血酸、抗坏血酸葡糖苷、棕榈酸抗坏血酸盐、磷酸抗坏血酸镁、磷酸抗坏血酸钠、维生素其盐和衍生物、维他命原和其盐和衍生物、乙基泛醇、维生素B、维生素B衍生物、维生素B1、维生素B2、维生素B6、维生素B12、维生素K、维生素K衍生物、泛酸和其衍生物、泛醇乙醚、泛醇和其衍生物、右泛醇、乙基泛醇、生物素、氨基酸和其盐和衍生物、水溶性氨基酸、天冬酰胺、丙氨酸、吲哚、谷氨酸、水不溶性维生素、维生素A、维生素E、维生素F、维生素D、单、二和三萜类、β-紫罗兰醇、柏木脑和其衍生物、水不溶性氨基酸、酪氨酸、色胺、丁基化羟基甲苯、丁基化羟基大茴香醚、尿囊素、生育酚烟酸酯、生育酚、生育酚酯、棕榈酰-gly-his-lys、植物固醇、羟基酸、乙醇酸、乳酸、乳糖酸、酮酸、丙酮酸、植酸、溶血磷脂酸、芪、肉桂酸酯、白藜芦醇、活动素、玉米素、二甲氨基乙醇、其它天然肽、大豆肽、糖酸的盐、葡糖酸锰、葡糖酸锌、颗粒材料、色素材料、天然色彩、啶酮乙醇胺盐、3,4,4′-三氯对称二苯脲、三氯卡班、吡啶硫酮锌、对苯二酚、曲酸、抗坏血酸、磷酸抗坏血酸镁、抗坏血酸葡糖苷、吡哆醇、真芦荟、萜类醇、尿囊素、没药醇、甘草酸二钾、甘油酸、山梨糖醇酸、季戊四醇酸、吡咯烷酮酸和其盐、二羟基丙酮、赤藓酮糖、甘油醛、塔塔醛(tartaraldehyde)、丁香油、薄荷醇、樟脑、桉树油、丁香酚、乳酸薄荷酯、金缕梅馏出物、二十碳烯和乙烯基吡咯烷酮共聚物、丁基氨基甲酸碘丙酯、多醣、必需脂肪酸、水杨酸酯、甘草次酸(glycyrrhetinic acid)、胡萝卜素、神经酰胺和假神经酰胺、脂质复合物、一般天然来源的油,如牛油树油、杏油、月见草油(onagre oil)、李油、棕榈油、大溪地油(monoi oil)、HEPES;丙半胱氨酸;O-辛酰基-6-D-麦芽糖;甲基甘氨酸二乙酸的二钠盐,类固醇,如薯蓣皂苷配基和DHEA的衍生物;N-乙氧基羰基-4-对氨基苯酚、覆盆子萃取物;植物激素;酵母酿酒酵母(Saccharomyces cerevisiae)的萃取物;海藻的萃取物;大豆、羽扇豆、玉蜀黍和/或豌豆的萃取物;阿尔维林(alverine)和其盐,确切地说柠檬酸阿尔维林、假叶林和马栗的萃取物以及其混合物,此列表不为限制性的。

[0077] 然而,在本发明的任何实施例中,本文适用的额外成分可由其提供的益处或由其假定作用模式分类。然而,应理解,本文适用的额外成分可在一些情况下提供多于一个益处或通过多于一个作用模式操作。因此,为方便起见作出本文中的分类,且并不打算将额外成分限制于所列出的特定应用或应用。

[0078] 糖胺(氨基糖)

[0079] 本发明的组合物可包括糖胺,其也称为氨基糖。适用于本发明的糖胺化合物可包含PCT公开WO 02/076423和美国专利第6,159,485号中所描述的化合物。在一个实施例中,

组合物按组合物的重量计，包括约0.01重量％到约15重量％，更优选约0.1重量％到约10重量％，并且甚至更优选约0.5重量％到约5重量％的糖胺。

[0080] 糖胺来源可以是合成的或天然的，并且可以用作纯化合物或化合物的混合物(例如，来自天然来源的萃取物或合成材料的混合物)。举例来说，葡糖胺一般发现于许多贝类中并且还可以来源于真菌来源。如本文所用，“糖胺”包含所述和其盐(例如HCl盐)的异构体和互变异构体并且可购自西格玛化学公司(Sigma Chemical Co)。

[0081] 本文中适用的糖胺的实例包含葡糖胺、N-乙酰葡糖胺、甘露糖胺、N-乙酰甘露糖胺、半乳糖胺、N-乙酰半乳糖胺、其异构体(例如立体异构体)和其盐(例如HCl盐)。优选地用于本文中的是葡糖胺，确切地说，D-葡糖胺和N-乙酰葡糖胺，确切地说，N-乙酰-D-葡糖胺。

[0082] 维生素B3化合物

[0083] 本发明的组合物可包含维生素B3化合物。维生素B3化合物尤其适用于调节皮肤条件，如美国专利第5,939,082号中所描述。在一个实施例中，组合物按组合物的重量计，包括约0.001重量％到约50重量％，更优选约0.01重量％到约20重量％，甚至更优选约0.05重量％到约10重量％，并且再更优选约0.1重量％到约7重量％，甚至更优选约0.5重量％到约5重量％的维生素B3化合物。

[0084] 如本文所用，“维生素B3化合物”意指具有下式的化合物：

[0085] 其中R为—CONH2(即，烟酰胺)，—COOH(即，烟酸)或—CH2OH(即，烟醇)；其衍生物；和前述任一个的盐。

[0086] 前述维生素B3化合物的示范性衍生物包含烟酸酯，包含烟酸的非血管舒张酯(例如生育酚烟酸酯、肉豆蔻基烟酸酯)、烟氨基酸、羧酸的烟醇酯、烟酸N-氧化物和烟酰胺N-氧化物。

[0087] 适合的烟酸酯包含C1-C22、优选地C1-C16、更优选地C1-C6醇的烟酸酯。烟酸的非血管舒张酯包含生育酚烟酸酯和六烟酸肌醇；生育酚烟酸酯为优选的。

[0088] 维生素B3化合物的其它衍生物为由酰胺的一或多个氢的取代产生的烟酰胺的衍生物。所述衍生物的特定实例包含酰基甘氨酸(C8H8N2O3)和烟基氧肟酸(C6H6N2O2)。

[0089] 示范性烟醇酯包含羧酸水杨酸、乙酸、乙醇酸、棕榈酸等的烟醇酯。本文中适用的维生素B3化合物的其它非限制性实例为2-氯烟酰胺、6-氨烟酰胺、6-甲基烟酰胺、n-甲基-烟酰胺、n,n-二乙基烟酰胺、n-(羟甲基)-烟酰胺、喹啉酸酰亚胺、烟酰苯胺、n-苯甲基烟酰胺、n-乙基烟酰胺、烟胺比林、烟醛、异烟酸、甲基异烟酸、硫烟酰胺、丙酰苄胺异烟肼、1-(3-吡啶基甲基)脲、2-巯基烟酸、烟酸环己醇酯和烟胺哌嗪。

[0090] 以上维生素B3化合物的实例为所属领域中熟知的，且可购自多种来源，例如西格玛化学公司；ICN生物医药公司(ICN Biomedicals,Inc.)和奥德里奇化学公司(Aldrich Chemical Company)。

[0091] 本文中可以使用一或多种维生素B3化合物。优选维生素B3化合物为烟酰胺和生育酚烟酸酯。烟酰胺更优选。当使用时，烟酰胺的盐、衍生物和盐衍生物优选地为具有与烟酰胺大体上相同的功效的那些。

[0092] 维生素B3化合物的盐在本文中也是适用的。适用于本文中的维生素B3化合物的盐的非限制性实例包含有机或无机盐，如与阴离子无机物种的无机盐(例如氯化物、溴化物、碘化物、碳酸盐，优选地氯化物)和有机羧酸盐(包含单、二和三C1-C18羧酸盐，例如乙酸盐、

水杨酸盐、羟乙酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐，优选地例如乙酸盐的单羧酸盐)。所属领域的技术人员可以容易地制备维生素B3化合物的这些和其它盐(L-抗坏血酸和D-异抗坏血酸与烟酸和其酰胺的反应(<<The Reaction of L-Ascorbic and D-Iosascorbic Acid with Nicotinic Acid and Its Amide)，有机化学杂志(J.Organic Chemistry)，第14卷，22-26(1949))。

[0093] 可以包含维生素B3化合物作为大体上纯的材料，或作为通过与天然(例如，植物)来源适合物理和/或化学分离获得的萃取物。维生素B3化合物优选地大体上纯，更优选地基本上纯。

[0094] 脱氢乙酸(DHA)

[0095] 本发明的组合物可包含具有以下结构的脱氢乙酸：

[0096] 或其药学上可接受的盐、衍生物或互变异构体。脱氢乙酸的技术名称为3-乙酰-6-甲基-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮，且可购自龙沙(Lonza)。

[0097] 药学上可接受的盐包含碱金属盐，如钠和钾；碱土金属盐，如钙和镁；无毒的重金属盐；铵盐；和三烷基铵盐，如三甲铵和三乙铵。优选脱氢乙酸的钠盐、钾盐和铵盐。非常优选的是可作为Tristat SDHA购自Tri-K的脱氢乙酸钠。脱氢乙酸的衍生物包含但不限于其中CH3基团个别地或组合地经酰胺、酯、氨基、烷基和醇酯置换的任何化合物。脱氢乙酸的互变异构体可以描述为具有化学式C8H8O4并且一般具有以上结构。

[0098] 在一个实施例中，本发明的组合物可按组合物的重量计，包括约0.001重量％到约25重量％，优选约0.01重量％到约10重量％，更优选约0.05重量％到约5重量％，并且甚至更优选约0.1重量％到约1重量％的脱氢乙酸或其药学上可接受的盐、衍生物或互变异构体。

[0099] 植物固醇

[0100] 本发明的组合物可包括植物固醇。举例来说，一或多种植物固醇可以选自由以下组成的群组：β-谷固醇、菜油固醇、菜籽固醇、Δ5-燕麦固醇、羽扇豆醇、α-菠菜固醇、豆固醇、其衍生物、类似物和其组合。更优选地，植物固醇选自由以下组成的群组：β-谷固醇、菜油固醇、菜籽固醇、豆固醇、其衍生物和其组合。更优选地，植物固醇为豆固醇。

[0101] 植物固醇来源可以是合成的或天然的，并且可以用作基本上纯的化合物或化合物的混合物(例如，来自天然来源的萃取物)。植物固醇一般发现于植物油和脂肪的不可皂化部分中，且可用作游离固醇、乙酰化衍生物、固醇酯、乙氧基化或醣苷衍生物。更优选地，植物固醇为游离固醇。如本文所用，“植物固醇”包含所述的异构体和互变异构体并且可购自奥德里奇化学公司，西格玛化学公司和科宁(Cognis)。

[0102] 在一个实施例中，按组合物的重量计，本发明的组合物包括约0.0001重量％到约25重量％，更优选约0.001重量％到约15重量％，甚至更优选约0.01重量％到约10重量％，再更优选约0.1重量％到约5重量％，并且甚至更优选约0.2重量％到约2重量％的植物固醇。

[0103] 水杨酸化合物

[0104] 本发明的组合物可包括水杨酸化合物、其酯、其盐或其组合。在本发明的组合物的一个实施例中，按组合物的重量计，组合物优选地包括约0.0001重量％到约25重量％，更优选地约0.001重量％到约15重量％，甚至更优选地约0.01重量％到约10重量％，再更优选地

约0.1重量％到约5重量％，并且甚至更优选地约0.2重量％到约2重量％的水杨酸化合物。

[0105] 已脒定

[0106] 本发明的组合物可包含已脒定化合物、其盐和衍生物。

[0107] 在一个实施例中，按组合物的重量计，组合物包括约0.0001重量％到约25重量％，更优选约0.001重量％到约10重量％，更优选约0.01重量％到约5重量％，并且甚至更优选约0.02重量％到约2.5重量％的已脒定。

[0108] 如本文所用，已脒定衍生物包含已脒定化合物的任何异构体和互变异构体，包含但不限于有机酸和矿物酸，例如磺酸、羧酸等。优选地，已脒定化合物包含二羟乙基磺酸已脒定，可作为Eleastab®HP100购自赛罗生物实验室(Laboratoires Serobiologiques)。

[0109] 二烷酰基羟基脯氨酸化合物

[0110] 本发明的组合物可包括一或多种二烷酰基羟基脯氨酸化合物和其盐和衍生物。

[0111] 在一个实施例中，将按组合物的重量计约0.01重量％到约10重量％，更优选地约0.1重量％到约5重量％，甚至更优选地约0.1重量％到约2重量％二烷酰基羟基脯氨酸化合物优选地添加到组合物中。适合的衍生物包含但不限于酯，例如脂肪酯，包含但不限于三棕榈酰基羟基脯氨酸和二棕榈基乙酰基羟基脯氨酸。尤其适用的化合物为二棕榈酰基羟基脯氨酸。如本文所用，二棕榈酰基羟基脯氨酸包含所述的任何异构体和互变异构体，并且可以商标名Sepilift DPHP®购自赛比克公司(Seppic,Inc)。二棕榈酰基羟基脯氨酸的进一步论述呈现于PCT公开WO 93/23028中。优选地，二棕榈酰基羟基脯氨酸为二棕榈酰基羟基脯氨酸的三乙醇胺盐。

[0112] 类黄酮

[0113] 本发明的组合物可包括类黄酮化合物。类黄酮广泛地揭示于美国专利第5,686,082号中。如本文所用，“类黄酮”意指未经取代的类黄酮或经取代的类黄酮(即，单取代的类黄酮，或/和二取代的类黄酮，或/和三取代的类黄酮)。尤其适用于本发明的类黄酮的实例为一或多种黄酮、一或多种黄烷酮、一或多种异黄酮、一或多种香豆素、一或多种色酮、一或多种双香豆素、一或多种色满酮、一或多种色原烷醇、其异构体(例如顺式/反式异构体)和其混合物。

[0114] 优选地用于本文中的是黄酮和异黄酮，确切地说大豆黄酮(7,4′-二羟基异黄酮)、染料木素(5,7,4′-三羟基异黄酮)、雌马酚(7,4′-二羟基异黄酮)、5,7-二羟基-4′-甲氧基异黄酮、大豆异黄酮(从大豆萃取的混合物)和所述混合物的其它植物来源(例如红三叶草)和其混合物。还优选的为如橙皮素、橙皮苷和其混合物的黄烷酮。

[0115] 在一个实施例中，本文所述的类黄酮化合物可以按组合物的重量计约0.01重量％到约20重量％，更优选约0.1重量％到约10重量％，并且甚至更优选约0.5重量％到约5重量％添加。

[0116] N-酰基氨基酸化合物

[0117] 本发明的局部组合物可包括一或多种N-酰基氨基酸化合物。氨基酸可以是所属领域中已知的氨基酸中的任一种中的一种。本发明的N-酰基氨基酸化合物可对应于式：

[0118] 其中R可为氢、烷基(经取代或未经取代的、支链或直链)或烷基与芳香族基团的组合。

[0119] 优选地，N-酰基氨基酸化合物选自包括N-酰基苯丙氨酸、N-酰基酪氨酸、其异构

体、其盐和其衍生物的群组。氨基酸可以是D或L异构体或其混合物。

[0120] 在广泛类别的N-酰基苯丙氨酸衍生物中，尤其适用的是可以商标名Sepiwhite®购自赛比克(SEPPIC)的N-十一碳酰基-L-苯丙氨酸。

[0121] 在一个实施例中，按组合物的重量计，本发明优选地包括约0.0001重量％到约25重量％，更优选地约0.001重量％到约10重量％，更优选地约0.01重量％到约5重量％，并且甚至更优选地约0.02重量％到约2.5重量％的N-酰基氨基酸。

[0122] 类视黄醇

[0123] 本发明的组合物可包括优选地安全且有效量的类视黄醇，以使得所得组合物对于调节角质组织病状为安全且有效的，优选地用于调节角质组织中的可见和/或触觉不连续(例如调节皮肤老化迹象)。组合物可包括按组合物的重量计，约0.001重量％到约10重量％，更优选约0.005重量％到约2重量％，甚至更优选约0.01重量％到约1重量％，再更优选约0.01重量％到约0.5重量％的类视黄醇。组合物中使用的最优浓度将取决于所选择的特定类视黄醇，因为其效能可显著变化。

[0124] 如本文所用，“类视黄醇”包含具有维生素A在皮肤中的生物活性的维生素A或视黄醇样化合物的所有天然和/或合成类似物以及这些化合物的几何异构体和立体异构体。类视黄醇优选地选自视黄醇、视黄醇酯(例如视黄醇的C2-C22烷基酯，包含棕榈酸视黄酯、乙酸视黄酯、丙酸视黄酯)、视黄醛和/或视黄酸(包含全反式视黄酸和/或13-顺-视黄酸)或其混合物。更优选地，类视黄醇为除视黄酸外的类视黄醇。这些化合物为所属领域中熟知的，并且可购自多种来源，例如西格玛化学公司和殷格翰曼海姆(Boerhinger Mannheim)。在美国专利第4 677,120号、美国专利第4,885,311号、美国专利第5,049,584号、美国专利第5,124,356号和再发布34,075中描述了适用于本文中的其它类视黄醇。其它适合类视黄醇可包含生育酚-视黄酸酯[视黄酸的生育酚酯(反式或顺式)、阿达帕林(adapalene){6-[3-(1-金刚烷基)-4-甲氧苯基]-2-萘甲酸}和他扎罗汀(tazarotene)(642-(4,4-二甲基硫代色满-6-基)-乙炔基]烟酸乙酯)。优选类视黄醇包含视黄醇、棕榈酸视黄酯、乙酸视黄酯、丙酸视黄酯、视黄醛和其组合。更优选的是丙酸视黄酯，最优选地使用约0.1％到约0.3％。

[0125] 可以包含类视黄醇作为大体上纯的材料，或作为通过与天然(例如，植物)来源适合物理和/或化学分离获得的萃取物。类视黄醇优选地大体上纯，更优选地基本上纯。

[0126] 任选的肽

[0127] 本发明的组合物可包括额外肽。适合的肽可以包含但不限于二、三、四、五和六肽和其衍生物。在一个实施例中，组合物包括约1×10-7重量％到约20重量％，更优选约1×10-6重量％到约10重量％，甚至更优选约1×10-5重量％到约5重量％额外肽。

[0128] 如本文所用，“额外肽”是指含有十个或更少氨基酸和其衍生物、异构体和与其它物种(如金属离子(例如铜、锌、锰、镁等)的络合物的肽。如本文所用，肽是指天然存在的和合成的肽。本文中还适用含有肽的天然存在的和市售组合物。

[0129] 抗坏血酸盐和其它维生素

[0130] 本发明的组合物可包括一或多种维生素，如抗坏血酸盐(例如维生素C、维生素C衍生物、抗坏血酸、抗坏血酸葡糖苷、棕榈酸抗坏血酸盐、磷酸抗坏血酸镁、磷酸抗坏血酸钠)。所述维生素可包含但不限于维生素B、维生素B衍生物、维生素B1到维生素B12和其衍生物、维生素K、维生素K衍生物、维生素H、维生素D、维生素D衍生物、维生素E、维生素E衍生物和其

维他命原，如泛醇和其混合物。可以包含维生素化合物作为大体上纯的材料，或作为通过与天然(例如，植物)来源适合物理和/或化学分离获得的萃取物。在一个实施例中，当维生素化合物存在于本发明的组合物中时，组合物按组合物的重量计，包括约0.0001重量％到约50重量％，更优选约0.001重量％到约10重量％，再更优选约0.01重量％到约8重量％，并且再更优选约0.1重量％到约5重量％的维生素化合物。

[0131] 颗粒材料

[0132] 本发明的组合物可包括一或多种颗粒材料。适用于本发明的颗粒材料的非限制性实例包含有色和无色色素、干涉色素、无机粉末、有机粉末、复合粉末、光学增亮粒子，以及其组合。这些颗粒可为例如薄片形状、球形、细长或针状、或不规则形状、表面涂布或未涂布的、多孔或无孔的、带电或不带电的，并且可以粉末或预分散液形式添加到当前组合物中。在一个实施例中，颗粒材料以按组合物的重量计约0.01重量％至约20重量％、更优选地约0.05重量％至约10重量％、再更优选地约0.1重量％至约5重量％的含量存在。对于组合物中使用的色素、着色剂或填料粉末没有特定的限制。

[0133] 适用于本文的颗粒材料可包含但不限于氯氧化铋、绢云母、二氧化硅、云母、用硫酸钡或其它材料处理的云母、沸石、高岭土、二氧化硅、氮化硼、月桂酰基赖氨酸、尼龙、聚乙烯、滑石、苯乙烯、聚丙烯、聚苯乙烯、乙烯/丙烯酸共聚物、氧化铝、硅酮树脂、硫酸钡、碳酸钙、纤维素乙酸酯、PTFE、聚甲基丙烯酸甲酯、淀粉、经改性的淀粉(如淀粉辛烯基丁二酸铝)、蚕丝、玻璃和其混合物。优选的有机粉末/填充剂包含但不限于选自以下的聚合粒子：甲基硅倍半氧烷树脂微球体，例如由东芝硅酮(Toshiba silicone)以名称Tospearl 145A销售的那些；聚甲基丙烯酸甲酯的微球体，如由赛比克以名称Micropearl M 100销售的那些；交联聚二甲基硅氧烷的球形粒子，尤其如由道康宁东丽硅酮(Dow Corning Toray Silicone)以名称Trefil E 506C或Trefil E 505C销售的那些；聚酰胺的球形粒子，且更具体地说尼龙12，尤其如由阿托化学(Atochem)以名称Orgasol2002D Nat C05销售的那些；聚苯乙烯微球体，例如由戴诺粒子(Dyno Particles)以名称Dynospheres销售的那些；由科波(Kobo)以名称FloBead EA209销售的乙烯丙烯酸酯共聚物、PTFE、聚丙烯、淀粉辛烯基丁二酸铝，如由国家淀粉(National Starch)以名称Dry Flo销售的那些；聚乙烯的微球体，如由伊奎斯塔(Equistar)以名称Microthene FN510-00销售的那些，硅酮树脂、聚甲基硅倍半氧烷硅酮聚合物、由L-月桂酰基赖氨酸制得的薄片形粉末，和其混合物。

[0134] 本文还可使用干扰色素。干扰色素的最常见实例为层叠有约50-300nm的TiO2、Fe2O3、二氧化硅、氧化锡和/或Cr2O3的膜的云母。适用的干扰色素可从广泛多个供应商购得，例如罗纳(Rona)(Timiron™和Dichrona™)、皮斯波斯(Presperse)(Flonac™)、英格哈德(Englehard)(Duochrome™)、科波(SK-45-R和SK-45-G)、巴斯夫(BASF)(Sicopearls)和伊可卡特(Eckart)(例如贵重丝红(Prestige Silk Red))。

[0135] 适用于本发明的其它色素可以主要通过选择性吸收特定波长的可见光来提供色彩，并且包含无机色素、有机色素和其组合。所述适用的无机色素的实例包含氧化铁、亚铁氰化铁铵、锰紫、群青和氧化铬。有机色素可包含天然着色剂和合成单体和聚合物着色剂。实例为酞菁蓝和绿色色素。还可使用色淀、初级FD&C或D&C色淀和其掺合物。还可使用囊封可溶性或不溶性染料和其它着色剂。适用于本发明的无机白色或无色色素(例如TiO2、ZnO或ZrO2)可从多种来源购得。适合的颗粒材料的一个实例含有可购自美国化妆品

(U.S.Cosmetics)(TRONOX TiO2系列、SAT-T CR837、金红石TiO2)的材料，另一实例为由奥尼卡(Oxonica)提出的OPTISOL。

[0136] 本发明的色素/粉末可进行表面处理以提供增加的色彩稳定性和/或便于配制。适合的涂层材料的非限制性实例包含硅酮、卵磷脂、氨基酸、金属皂、聚乙烯和胶原蛋白。这些表面处理可为疏水性或亲水性的，其中疏水性处理是优选的。

[0137] 额外的防晒活性剂

[0138] 本发明的组合物可任选地含有组合的另一防晒活性剂。如本文所用，“防晒活性剂”包含防晒剂和物理防晒霜。适合的防晒活性剂可以为有机的或无机的。

[0139] 众多种常规的有机或无机防晒活性剂适用于本文中。在一个实施例中，组合物按组合物的重量计包括约0.1重量％至约20重量％、更典型地约0.5重量％至约10重量％的防晒活性剂。确切的量将根据所选防晒霜和所需防晒系数(SPF)而异。

[0140] 作为在UV-A和/或UV-B中有活性的有机遮蔽剂的实例，可能存在由其CTFA名称指示的特定提及的那些：对氨基苯甲酸衍生物：PABA、乙基PABA、乙基二羟丙基PABA、尤其是由ISP以名称“ESCALOL 507”销售的乙基己基二甲基PABA、甘油基PABA、由巴斯夫以名称“UVINUL P25”销售的PEG-25PABA、水杨酸衍生物：由罗纳/艾姆工业(RONA/EM INDUSTRIES)以名称“EUSOLEX HMS”销售的胡莫柳酯、由海尔曼(HAARMANN)和雷蒙(REIMER)以名称“NEO HELIOPAN OS”销售的水杨酸乙基己酯、由萨彻(SCHER)以名称“DIPSAL”销售的二丙二醇水杨酸酯、由海尔曼和雷蒙以名称“NEO HELIOPAN TS”销售的TEA水杨酸酯、二苯甲酰基甲烷衍生物：尤其由霍夫曼拉罗奇(HOFFMANN LA ROCHE)以商标“PARSOL 1789”销售的丁基甲氧基二苯甲酰基甲烷、异丙基二苯甲酰甲烷、肉桂衍生物：尤其由霍夫曼拉罗奇以商标“PARSOL MCX”销售的甲氧基肉桂酸乙基己基酯、肉桂酸异丙基甲氧基酯、由海尔曼和雷蒙以商标“NEO HELIOPAN E 1000”销售的肉桂酸异戊基甲氧基酯、西诺沙酯、DEA甲氧基肉桂酸酯、甲基肉桂酸二异丙基酯、乙基己酸酯二甲氧基肉桂酸甘油酯、ββ’-二苯基丙烯酸酯衍生物：尤其由巴斯夫以商标“UVINUL N539”销售的奥克立林(Octocrylene)、尤其由巴斯夫以商标“UVINUL N35”销售的氰基二苯基丙烯酸乙酯、二苯甲酮衍生物：由巴斯夫以商标“UVINUL 400”销售的二苯甲酮-1、由巴斯夫以商标“UVINUL D50”销售的二苯甲酮-2、由巴斯夫以商标“UVINUL M40”销售的二苯甲酮-3或氧苯酮、由巴斯夫以商标“UVINUL MS40”销售的二苯甲酮-4、由诺奎(NORQUAY)以商标“HELISORB 11”销售的二苯甲酮-5、二苯甲酮-6、由美国氨基氰(AMERICAN CYANAMID)以商标“SPECTRA-SORB UV-24”销售的二苯甲酮-8、由巴斯夫以商标“UVINUL DS-49”销售的二苯甲酮-9、二苯甲酮-12、苯亚甲基樟脑衍生物：3-苯亚甲基樟脑、由默克(MERCK)以名称“EUSOLEX 6300”销售的4-甲基苯亚甲基樟脑、苯亚甲基樟脑磺酸、樟脑苯甲烃铵甲硫酸盐、对苯二亚甲基二樟脑磺酸、聚丙烯酰胺甲基苯亚甲基樟脑、苯基苯并咪唑衍生物：尤其由默克以商标“EUSOLEX 232”销售的苯基苯并咪唑磺酸、由海尔曼和雷蒙以商标“NEO HELIOPAN AP”销售的苯并咪唑酸酯、三嗪衍生物：由西巴盖吉(CIBA GEIGY)以商标“TINOSORB S”销售的大茴香三嗪(Anisotriazine)、尤其由巴斯夫以商标“UVINUL T150”销售的乙基己基三嗪酮、由西格马3V以商标“UVASORB HEB”销售的二乙基己基丁酰胺三嗪酮、苯基苯并三唑衍生物：由罗地亚奇美(RHODIA CHIMIE)以名称“SILATRIZOLE”销售的甲酚曲唑三硅氧烷、邻氨基苯甲酸衍生物：由海尔曼和雷蒙以商标“NEO HELIOPAN MA”销售的邻氨基苯甲酸薄荷酯、咪唑啉衍生物：乙基己基二甲氧基苯亚甲

基二氧咪唑啉丙酸酯，苯亚甲基丙二酸酯衍生物：由霍夫曼拉罗奇以商标“PARSOL SLX”销售的具有苯亚甲基丙二酸酯官能团的聚有机硅氧烷，和其混合物。其它：二烃基肉桂酸衍生物(伞酮、甲基伞形酮、甲基乙酰-伞酮)；三羟基-肉桂酸衍生物(马栗树皮素(esculetin)、甲基马栗树皮素、瑞香素(daphnetin)和葡糖苷、马栗树皮苷(esculin)和瑞香苷(daphnin))；烃(二苯基丁二烯、芪)；二苯亚甲基丙酮和苯亚甲基苯乙酮；萘酚磺酸盐(2-萘酚-3,6-二磺酸和2-萘酚-6,8-二磺酸的钠盐)；二羟基萘甲酸和其盐；邻和对羟基联苯二磺酸盐；香豆素衍生物(7-羟基、7-甲基、3-苯基)；二唑(2-乙酰基-3-溴吲唑、苯基苯并噁唑、甲基萘噁唑、各种芳基苯并噻唑)；奎宁盐(硫酸氢盐、硫酸盐、氯化物、油酸盐和丹宁酸盐)；喹啉衍生物(8-羟基喹啉盐、2-苯基喹啉)；尿酸和紫尿酸；鞣酸和其衍生物(例如六乙醚)；(丁基卡必醇)(6-丙基向日葵基)醚；对苯二酚；更尤其优选的有机UV遮蔽剂选自以下化合物：水杨酸乙基己酯、丁基甲氧基二苯甲酰甲烷、甲氧基肉桂酸乙基己酯、奥克立林、苯基苯并咪唑磺酸、对苯二亚甲基二樟脑磺酸、二苯甲酮-3、二苯甲酮-4、二苯甲酮-5、4-甲基苯亚甲基樟脑、苯并咪唑酸酯、大茴香三嗪、乙基己基三嗪酮、二乙基己基丁酰胺三嗪酮、亚甲基双苯并三唑基四甲基丁基苯酚、甲酚曲唑三硅氧烷和其混合物。

[0141] 可用于根据本发明的组合物中的无机遮蔽剂尤其为经涂布或未经涂布的金属氧化物的纳米色素(初级粒子的平均大小：一般在5nm与100nm之间，优选地在10nm与50nm之间)，例如氧化钛(呈金红石和/或锐钛矿形式的非晶形或结晶)、氧化铁、氧化锌、氧化锆或氧化铈和其混合物的纳米色素。此外，涂布剂为氧化铝和/或硬脂酸铝。在EP-A-0-518,772和EP-A-0-518,773中尤其描述了经涂布或未经涂布的金属氧化物的所述纳米色素。一种优选的TiO2/ZnO2防晒剂为由奥尼卡提出的OPTISOL。

[0142] 当在本文中使用时，无机防晒剂以按组合物的重量计约0.1％至约20％、优选地约0.5％至约10％、更优选地约1％至约5％的量存在。

[0143] 抗皮下脂肪剂

[0144] 本发明的组合物还可以包括抗皮下脂肪剂。适合的试剂可包含但不限于黄嘌呤化合物(例如咖啡碱、茶碱、可可豆碱和氨茶碱)。在一个实施例中，当抗皮下脂肪化合物存在于本发明的组合物中时，组合物按组合物的重量计，包括约0.0001重量％到约50重量％，更优选约0.001重量％到约10重量％，再更优选约0.01重量％到约8重量％，并且再更优选约0.1重量％到约5重量％的抗皮下脂肪化合物。

[0145] 减肥、塑形或消耗活性剂

[0146] 组合物可包含一或多种选自以下的脂肪分解剂：磷酸二酯酶抑制剂(例如黄嘌呤衍生物)、能够在脂肪细胞表面处阻断α-2受体的α-2阻断剂化合物、β-肾上腺素促效剂和拮抗剂(例如阿尔维林和其有机或无机盐，例如柠檬酸阿尔维林)、抑制LDL和VLDL受体合成的试剂、脂肪酸合成的酶抑制剂(如乙酰CoA羧化酶)、或脂肪酸合成酶或西如利宁(cerulenine)、刺激β受体和/或G蛋白质的化合物、葡萄糖运输阻断剂(如斯如汀(serutine)或如汀(rutine))、能够阻断脂肪细胞表面处的NPY受体的神经肽Y(NPY)拮抗剂、cAMP和其化妆品上可接受的衍生物)、腺苷酸环化酶活性剂(如弗斯可林(forskolin))、调节脂肪酸传输的试剂、脂肪分解肽和脂肪分解蛋白质，如肽或蛋白质，如衍生自甲状旁腺激素的肽，尤其在专利FR 2788058和FR 2781231中描述。

[0147] 其它可用脂肪分解剂的实例包含植物和海洋萃取物：在植物萃取物中，可更特定

地提及以下萃取物:英国常春藤(English ivy/Hedera Helix),中国柴胡(Chinese thorowax/Bupleurum chinensis),山金车花(arnica/Arnica Montana L),迷迭香(rosemary/Rosmarinus officinalis N),万寿菊(marigold/Calendula officinalis),鼠尾草(sage/Salvia officinalis L),人参(ginseng/Panax ginseng),银杏(ginko biloba),圣约翰草(St.-John's-Wort/Hyperycum Perforatum),假叶林(butcher's-broom/Ruscus aculeatus L),欧洲蚊子草(European meadowsweet/Filipendula ulmaria L),大花爪哇茶(big-flowered Jarva tea/Orthosiphon Stamincus Benth),海藻(algae/Fucus Vesiculosus),桦树(birch/Betula alba),绿茶,可乐果(cola nut/Cola Nipida),马栗,竹子,积雪草(spadeleaf/Centella asiatica),帚石楠(heather),墨角藻(fucus),柳,鼠耳草(mouse-ear),七叶树皂角素(escine)萃取物,苍术(cangzhu)萃取物,金黄洋甘菊(chrysanthellum indicum)萃取物,亚美尼亚属(Armeniacea genus)的植株萃取物,白术(Atractylodis Platicodon),风龙(Sinnomenum),牵牛子(Pharbitidis),千斤拔(Flemingia),彩叶草(Coleus)如弗氏彩叶草(C.Forskohlii),布氏彩叶草(C.blumei),伊氏彩叶草(C.esquirolii),斯氏彩叶草(C.scutellaroides),仙氏彩叶草(C.xanthantus)和巴氏彩叶草(C.Barbatus)的萃取物,如巴氏彩叶草根的萃取物,巴劳草(Ballote)萃取物,三蝶果(Guioa)萃取物,骨碎补(Davallia),榄仁树(Terminalia),玉蕊(Barringtonia),山黄麻(Trema),号角树(antirobia),伞树(cecropia),阿甘树(argania),薯蓣(dioscoreae),如对薯蓣(Dioscorea opposita)或墨西哥薯蓣(Dioscorea Mexican),如海洋来源的萃取物:海藻或浮游植物萃取物,如掌状海带(Laminaria digitata),硅藻(diatoms)萃取物,海藻萃取(rhodysterol)。所有这些萃取物当然能够做成混合物。

[0148] 根据本发明的组合物还可以另外含有一或多种额外活性剂,其选自以下当中:作用于微循环的试剂(血管保护剂或血管舒张剂),如天然类黄酮、螺可吉宁(ruscogenine)、马栗树糖苷(esculoside)、七叶树皂角素(escine)、烟酸酯、哌替啶甲基查耳酮(heperidine methyl chalcone)、假叶林、薰衣草或迷迭香的精油、阿密茴(Ammi visnaga)的萃取物;抗糖化剂,如积雪草(Centella asiatica)和豨莶(Siegesbeckia)的萃取物、活性硅、植物氨基酸(amadorine)、硫组氨酸三甲基内盐(ergothioneine)和其衍生物、羟基芪(hydroxystilbene)和其衍生物(例如白藜芦醇(resveratrol))、杜鹃花(Ericaceae)科的植物萃取物,确切地说覆盆子萃取物(蓝莓萃取物(Vaccinium angustifollium))、维生素C和其衍生物、视黄醇和其衍生物。

[0149] 丁基化羟基甲苯(BHT)和丁基化羟基大茴香醚(BHA)

[0150] 本发明的局部组合物可包括BHT或BHA。

[0151] 在一个实施例中,添加按组合物的重量计约0.0001重量%到约20重量%,更优选地约0.001重量%到约10重量%,甚至更优选地约0.01重量%到约5重量%,并且再更优选地约0.1重量%到约0.5重量%BHT和/或BHA。

[0152] 局部麻醉剂

[0153] 本发明的组合物还可含有安全且有效量的局部麻醉剂。局部麻醉剂药物的实例包含苯佐卡因(benzocaine)、利多卡因(lidocaine)、布比卡因(bupivacaine)、氯普鲁卡因(chlorprocaine)、狄布卡因(dibucaine)、依替卡因(etidocaine)、甲哌卡因

(mepivacaine)、丁卡因(tetracaine)、达克罗宁(dyclonine)、海克卡因(hexylcaine)、普鲁卡因(procaine)、可卡因(cocaine)、氯胺酮(ketamine)、普拉莫星(pramoxine)、苯酚和其药学上可接受的盐。

[0154] 脱皮/角质溶解活性剂

[0155] 可将脱皮/角质溶解活性剂添加到本发明的组合物中。在一个实施例中,组合物按组合物的重量计包括约0.01重量%到约10重量%,优选约0.1重量%到约5重量%,更优选约0.5重量%到约2重量%的脱皮/角质溶解活性剂。

[0156] 适用的角质溶解剂和/或脱皮剂的实例包含脲、水杨酸和其烷基衍生物、饱和和不饱和单羧酸、饱和和不饱和双羧酸、三羧酸、单羧酸的α羟基酸和β羟基酸、双羧酸的α羟基酸和β羟基酸、三羧酸的α羟基酸和β羟基酸、聚羧酸、聚羟基单羧酸、聚羟基双羧酸、聚羟基三羧酸的酮酸、α酮酸、β酮酸。

[0157] 此材料群组的说明性实例为2-羟基乙酸(乙醇酸);2-羟基丙酸(乳酸);2-甲基2-羟基丙酸(甲基乳酸);2-羟基丁酸;2-羟基戊酸;2-羟基己酸;2-羟基庚酸;2-羟基辛酸;2羟基壬酸;2-羟基癸酸;2-羟基十一烷酸;2-羟基十二烷酸(α-羟基月桂酸);2-羟基十四烷酸(α-羟基肉豆蔻酸);2-羟基十六烷酸(α-羟基棕榈酸);2-羟基十八酸(α-羟基硬脂酸);2-羟基二十烷酸(α-羟基花生四烯酸);2-苯基2-羟基乙酸(杏仁酸);2,2-二苯基2-羟基乙酸(二苯基乙醇酸);3-苯基2-羟基丙酸(苯基乳酸);2-苯基2-甲基2-羟基乙酸(阿卓乳酸);2-(4′-羟基苯基)2-羟基乙酸;2-(4′-氯苯基2-羟基乙酸;2-(3′-羟基-4′-甲氧苯基)2-羟基乙酸;2-(4′-羟基-3′-甲氧苯基)2-羟基乙酸;3′-(2-羟基苯基)2-羟基丙酸;3-(4′-羟基苯基)2-羟基丙酸;和2-(3′,4′二羟基苯基),和2-羟基乙酸,5-正辛酰基水杨酸,5-正十二酰基水杨酸,5-正癸酰基水杨酸,5-正辛基水杨酸,5-正庚氧基水杨酸,4-正庚氧基水杨酸和2-羟基-3-甲基苯甲酸或其烷氧基衍生物,如2-羟基-3-甲基氧基苯甲酸。

[0158] 优选的角质溶解剂选自包括以下的群组:乙醇酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、乳酸、丙酮酸、葡糖酸、葡糖醛酸、苹果酸、杏仁酸、草酸、丙二酸、丁二酸、乙酸、苯酚、间苯二酚、视黄酸、阿达帕林、三氯乙酸、5-氟尿嘧啶、壬二酸。角质溶解剂也是以上所列化合物的盐、酯、可能的顺或反式形式、外消旋混合物和/或相对右旋或左旋形式。所述物质可以单独使用或彼此结合使用。

[0159] 适用于本文中的其它角质溶解剂可以包含基于称为Keratoline™且由赛德玛(Sederma)提供的蛋白酶的酶促去角质素。

[0160] 适合用于本文中的一种脱皮系统包括水杨酸和两性离子表面活性剂并且描述于美国专利第5,652,228号中。适用于本文中的另一种脱皮系统含有硫氢基化合物和两性离子表面活性剂并且描述于美国专利第5,681,852号中。如在此引用的专利中所描述的那些的两性离子表面活性剂也可适用作本文中的脱皮剂,其中鲸蜡基甜菜碱是尤其优选的。

[0161] 抗痤疮活性剂

[0162] 本发明的组合物可包括一或多种抗痤疮活性剂。适用的抗痤疮活性剂的实例包含间苯二酚、硫、红霉素、水杨酸、过氧化苯甲酰、脱氢乙酸和锌。

[0163] 在一个实施例中,当抗痤疮化合物存在于本发明的组合物中时,组合物按组合物的重量计,包括约0.0001重量%到约50重量%,更优选约0.001重量%到约10重量%,再更优选约0.01重量%到约8重量%,并且再更优选约0.1重量%到约5重量%的抗痤疮化合物。

[0164] 抗皱纹活性剂/抗萎缩活性剂

[0165] 本发明的组合物可包括一或多种抗皱纹活性剂或抗萎缩活性剂。适合用于本发明的组合物的示范性抗皱纹/抗萎缩活性剂包含含硫D和L氨基酸以及其衍生物和盐，确切地说N-乙酰衍生物，其优选实例为N-乙酰-L-半胱氨酸；硫醇，例如乙烷硫醇、羟基酸(例如，α-羟基酸，如乳酸和乙醇酸或β-羟基酸，如水杨酸和水杨酸衍生物，如辛酰基衍生物、乳糖酸)、酮酸(例如，丙酮酸)、植酸、抗坏血酸(维生素C)、芪、肉桂酸酯、白藜芦醇、活动素、玉米素、二甲氨基乙醇、来自天然来源的肽(例如大豆肽)和糖酸的盐(例如葡糖酸锰、葡糖酸锌)、硫辛酸；溶血磷脂酸、皮肤剥离剂(例如苯酚等)、维生素B3化合物和类视黄醇和其它维生素B化合物(例如硫胺(维生素B1)、泛酸(维生素B5)、核黄素(维生素B2)和其衍生物和盐(例如HCL盐或钙盐)。

[0166] 在一个实施例中，当抗皱纹/抗萎缩化合物存在于本发明的组合物中时，组合物按组合物的重量计，包括约0.0001重量％到约50重量％，更优选约0.001重量％到约10重量％，再更优选约0.01重量％到约8重量％，并且再更优选约0.1重量％到约5重量％的抗皱纹/抗萎缩化合物。

[0167] 抗氧化剂/自由基清除剂

[0168] 本发明的组合物可包含抗氧化剂/自由基清除剂。在一个实施例中，组合物包括约0.01％到约10％，更优选约0.1％到约5％的抗氧化剂/自由基清除剂。

[0169] 可使用抗氧化剂/自由基清除剂，如棕榈酸视黄酯、抗坏血酸(维生素C)和其盐、脂肪酸的抗坏血酸盐、抗坏血酸衍生物(例如磷酸抗坏血酸镁、磷酸抗坏血酸钠、山梨酸抗坏血酸盐)、生育酚(维生素E)、生育酚山梨酸酯、生育酚乙酸酯、生育酚的其它酯、丁基化羟基苯甲酸和其盐、过氧化物包含过氧化氢、过硼酸盐、硫代羟乙酸盐、过硫酸盐、6-羟基-2,5,7,8-四甲基苯并二氢吡喃-2-甲酸(以商标名Trolox®可商购)、五倍子酸和其烷基酯，尤其是没食子酸丙酯、尿酸和其盐和烷基酯、胺(例如N,N-二乙基羟基胺、氨基-胍)、正二氢愈创酸、生物类黄酮、硫醇基化合物(例如谷胱甘肽)、二羟基反丁烯二酸和其盐、赖氨酸吡酮酸盐(lysine pidolate)、精氨酸吡咯酸盐(arginine pilolate)、氨基酸、水飞蓟素、赖氨酸、1-甲硫氨酸、脯氨酸、超氧化歧化酶、山梨酸和其盐、硫辛酸、橄榄萃取物、茶萃取物、多酚(如来自松树皮的前花青素(proanthocyanidine))、类胡萝卜素、姜黄素化合物(如四氢姜黄素、OCTA(L-2-氧-4-噻唑啶甲酸))、谷胱甘肽、黑素、迷迭香萃取物和葡萄皮/种子萃取物。

[0170] 润湿剂、保湿剂和调理剂

[0171] 本发明的组合物可含有安全且有效量的选自例如润湿剂、保湿剂和皮肤调理剂的调理剂。可以采用多种这些材料，并且在一个实施例中，按组合物的重量计，可以约0.01％到约20％，更优选约0.1％到约10％，并且再更优选约0.5％到约7％的含量存在。这些材料可包含但不限于：胍、脲、乙醇酸、羟乙酸盐(例如铵和季烷基铵)、水杨酸、乳酸、乳酸盐(例如铵和季烷基铵)、其多种形式中的任一种的真芦荟(例如真芦荟凝胶)、聚羟基醇(如山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇、赤藻糖醇、甘油、己三醇、丁三醇、丙二醇、丁二醇、己二醇等)、聚乙二醇、糖(例如蜜二糖)、淀粉、糖和淀粉衍生物(例如烷氧基化葡萄糖、果糖、葡糖胺)、透明质酸、乳酰胺单乙醇胺、乙酰胺单乙醇胺、泛醇、尿囊素、石油和其混合物。本文中还适用的是美国专利第4,976,953号中所描述的丙氧基化甘油。

[0172] 还可适用的是糖和相关材料的各种C1-C30单酯和聚酯。这些酯衍生自糖或多元醇部分以及一或多个羧酸部分。

[0173] 优选地，调理剂选自脲、胍、蔗糖聚酯、泛醇、右泛醇、尿囊素、甘油和其组合。

[0174] 润湿剂可选自由以下组成的群组：多元醇、水溶性烷氧基化非离子聚合物，和其混合物。适用于本文的多元醇包含前述聚羟基醇和甘油、己二醇、乙氧基化葡萄糖、1,2-己烷二醇、二丙二醇、海藻糖、二甘油、麦芽糖醇、麦芽糖、葡萄糖、果糖、硫酸软骨素钠、透明质酸钠、磷酸腺苷钠、乳酸钠、吡咯烷酮碳酸盐、葡糖胺、环糊精和其混合物。本文中适用的水溶性烷氧基化非离子聚合物包含分子量高达约1000的聚乙二醇和聚丙二醇，如具有CTFA名称PEG-200、PEG-400、PEG-600、PEG-1000、PPG-12/SMDI共聚物和其混合物的那些。

[0175] 活性氧产生抑制剂

[0176] 本发明的组合物还可包括选自包括以下的群组的活性氧产生抑制剂：槲皮素、芸香苷、黄杉素、堪非醇、杨梅黄素、姜黄素、白藜芦醇、槟榔碱、芹黄素、汉黄芩素、木犀草素、鸢尾黄素和其混合物。

[0177] 此活性氧产生抑制剂可以按组合物的重量计约0.001重量％到约5重量％，更优选约0.01重量％到约3重量％的量含在内。

[0178] 螯合剂

[0179] 本发明的组合物还可包括螯合剂或螯合试剂。如本文所用，“螯合剂”或“螯合试剂”意指能够通过形成络合物从系统去除金属离子以使得金属离子无法容易参与或催化氧自由基形成的活性剂。在一个实施例中，螯合剂添加到本发明的组合物中，优选地按组合物的重量计约0.00001重量％到约10重量％，更优选地约0.001重量％到约5重量％。螯合剂的实例包含N-羟基丁二酰亚胺、EDTA、EDTA二钠、NTA、去铁胺、羟肟酸和其盐、植酸、肌醇六磷酸、葡糖酸和其盐、转铁蛋白、乳铁传递蛋白；糠偶酰二肟和其衍生物。

[0180] 消炎剂

[0181] 可将消炎剂添加到本发明的组合物中。在一个实施例中，以按组合物的重量计约0.01重量％到约10重量％，优选约0.5重量％到约5重量％的含量添加消炎剂。组合物中使用的消炎剂的确切量将取决于所利用的特定消炎剂，因为所述试剂效能大幅变化。甾族消炎剂可包含但不限于皮质类固醇，如氢皮质酮。此外，本文中可以使用非类固醇消炎剂。由这一群组涵盖的化合物的种类为所属领域的技术人员所熟知。可适用于本发明的组合物的特定非类固醇消炎剂包含但不限于昔康(oxicam)(如吡罗昔康(piroxicam))、水杨酸酯(如阿司匹林(aspirin))；乙酸衍生物，如联苯乙酸、芬那酯(fenamate)，如依托芬那酯(flufenamic)、氟芬那酸、甲芬那酸、甲氯芬那酸；丙酸衍生物，如布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、吡唑和其混合物。还可采用这些非类固醇消炎剂的混合物以及这些试剂的皮肤病学可接受的盐和酯。

[0182] 最后，所谓的“天然”消炎剂适用于本发明的方法。所述试剂可以适合地通过从天然来源(例如植物、真菌、微生物的副产物)的适合物理和/或化学分离以萃取物形式获得或可以合成方式制备。举例来说，可使用小烛树蜡(candelilla wax)、没药醇(例如，α没药醇)、真芦荟、植物固醇(例如，植物固醇)、曼吉沙(Manjistha)(从茜草属(genus Rubia)中的植物，确切地说茜草(Rubia Cordifolia)萃取)和穆库尔(Guggal)(从没药属(genus Commiphora)中的植物，确切地说印度没药(Commiphora Mukul)萃取)、可乐果属(kola)萃

取物、甘菊、红三叶草萃取物、卡瓦胡椒(Piper methysticum)萃取物(卡哇咔哇(Kava Kava),来自假马齿苋(Bacopa monieri)萃取物(Bacocalmine™))和柳珊瑚萃取物。本文中适用的消炎剂包含尿囊素和甘草(植物属/物种光果甘草(Glycyrrhiza glabra))家族的化合物,包含甘草次酸(glycyrrhetic acid)、甘草酸(glycyrrhizic acid)和其衍生物(例如盐和酯)。前述化合物的适合盐包含金属和铵盐。适合的酯包含酸的C2-C24饱和或不饱和酯,优选地C10-C24,更优选地C16-C24。前述的特定实例包含油溶性甘草萃取物、甘草酸和甘草次酸本身、甘草酸单铵、甘草酸单钾、甘草酸二钾、1-β-甘草次酸、硬脂基甘草次酸盐和3-硬脂氧基-甘草次酸和3-丁二酰基氧基-β-甘草次酸二钠。硬脂基甘草次酸盐为优选的。额外的消炎剂包含薯蓣皂苷醇(diosgenol)、皂素(saponine)、皂苷配基(sapogenine)、木酚素(lignane)、三萜马栗树皂素(triterpenes saponosides)和配基(genine)。

[0183] 晒黑活性剂

[0184] 本发明的组合物可包括晒黑活性剂。在一个实施例中,组合物按组合物的重量计包括约0.1重量%到约20重量%,更优选约2重量%到约7重量%,并且甚至更优选约3重量%到约6重量%的晒黑活性剂。优选的晒黑活性剂为二羟基丙酮,其也称为DHA或1,3-二羟基-2-丙酮。

[0185] 皮肤增亮剂

[0186] 本发明的组合物可含有皮肤增亮剂。当使用时,组合物优选地含有按组合物的重量计约0.001重量%到约10重量%,更优选地约0.02重量%到约5重量%,还优选地约0.05重量%到约2重量%的皮肤增亮剂。适合的皮肤增亮剂包含所属领域中已知的那些,包含曲酸、对苯二酚、氨基苯酚衍生物、N-胆固醇氧基羰基-对氨基苯酚和N-乙氧基羰基-对氨基苯酚;亚氨苯酚衍生物、L-2-氧代噻唑烷-4-甲酸或丙半胱氨酸,以及其盐和酯、熊果苷、传明酸、抗坏血酸和其衍生物(例如,磷酸抗坏血酸镁或磷酸抗坏血酸钠、抗坏血酸葡糖苷等(例如来自林原(Hayashibara)的AA2G)和萃取物(例如桑椹萃取物、胎盘萃取物、黄芩萃取物构树萃取物(skullcap extract broussonetia extract)、油溶性甘草萃取物(如,可购自马如正(Maruzen)的这些)、油溶性甘草萃取物(甘草(glycyrrhiza)、甘菊萃取物(如可购自花王(Kao)的这些)、间传明酸/维生素C乙基(如可购自资生堂(Shiseido)的这些)、单磷酸腺苷二钠(由奥特苏卡(Otsuka)提供的APM)、鞣花酸(ellagic acid)(狮王(Lion))、丁基间苯二酚(rucinol)(宝丽(Pola))、乙基抗坏血酸酯)。

[0187] 抗微生物、抗细菌和抗真菌活性剂

[0188] 本发明的组合物可包括一或多种抗真菌或抗微生物活性剂。可将安全且有效量的抗微生物或抗真菌活性剂添加到本发明组合物中。在一个实施例中,组合物包括按组合物的重量计约0.001重量%到约10重量%,优选约0.01重量%到约5重量%,并且更优选约0.05重量%到约2重量%的抗微生物或抗真菌活性剂。

[0189] 适合的抗微生物活性剂包含煤焦油、硫、怀特菲尔德软膏(whitfield's ointment)、卡斯特拉尼涂料(castellani's paint)、氯化铝、龙胆紫、奥克派洛克斯(octopirox)(啶酮乙醇胺盐)、3,4,4′-三氯对称二苯脲(三氯生(trichlosan))、三氯卡班(triclocarban)、环吡酮乙醇胺、十一碳烯酸以及其金属盐、硫代硫酸钠、丙二醇、苦橙的油、脲制剂、灰黄霉素、8-羟基喹啉环醌醇(ciloquinol)、噻苯达唑、硫代氨基甲酸酯、卤普罗近(haloprogin)、多烯、羟基吡啶酮、吗啉、苯甲胺、烯丙基胺(如特比萘芬

(terbinafine))、茶树油、丁香叶油、芫荽、玫瑰草(palmarosa)、小檗碱(berberine)、百里香红(thyme red)、肉桂油、肉桂醛、香茅酸(citronellic acid)、扁柏酚(hinokitol)、页岩油(ichthyol pale)、Sensiva SC-50、Elestab HP-100、壬二酸、溶细胞酶、碘代丙炔基丁基氨基甲酸酯(IPBC)、异噻唑啉酮,如辛基异噻唑啉酮和唑,和其组合。优选的抗微生物剂包含伊曲康唑(itraconazole)、酮康唑(ketoconazole)、硫化硒和煤焦油。在一个实施例中,一或多种抗真菌或抗微生物活性剂与选自吡啶硫酮的多价金属盐的去头皮屑活性剂组合。

[0190] a.唑

[0191] 唑抗微生物剂包含咪唑,如苯并咪唑,苯并噻唑,联苯苄唑,布康唑硝酸酯(butoconazole nitrate),甘宝素(climbazole),克霉唑(clotrimazole),氯康唑(croconazole),依柏康唑(eberconazole),益康唑(econazole),新康唑(elubiol),芬替康唑(fenticonazole),氟康唑(fluconazole),氟地咪唑(flutimazole),异康唑(isoconazole),酮康唑(ketoconazole),拉诺康唑(lanoconazole),甲硝哒唑(metronidazole),咪康唑(miconazole),奈康唑(neticonazole),奥莫康唑(omoconazole),奥昔康唑硝酸酯(oxiconazole nitrate),舍他康唑(sertaconazole),硫康唑硝酸酯(sulconazole nitrate),噻康唑(tioconazole),噻唑,和三唑,如特康唑(terconazole)和伊曲康唑(itraconazole),和其组合。当存在于组合物中时,唑抗微生物活性剂以按组合物的重量计约0.01重量%到约5重量%,优选约0.1重量%到约3重量%,并且更优选约0.3重量%到约2重量%的量包含在内。在本文中尤其优选的是酮康唑和甘宝素。

[0192] b.硫化硒

[0193] 硫化锌为适于用于本发明的抗微生物组合物的颗粒去头皮屑剂,其有效浓度在按组合物重量计约0.1重量%到约4重量%,优选约0.3重量%到约2.5重量%,更优选约0.5重量%到约1.5范围内。

[0194] c.硫

[0195] 硫还可在本发明的抗微生物组合物中用作颗粒抗微生物/去头皮屑剂。颗粒硫的有效浓度典型地为按组合物的重量计约1重量%到约4重量%,优选约2重量%到约4重量%。

[0196] d.额外抗微生物活性剂

[0197] 本发明的额外抗微生物活性剂可包含一或多种角质溶解剂,如水杨酸、白千层属灌木(melaleuca)(茶树)和木炭萃取物。本发明还可包括抗微生物活性剂的组合。所述组合可包含奥克派洛克斯和吡啶硫酮锌组合、松油和硫组合、水杨酸和吡啶硫酮锌组合、奥克派洛克斯和甘宝素(climbasole)组合,和水杨酸和奥克派洛克斯组合,和其混合物。

[0198] 本文适用的活性剂的优选实例包含选自由以下组成的群组的那些活性剂:过氧化苯甲酰,3-羟基苯甲酸,乙醇酸,乳酸,4-羟基苯甲酸,2-羟基丁酸,2-羟基戊酸,2-羟基己酸,植酸,硫辛酸,壬二酸,花生四烯酸,过氧化苯甲酰,四环素,布洛芬,萘普生,氢皮质酮,醋氨酚,间苯二酚,苯氧基乙醇,苯氧基丙醇,苯氧基异丙醇,2,4,4′-三氯-2′-羟基二苯醚,3,4,4′-三氯对称二苯脲,奥克派洛克斯,环吡酮,利多卡因盐酸盐,克霉唑,咪康唑,酮康唑,新霉素硫酸酯,和其混合物。

[0199] 增稠试剂(包含增稠剂和胶凝剂)

[0200] 本发明的组合物可包括一或多种增稠剂。在一个实施例中，增稠剂以按组合物重量计约0.05重量％到约10重量％，优选约0.1重量％到约5重量％，并且更优选约0.25重量％到约4重量％的含量存在。增稠剂的非限制性类别包含选自以下的那些：

[0201] a.羧酸聚合物

[0202] 这些聚合物为交联化合物，其含有一或多种衍生自以下的单体：丙烯酸、经取代的丙烯酸，以及这些丙烯酸和经取代的丙烯酸的盐和酯，其中交联剂含有两个或更多个碳-碳双键并且衍生自多元醇。

[0203] 适用于本文中的市售羧酸聚合物的实例包含卡波姆，其为与蔗糖或季戊四醇的烯丙醚交联的丙烯酸均聚物。卡波姆可以来自B.F.古德里奇(B.F.Goodrich)的Carbopol® 900系列(例如Carbopol® 954)获得。此外，其它适合的羧酸聚合剂包含Ultrez® 10(B.F.古德里奇)和丙烯酸C10-30烷基酯与以下一或多个单体的共聚物：丙烯酸、甲基丙烯酸或其短链(即，C1-4醇)酯中的一种，其中交联剂是蔗糖或季戊四醇的烯丙醚。这些共聚物称为丙烯酸酯/丙烯酸C10-C30烷基酯交联聚合物，并且可以来自B.F.古德里奇的Carbopol® 1342、Carbopol® 1382、Pemulen TR-1和Pemulen TR-2购得。换句话说，本文适用的羧酸聚合物增稠剂的实例为选自卡波姆、丙烯酸酯/丙烯酸C10-C30烷基酯交联聚合物，和其混合物的那些。

[0204] b.交联聚丙烯酸酯聚合物

[0205] 本发明的组合物可以任选地含有适用作增稠剂或胶凝剂的交联聚丙烯酸酯聚合物，包含阳离子和非离子聚合物，其中阳离子剂一般是优选的。适用的交联非离子聚丙烯酸酯聚合物和交联阳离子聚丙烯酸酯聚合物的实例为美国专利第5,100,660号、美国专利第4,849,484号、美国专利第4,835,206号、美国专利第4,628,078号、美国专利第4,599,379号和EP 228,868号中描述的那些。

[0206] c.聚丙烯酰胺聚合物

[0207] 本发明的组合物可任选地含有聚丙烯酰胺聚合物，尤其是非离子聚丙烯酰胺聚合物，包含经取代的支链或非支链聚合物。这些聚丙烯酰胺聚合物中优选的是给定CTFA名称聚丙烯酰胺和异烷烃和月桂醇醚-7(其可以商标名Sepigel 305从赛比克公司获得)的非离子聚合物。

[0208] 适用于本文中的其它聚丙烯酰胺聚合物包含丙烯酰胺和经取代的丙烯酰胺与丙烯酸和经取代的丙烯酸的多嵌段共聚物。这些多嵌段共聚物的市售实例包含来自莱宝康化学公司(Lipo Chemicals,Inc)的Hypan SR150H、SS500V、SS500W、SSSA100H。

[0209] 这些组合物还可以含有由来自守护者联盟(United Guardian)的称为Lubrajel®的产品范围所示例的类型的增稠和纹理化凝胶。这些凝胶具有保湿、稠化、稳定特性并且可以在1与99％之间，最有利地在5至15％之间的浓度范围内使用。

[0210] d.多醣

[0211] 可在本文中使用广泛多种多醣。“多醣”是指含有重复糖(即碳水化合物)单元主链的胶凝剂。多醣胶凝剂的非限制性实例包含选自由以下组成的群组的那些：纤维素、羧甲基羟基乙基纤维素、纤维素乙酸酯丙酸酯甲酸酯、羟基乙基纤维素、羟基乙基乙基纤维素、羟基丙基纤维素、羟基丙基甲基纤维素、甲基羟基乙基纤维素、微晶纤维素、纤维素硫酸钠和

其混合物。本文还可使用被烷基取代的纤维素。烷基羟烷基纤维素醚中优选的是给定CTFA名称鲸蜡基羟乙基纤维素(其为鲸蜡醇和羟乙基纤维素的醚)的材料。此材料由亚跨龙公司(Aqualon Corporation)以商标名Natrosol®CS Plus销售。

[0212] 其它适用的多醣包含硬葡聚糖,其包括具有(1-3)连接的葡萄糖单元的直链,每三个单元具有(1-6)连接的葡萄糖,其市售实例为来自米歇尔梅西产品公司(Michel Mercier Products Inc.)的Clearogel™CS11。

[0213] e.胶

[0214] 本文中适用的其它增稠和胶凝剂包含主要来源于天然来源的材料。这些胶凝胶的非限制性实例包含阿拉伯胶、琼脂、海藻胶、海藻酸、海藻酸铵、胶淀粉、海藻酸钙、角叉菜胶钙、肉碱、角叉菜胶、糊精、明胶、结冷胶、瓜尔胶、瓜尔羟丙基三氯化铵(guar hydroxypropyltrimonium chloride)、锂皂石、透明质酸、水合二氧化硅、羟丙基聚葡萄胺糖、羟丙基瓜尔胶、刺槐树胶(karaya gum)、海带、刺槐豆胶(locust bean gum)、纳豆胶、海藻酸钾、角叉菜胶钾、丙二醇海藻酸盐、菌类植物胶、羧甲基聚葡萄糖钠、角叉菜胶钠、黄蓍胶、黄原胶和其混合物。

[0215] 止汗活性剂

[0216] 止汗活性剂也可以包含于本发明的组合物中。适合的止汗活性剂包含严格金属的盐,尤其铝锆和锌的无机和有机盐,以及其混合物。尤其优选的是含铝和/或含锆材料或盐,如卤化铝、氯化羟铝、卤化羟铝、卤化氧锆、卤化羟锆和其混合物。在一个实施例中,当止汗活性剂存在于本发明的组合物中时,组合物包括按组合物的重量计约0.01重量%到约50重量%,更优选约0.1重量%到约40重量%,并且再更优选约1重量%到约30重量%的止汗化合物。

[0217] 去垢表面活性剂

[0218] 本发明的组合物可包含约1%到约90%,更优选约5%到约10%的去垢表面活性剂。可以包含去垢表面活性剂组分以向组合物提供清洁性能。去垢表面活性剂组分又可包括阴离子去垢表面活性剂、两性离子或两性去垢表面活性剂或其组合。适用于本文组合物的适合阴离子去垢表面活性剂组分包含已知适用于护发或其它个人护理清洁组合物的那些。当包含时,组合物中阴离子表面活性剂组分的浓度可以优选地足以提供所需清洁和起泡性能,并且一般可以在约5%到约50%,优选约8%到约30%,更优选约10%到约25%,甚至更优选约12%到约22%范围内。

[0219] 适合用于组合物中的优选阴离子表面活性剂为烷基和烷基醚硫酸酯。其它适合的阴离子去垢表面活性剂为有机、硫酸反应产物、羟乙基磺酸烷酰基酯的水溶性盐、甲基牛磺酸酯、烯烃磺酸酯和β-烷烃磺酸烷基氧基酯的脂肪酸酰胺的钠或钾盐。用于组合物的优选阴离子去垢表面活性剂包含硫酸月桂基铵、月桂醇聚醚硫酸铵、三乙胺硫酸月桂基盐、三乙胺月桂醇聚醚硫酸盐、三乙醇胺硫酸月桂基盐、三乙醇胺月桂醇聚醚硫酸盐、单乙醇胺硫酸月桂基盐、单乙醇胺月桂醇聚醚硫酸盐、二乙醇胺硫酸月桂基盐、二乙醇胺月桂醇聚醚硫酸盐、单月桂酸甘油酯硫酸钠、硫酸月桂基钠、月桂醇聚醚硫酸钠、硫酸月桂基钾、月桂醇聚醚硫酸钾、月桂基肌氨酸钠、月桂酰基肌氨酸钠、月桂基肌氨酸、椰油酰基肌氨酸、椰油酰基硫酸铵、月桂酰基硫酸铵、椰油酰基硫酸钠、月桂酰基硫酸钠、椰油酰基硫酸钾、硫酸月桂基钾、三乙醇胺硫酸月桂基盐、三乙醇胺硫酸月桂基盐、单乙醇胺椰油酰基硫酸盐、单乙醇胺

硫酸月桂基盐、十三烷基苯磺酸钠、十二烷基苯磺酸钠、椰油酰基羟乙磺酸钠和其混合物。

[0220] 适用于本文中的组合物的适合的两性或两性离子去垢表面活性剂包含已知适用于护发或其它个人护理清洁的那些。所述两性去垢表面活性剂的浓度优选地在约0.5％到约20％，优选约1％到约10％范围内。适合两性离子或两性表面活性剂的非限制性实例描述于美国专利第5,104,646号和第5,106,609号中。

[0221] 两性去垢表面活性剂包含脂肪族仲胺和叔胺的衍生物。

[0222] 本发明的组合物可进一步包括与上文所描述的阴离子去垢表面活性剂组分组合使用的额外表面活性剂。适合的任选的表面活性剂包含非离子和阳离子表面活性剂。可使用所属领域中已知用于毛发或个人护理产品的任何所述表面活性剂，前提是任选的额外表面活性剂也与组合物的必需组分化学和物理相容，或不以另外的方式不恰当地减损产品性能、美观性或稳定性。组合物中任选的额外表面活性剂的浓度可随着所需清洁或起泡性能、所选择的任选表面活性剂、所需产物浓度、组合物中其它组分的存在和所属领域中熟知的其它因素而变化。

[0223] 适合用于组合物的其它阴离子、两性离子、两性或任选的额外表面活性剂的非限制性实例描述于由M.C.出版公司(M.C.Publishing Co.)出版的麦克卡森乳化剂和去垢剂1989年刊(McCutcheon's,Emulsifiers and Detergents,1989Annual)，和美国专利第3,929,678号、第2,658,072号；第2,438,091号；第2,528,378号中所描述。

[0224] 阳离子、阴离子和两性聚合物

[0225] 本发明的组合物可包括聚合物，其可为均聚物、共聚物、三聚物等。为了便于描述本发明聚合物，聚合物中存在的单体单元可以称为可由其衍生的单体。单体可以是离子性(例如阴离子性、阳离子性、两性、两性离子性)或非离子性的。

[0226] 当包含时，组合物中阳离子聚合物的浓度可典型地在约0.05％到约3％，优选约0.075％到约2.0％，更优选约0.1％到约1.0％范围内。

[0227] a.阳离子聚合物

[0228] 用于本发明的组合物的适合阳离子聚合物含有阳离子含氮部分，如季铵或阳离子质子化氨基部分。任何阴离子平衡离子可与阳离子聚合物结合使用，只要聚合物保持可溶于水、组合物中或组合物的凝聚相中，并且只要平衡离子物理上和化学上与组合物的必需组分相容或不以其它方式不恰当地减损产品性能、稳定性或美观性即可。所述平衡离子的非限制性实例包含卤离子(例如，氯离子、氟离子、溴离子、碘离子)、硫酸根和甲基硫酸根。所述聚合物的非限制性实例描述于CTFA中。

[0229] 适合阳离子聚合物的非限制性实例包含具有阳离子质子化胺或季铵官能团的乙烯系单体与水溶性间隔单体(如丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺、烷基和二烷基丙烯酰胺、烷基和二烷基甲基丙烯酰胺、丙烯酸烷基酯、甲基丙烯酸烷基酯、乙烯基己内酯或乙烯基吡咯烷酮)的共聚物。

[0230] 阳离子单体的实例包含衍生自丙烯酸或甲基丙烯酸的单体，和烷基中具有1至5个碳原子的三烷基胺的季铵化表卤代醇产物，如(甲基)丙烯酰氧基丙基三甲基氯化铵和(甲基)丙烯酰氧基三乙基溴化铵；衍生自甲基丙烯酸或甲基丙烯酰胺的甲基丙烯酸的胺衍生物或甲基丙烯酰的胺衍生物，以及具有C1-C6烷基的二烷基烷醇胺，如(甲基)丙烯酸二甲氨基乙酯、(甲基)丙烯酸二乙氨乙酯、(甲基)丙烯酸二甲氨基丙酯，或二甲氨基丙基(甲基)丙

烯酰胺。

[0231] 用于包含在本文中组合物的阳离子聚合物中的适合阳离子质子化氨基和季铵单体包含被丙烯酸二烷氨基烷基酯、甲基丙烯酸二烷氨基烷基酯、丙烯酸单烷氨基烷基酯、甲基丙烯酸单烷氨基烷基酯取代的乙烯基化合物、三烷基甲基丙烯酰氧基烷基铵盐、三烷基丙烯酰氧基烷基铵盐、二烯丙基季铵盐，和具有环状阳离子含氮环的乙烯基季铵单体，如吡啶鎓、咪唑鎓和季铵化吡咯烷酮，例如烷基乙烯基咪唑鎓、烷基乙烯基吡啶鎓、烷基乙烯基吡咯烷酮盐。

[0232] 用于组合物中的其它适合的阳离子聚合物包含1-乙烯基-2-吡咯烷酮和1-乙烯基-3-甲基咪唑鎓盐(例如氯化盐)的共聚物(在行业中由美国化妆品与香料协会“CTFA”称为聚季铵盐-16)；1-乙烯基-2-吡咯烷酮和甲基丙烯酸二甲氨基乙酯的共聚物(在行业中由CTFA称为聚季铵盐-11)；阳离子二烯丙基含季铵聚合物，包含例如二甲基二烯丙基氯化铵均聚物、丙烯酰胺和二甲基二烯丙基氯化铵的共聚物(在行业中由CTFA分别称为聚季铵盐6和聚季铵盐7)；丙烯酸的两性共聚物，包含丙烯酸与二甲基二烯丙基氯化铵的共聚物(在行业中由CTFA称为聚季铵盐22)，丙烯酸与二甲基二烯丙基氯化铵和丙烯酰胺的三聚物(在行业中由CTFA称为聚季铵盐39)，和丙烯酸与甲基丙烯酰胺丙基三甲基氯化铵和丙烯酸甲酯的三聚物(在行业中由CTFA称为聚季铵盐47)。优选的阳离子取代的单体为阳离子取代的二烷基氨基烷基丙烯酰胺、二烷基氨基烷基甲基丙烯酰胺和其组合。非限制性实例为聚甲基丙烯酰胺丙基三氯化铵，可以商标名Polycare 133购自罗纳-普朗克(Rhone-Poulenc)。

[0233] 用于组合物中的其它适合的阳离子聚合物包含多醣聚合物，如阳离子纤维素衍生物和阳离子淀粉衍生物。

[0234] 优选的阳离子纤维素聚合物为羟基乙基纤维素与三甲基铵取代的环氧化物反应的盐，在行业(CTFA)中称为聚季铵盐10，并且可以其聚合物LR、JR和KG系列聚合物购自爱美高公司(Amerchol Corp.)。其它适合类型的阳离子纤维素包含与月桂基二甲基铵取代的环氧化物反应的羟基乙基纤维素的聚合季铵盐，在行业(CTFA)中称为聚季铵盐24。这些材料可以商标名聚合物LM-200从爱美高公司获得。

[0235] 其它适合的阳离子聚合物包含阳离子瓜尔胶衍生物，如瓜尔羟丙基三氯化铵，其特定实例包含可从罗纳-普朗克公司购得的Jaguar系列和可从赫拉克勒斯公司(Hercules, Inc.)的亚跨龙分部购得的N-Hance系列。其它适合的阳离子聚合物包含含季氮的纤维素醚，其一些实例描述于美国专利第3,962,418号中。其它适合的阳离子聚合物包含醚化纤维素、瓜尔胶和淀粉的共聚物，其一些实例描述于美国专利第3,958,581号中。当使用时，本文中的阳离子聚合物可溶于组合物中或可溶于由上文所描述的阳离子聚合物和阴离子、两性和/或两性离子去垢表面活性剂组分形成的组合物中的复合凝聚相中。阳离子聚合物的复合凝聚层还可用组合物中的其它带电材料形成。

[0236] b.阴离子聚合物

[0237] 阴离子聚合物的实例为乙酸乙烯酯和巴豆酸的共聚物，乙酸乙烯酯、巴豆酸和α-支链饱和脂肪族单羧酸的乙烯酯(如新癸酸乙烯酯)的三聚物；甲基乙烯醚和顺丁烯二酸酐的共聚物，丙烯酸共聚物和含有丙烯酸或甲基丙烯酸的三元共聚物。

[0238] 阴离子单体的实例包含不饱和羧酸单体，如丙烯酸、甲基丙烯酸、顺丁烯二酸、顺丁烯二酸半酯、衣康酸、富马酸和巴豆酸；不饱和多元酸酐(如丁二酸酐、邻苯二甲酸酐等)

的半酯与含羟基的丙烯酸酯和/或甲基丙烯酸酯，如丙烯酸羟乙酯和甲基丙烯酸羟乙酯、丙烯酸羟丙酯等；具有磺酸基的单体，如苯乙烯磺酸、丙烯酸磺乙酯和甲基丙烯酸酯等；以及具有磷酸基团的单体，如丙烯酸磷酸氧乙酯和甲基丙烯酸磷酸氧乙酯、3-氯-2-丙烯酸磷酸氧丙酯和3-氯-2-甲基丙烯酸磷酸氧丙酯等。

[0239] c.两性单体

[0240] 两性单体的实例包含(甲基)丙烯酸的前述胺衍生物或(甲基)丙烯酰胺的胺衍生物的两性离子化衍生物，如通过卤化脂肪酸盐(如单氯乙酸钾、单溴丙酸钠、单氯乙酸的氨甲基丙醇盐、单氯乙酸的三乙醇胺盐等)获得的(甲基)丙烯酸二甲氨基乙酯、二甲氨基丙基(甲基)丙烯酰胺；以及如上文所论述经丙磺酸内酯改性的(甲基)丙烯酸或(甲基)丙烯酰胺的胺衍生物。

[0241] 非离子聚合物

[0242] 本文中的组合物可包括非离子聚合物。举例来说，可使用分子量大于约1000的聚亚烷基二醇。优选的聚乙二醇聚合物可包含PEG-2M(也称为Polyox WSR® N-10，可得自联合碳化物公司(Union Carbide)并称为PEG-2,000)；PEG-5M(也称为Polyox WSR® N-35和Polyox WSR® N-80，可得自联合碳化物公司并称为PEG-5,000和聚乙二醇300,000)；PEG-7M(也称为Polyox WSR® N-750，可得自联合碳化物公司)；PEG-9M(也称为Polyox WSR® N-3333，可得自联合碳化物公司)；和PEG-14M(也称为Polyox WSR® N-3000，可得自联合碳化物公司)。

[0243] 非离子单体的实例为C1-C24醇的丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯，如甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-甲基-1-丙醇、1-戊醇、2-戊醇、3-戊醇、2-甲基-1-丁醇、1-甲基-1-丁醇、3-甲基-1-丁醇、1-甲基-1-戊醇、2-甲基-1-戊醇、3-甲基-1-戊醇、叔丁醇、环己醇、2-乙基-1-丁醇、3-庚酮、苯甲醇、2-辛醇、6-甲基-1-庚酮、2-乙基-1-己醇、3,5-二甲基-1-己醇、3,5,5-三甲基-1-己醇、1-癸醇、1-十二烷醇、1-十六醇、1-十八醇、苯乙烯、氯苯乙烯、乙烯基酯(如乙酸乙烯酯)、氯乙烯、偏二氯乙烯、丙烯腈、α-甲基苯乙烯、叔丁基苯乙烯、丁二烯、环己二烯、乙烯、丙烯、乙烯基甲苯、(甲基)丙烯酸烷氧基烷基酯、(甲基)丙烯酸甲氧基乙酯、(甲基)丙烯酸丁氧基乙酯、丙烯酸烯丙酯、甲基丙烯酸烯丙酯、丙烯酸环己酯和甲基丙烯酸酯、丙烯酸油酯和甲基丙烯酸油酯、丙烯酸苯甲酯和甲基丙烯酸苯甲酯、丙烯酸四氢呋喃甲酯和甲基丙烯酸四氢呋喃甲酯、乙二醇二丙烯酸酯和乙二醇二甲基丙烯酸酯、1,3-丁二醇二丙烯酸酯和1,3-丁二醇二甲基丙烯酸酯、二丙酮丙烯酰胺、(甲基)丙烯酸异冰片酯、甲基丙烯酸正丁酯、甲基丙烯酸异丁酯、甲基丙烯酸2-乙基己酯、甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸叔丁酯、甲基丙烯酸叔丁酯以及其混合物。

[0244] 护发剂

[0245] 调理剂包含用以给与角质组织特定调理益处的任何材料。举例来说，在毛发处理组合物中，适合的调理剂包含给与关于光泽、柔软度、可梳理性、抗静电特性、湿处理、损伤、可操作性、基体和油脂性的一或多种益处的那些。适用于本发明的组合物的调理剂可包括水不溶性、水分散性、非挥发性液体，其形成乳化的液体粒子。用于组合物的适合的调理剂包含一般表征为硅酮(例如，硅酮油、阳离子硅酮、硅酮胶、高折射硅酮和硅酮树脂)、有机调理油(例如，烃油、聚烯烃和脂肪酯)或其组合的那些调理剂，或以其它方式在本文中的水性表面活性剂基质中形成液体分散粒子的那些调理剂。

[0246] 当包含时，组合物中调理剂的浓度可足以提供所需调理益处，并且如对所属领域的普通技术人员将显而易见。所述浓度可随着调理剂、所需调理性能、调理剂粒子的平均大小、其它组分的类型和浓度以及其它类似因素而变化。

[0247] a.硅酮

[0248] 本发明组合物的调理剂优选地为不溶性硅酮调理剂。硅酮调理剂粒子可包括挥发性硅酮、非挥发性硅酮或其组合。优选为非挥发性硅酮调理剂。如果存在挥发性硅酮，那么其将典型地附带地用作市售形式的非挥发性硅酮材料成分(如硅酮胶和树脂)的溶剂或载剂。硅酮调理剂粒子可以包括硅酮流体调理剂并且还可以包括其它成分，如硅酮树脂来改进硅酮流体沉积效率或增强头发的光泽度。

[0249] 硅酮调理剂的浓度典型地在约0.01％到约10％，优选约0.1％到约8％，更优选约0.1％到约5％，更优选约0.2％到约3％范围内。适合的硅酮调理剂和硅酮的任选悬浮剂的非限制性实例描述在美国再发布专利第34,584号、美国专利第5,104,646号和美国专利第5,106,609号中。

[0250] 关于硅酮(包含论述硅酮流体、胶和树脂的章节)以及硅酮的制造的背景材料见于聚合物科学与工程的百科全书(Encyclopedia of Polymer Science and Engineering)，第15卷，第2版，第204-308页，约翰·威利父子公司(John Wiley&Sons,Inc.)(1989)。

[0251] b.硅酮油

[0252] 硅酮流体包含硅酮油，其为可流动的硅酮材料，其粘度为如在25℃下所测量的小于1,000,000csk，优选地从约5csk到约1,000,000csk，更优选地从约100csk到约600,000csk。适用于本发明组合物的适合硅酮油包含聚烷基硅氧烷、聚芳基硅氧烷、聚烷基芳基硅氧烷、聚醚硅氧烷共聚物和其混合物。还可使用具有护发特性的其它不溶性、非挥发性硅酮流体。

[0253] c.氨基和阳离子硅酮

[0254] 适用于本发明的组合物的阳离子硅酮流体包含但不限于被称为“三甲基硅基氨端聚二甲基硅氧烷(trimethylsilylamodimethicone)”的聚合物。可以用于本发明组合物中的其它硅酮阳离子聚合物可以是可购自联合碳化物公司的UCARE SILICONE ALE 56™。

[0255] d.硅酮胶

[0256] 适用于本发明的组合物的其它硅酮流体为不溶性硅酮胶。这些胶为如在25℃下所测量粘度大于或等于1,000,000csk的聚有机硅氧烷材料。硅酮胶描述于美国专利第4,152,416号；诺尔(Noll)和沃尔特(Walter)，硅酮的化学和技术(Chemistry and Technology of Silicones)，纽约：学术出版社(New York:Academic Press)(1968)；以及在通用电硅酮橡胶产品数据表(General Electric Silicone Rubber Product Data Sheets)SE 30、SE 33、SE 54和SE 76中。用于本发明的组合物的硅酮胶的特定非限制性实例包含聚二甲基硅氧烷、(聚二甲基硅氧烷)(甲基乙烯基硅氧烷)共聚物、聚(二甲基硅氧烷)(二苯基硅氧烷)(甲基乙烯基硅氧烷)共聚物和其混合物。

[0257] e.高折射率硅酮

[0258] 适合用于本发明的组合物的其它非挥发性、不溶性硅酮流体调理剂为被称为“高折射率硅酮”，折射率为至少约1.46，优选地至少约1.48，更优选地至少约1.52，更优选地至少约1.55的那些。聚硅氧烷流体的折射率一般将小于约1.70，典型地小于约1.60。在此情形

下,聚硅氧烷“流体”包含油以及胶。

[0259] 当在本发明的组合物中使用高折射率硅酮时,其优选地与如硅酮树脂或表面活性剂的扩展剂一起用于溶液中,以使表面张力减小足够量以增强扩展并且由此增强用组合物处理的毛发的光泽度(在干燥之后)。

[0260] 适合用于本发明组合物的硅酮流体揭示于美国专利第2,826,551号、美国专利第3,964,500号、美国专利第4,364,837号、英国专利第849,433号和硅化合物(Silicon Compounds),彼特拉克系统公司(Petrarch Systems,Inc.)(1984)中。

[0261] f.硅酮树脂

[0262] 硅酮树脂可包含于本发明的组合物的硅酮调理剂中。这些树脂为高度交联的聚合硅氧烷系统。在制造硅酮树脂期间,通过三官能和四官能硅烷与单官能或双官能硅烷或这两者并入来引入交联。

[0263] 有机调理油

[0264] 本发明的组合物还可包括有机调理油。在一个实施例中,单独或与其它调理剂(如硅酮(本文所描述))组合,包含约0.05%到约20%,优选约0.08%到约1.5%,更优选约0.1%到约1%的至少一种有机调理油作为调理剂。

[0265] a.烃油

[0266] 用作本发明的组合物中的调理剂的适合的有机调理油包含但不限于具有至少约10个碳原子的烃油,如环状烃、直链脂肪族烃(饱和或不饱和)和支链脂肪族烃(饱和或不饱和),包含聚合物和其混合物。直链烃油优选地为约C12至约C19。包含烃聚合物的支链烃油典型地将含有多于19个碳原子。

[0267] 这些烃油的特定非限制性实例包含石蜡油、矿物油、饱和和不饱和十二烷、饱和和不饱和十三烷、饱和和不饱和十四烷、饱和和不饱和十五烷、饱和和不饱和十六烷、聚丁烯、聚癸烯和其混合物。还可以使用这些化合物的支链异构体,以及较大链长烃,其实例包含高度分支、饱和或不饱和烷烃,如被全甲基(permethyl)取代的异构体,例如十六烷和二十烷的被全甲基取代的异构体,如可获自全甲基公司(Permethyl Corporation)的2,2,4,4,6,6,8,8-二甲基-10-甲基十一烷和2,2,4,4,6,6-二甲基-8-甲基壬烷、烃聚合物,如聚丁烯和聚癸烯。优选的烃聚合物为聚丁烯,如异丁烯和丁烯的共聚物。这种类型的市售材料是来自阿莫科化学公司(Amoco Chemical Corporation)的L-14聚丁烯。另一实例为氢化聚异丁烯(polyisobute)或液体异石蜡。

[0268] b.聚烯烃

[0269] 用于本发明的组合物的有机调理油还可包含液体聚烯烃,更优选地液体聚-α-烯烃,更优选地氢化液体聚-α-烯烃。本文中使用的聚烯烃通过C4到约C14烯烃单体,优选约C6到约C12的聚合来制备。

[0270] 本文中用于制备聚烯烃液体的烯烃单体的优选非限制性实例包含乙烯、丙烯、1-丁烯、1-戊烯、1-己烯到1-十六烯、1-辛烯、1-癸烯、1-十二烯、1-十四烯、支链异构体(如4-甲基-1-戊烯)和其混合物。也适用于制备聚烯烃液体的是含有烯烃的精炼厂原料或流出物。

[0271] c.脂肪酯

[0272] 适用作本发明的组合物中的调理剂的其它适合的有机调理油包含但不限于具有

至少10个碳原子的脂肪酯。这些脂肪酯包含具有衍生自脂肪酸或醇的烃基链的酯(例如单酯、多元醇酯和二和三羧酸酯)。本文中的脂肪酯的烃基可以包含或具有与其共价键结的其它相容官能团,如酰胺和烷氧基部分(例如乙氧基或醚键等)。

[0273] 优选的脂肪酯的特定实例包含但不限于:异硬脂酸异丙酯、月桂酸己酯、月桂酸异己酯、棕榈酸异己酯、棕榈酸异丙酯、油酸癸酯、油酸异癸酯、硬脂酸十六酯、硬脂酸癸酯、异硬脂酸异丙酯、己二酸二己基癸酯、乳酸月桂酯、乳酸肉豆蔻酯、乳酸鲸蜡酯、硬脂酸油酯、油酸油酯、肉豆蔻酸油酯、乙酸月桂酯、丙酸鲸蜡酯和己二酸油酯。

[0274] 适合用于本发明的组合物中的其它脂肪酯为具有通式R′COOR的单羧酸酯,其中R′和R为烷基或烯基,并且R′和R中的碳原子总和为至少10,优选地至少22。

[0275] 适用于本发明组合物的再其它脂肪酯为羧酸的二和三烷基和烯基酯,如C4到C8二羧酸的酯(例如丁二酸、戊二酸和己二酸的C1到C22酯,优选地C1到C6)。羧酸的二和三烷基和烯基酯的特定非限制性实例包含硬脂酸异鲸蜡基硬脂酰基酯、己二酸二异丙酯和柠檬酸三硬脂酰酯。

[0276] 适用于本发明组合物的其它脂肪酯为被称为多元醇酯的那些。所述多元醇酯包含亚烷基二醇酯,如乙二醇单和二脂肪酸酯、二乙二醇单和二脂肪酸酯、聚乙二醇单和二脂肪酸酯、丙二醇单和二脂肪酸酯、聚丙二醇单油酸酯、聚丙二醇2000单硬脂酸酯、乙氧基化丙二醇单硬脂酸酯、甘油基单和二脂肪酸酯、聚甘油聚脂肪酸酯、乙氧基化单硬脂酸甘油酯、1,3-丁二醇单硬脂酸酯、1,3-丁二醇二硬脂酸酯、聚氧乙烯多元醇脂肪酸酯、脱水山梨糖醇脂肪酸酯和聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯。

[0277] 适合用于本发明组合物的再其它脂肪酯是甘油酯,包含但不限于单甘油酯、二甘油酯和三甘油酯,优选地二甘油酯和三甘油酯,更优选地三甘油酯。为用于本文中所述的组合物,甘油酯优选地为甘油和长链羧酸,如C10至C22羧酸的单酯、二酯和三酯。多种这些类型的材料可以从植物和动物脂肪和油获得,如蓖麻油、红花油、棉籽油、玉米油、橄榄油、鳕鱼肝油、杏仁油、鳄梨油、棕榈油、芝麻油、羊毛脂和大豆油。合成油包含但不限于三油酸甘油酯和三硬脂酸甘油酯二月桂酸甘油酯。

[0278] 适用于本发明组合物的其它脂肪酯为水不溶性合成脂肪酯。

[0279] 适用于本发明组合物的适合的合成脂肪酯的特定非限制性实例包含:P-43(三羟甲基丙烷的C8-C10三酯)、MCP-684(3,3-乙二醇-1,5戊二醇的四酯)、MCP 121(己二酸的C8-C10二酯),其全部可购自美孚化学公司(Mobil Chemical Company)。

[0280] 去头皮屑活性剂

[0281] 本发明的组合物还可含有去头皮屑剂。去头皮屑颗粒的适合的非限制性实例包含:吡啶硫酮盐、唑、硫化硒、颗粒硫和其混合物。优选吡啶硫酮盐,尤其1-羟基-2-吡啶硫酮盐。吡啶硫酮去头皮屑颗粒的浓度典型地在按组合物的重量计约0.1重量%到约4重量%,优选约0.1重量%到约3重量%,更优选约0.3重量%到约2重量%范围内。优选吡啶硫酮盐包含由重金属(如锌、锡、镉、镁、铝和锆,优选锌)形成的那些盐,更优选1-羟基-2-吡啶硫酮的锌盐(称为“吡啶硫酮锌”或“ZPT”)。

[0282] 润湿剂

[0283] 本发明的组合物可含有润湿剂。润湿剂可选自由以下组成的群组:多元醇、水溶性烷氧基化非离子聚合物,和其混合物。当本文中使用时,润湿剂优选地以约0.1%到约20%,

更优选约0.5％到约5％的含量使用。

[0284] 本文中可使用的多元醇包含甘油、山梨糖醇、丙二醇、丁二醇、己二醇、乙氧基化葡萄糖、1,2-己烷二醇、己三醇、二丙二醇、赤藻糖醇、海藻糖、二甘油、木糖醇、麦芽糖醇、麦芽糖、葡萄糖、果糖、硫酸软骨素钠、透明质酸钠、腺苷磷酸钠、乳酸钠、吡咯烷酮碳酸盐、葡糖胺、环糊精和其混合物。

[0285] 本文中适用的水溶性烷氧基化非离子聚合物包含分子量高达约1000的聚乙二醇和聚丙二醇，如PEG-200、PEG-400、PEG-600、PEG-1000(CTFA名称)和其混合物。

[0286] 悬浮剂

[0287] 本发明的组合物可进一步包括悬浮剂，优选地在可有效地将分散形式的不溶于水的材料悬浮于组合物中或用于调节组合物的粘度的浓度下。所述浓度可优选地在约0.1％到约10％，更优选约0.3％到约5.0％范围内。

[0288] 本文中适用的悬浮剂包含阴离子聚合物和非离子聚合物。本文中适用的为乙烯基聚合物，如具有CTFA名称卡波姆的交联丙烯酸聚合物、纤维素衍生物和改性纤维素聚合物，如甲基纤维素、乙基纤维素、硝基纤维素、羧甲基纤维素钠、结晶纤维素、纤维素粉末、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、瓜尔胶、羟基丙基瓜尔胶、阿拉伯树胶、半乳聚糖、角豆胶、果胶、琼脂、榅桲种子(quince/Cydonia oblonga Mill)、淀粉(米、玉米、马铃薯、小麦)、海藻胶体(海藻萃取物)、微生物聚合物，如聚葡萄糖、丁二酰葡聚糖(succinoglucan)、布勒然(pulleran)、基于淀粉的聚合物，如羧甲基淀粉、甲基羟基丙基淀粉、基于海藻酸的聚合物，如海藻酸钠、海藻酸丙二醇酯、丙烯酸酯聚合物，如聚丙烯酸钠、聚乙基丙烯酸酯、聚丙烯酰胺、聚乙烯亚胺和无机水溶性材料，如膨润土、硅酸铝镁、合成锂皂石、绿泥石(hectonite)和无水硅酸。前述作为增稠剂的活性剂也可在本文中用作悬浮剂。

[0289] 本文中高度适用的市售粘度调节剂包含具有商标名Carbopol 934、Carbopol 940、Carbopol 950、Carbopol 980和Carbopol 981的卡波姆，其都可购自B.F.古德里奇公司；具有商标名ACRYSOL 22的丙烯酸酯/硬脂醇醚(steareth)-20甲基丙烯酸酯共聚物，可购自罗氏(Rohm)和哈氏(Hass)；具有商标名AMERCELL POLYMER HM-1500的壬苯醇醚羟基乙基纤维素，可购自爱美高；具有商标名BENECEL的甲基纤维素、具有商标名NATROSOL的羟基乙基纤维素、具有商标名KLUCEL的羟基丙基纤维素、具有商标名POLYSURF 67的鲸蜡基羟基乙基纤维素，均由赫拉克勒斯供应；具有商标名CARBOWAX PEG、POLYOX WASR和UCON FLUID的基于环氧乙烷和/或环氧丙烷的聚合物，均由爱美高供应。

[0290] 其它任选的悬浮剂包含结晶悬浮剂，其可分类为酰基衍生物、长链氧化胺、长链酰基衍生物和其混合物。这些悬浮剂描述于美国专利第4,741,855号中。这些优选的悬浮剂包含脂肪酸的乙二醇酯、脂肪酸的烷醇酰胺、长链脂肪酸的长链酯(例如，硬脂酸硬脂酯、棕榈酸鲸蜡酯等)；长链烷醇酰胺的长链酯(例如，硬脂酰胺二乙醇酰胺二硬脂酸酯、硬脂酰胺单乙醇酰胺硬脂酸酯)；以及甘油酯(例如，二硬脂酸甘油酯、三羟基硬脂精、甘油三山萮酸酯)，其商业实例为可购自维乐斯公司(Rheox,Inc)的Thixin®。

[0291] 其它适合的悬浮剂包含具有具有至少约16个碳原子的脂肪烷基部分的伯胺，其实例包含棕榈胺或硬脂胺；和具有各自具有至少约12个碳原子的两个脂肪烷基部分的仲胺，其实例包含二棕榈酰胺或二(氢化动物脂)胺。再其它适合的悬浮剂包含二(氢化动物脂)邻苯二甲酸酰胺和交联的顺丁烯二酸酐-甲基乙烯醚共聚物。

[0292] 萜醇

[0293] 本发明的组合物可包括萜醇或萜醇的组合。如本文所用，“萜醇”是指由两个或更多个具有末端羟基l基(terminal hydroxyl group)的5碳异戊二烯单元[CH2＝C(CH3)-CH＝CH2]构成的有机化合物。优选地，按组合物的重量计，组合物可包括约0.001重量％到约50重量％、优选约0.01重量％到约20重量％、更优选约0.1重量％到约15重量％、甚至更优选约0.1重量％到约10重量％、再更优选约0.5重量％到约5重量％并且再更优选约1重量％到约5重量％的萜醇。

[0294] 本文中可以使用的萜醇的实例包含法呢醇、法呢醇的衍生物、法呢醇的异构体、香叶醇、香叶醇的衍生物、香叶醇的异构体、植烷三醇、植烷三醇的衍生物、植烷三醇的异构体和其混合物。用于本文中的优选的萜醇为法呢醇。

[0295] a.法呢醇和其衍生物。

[0296] 法呢醇为被认为在角鲨烯和固醇，尤其胆固醇的生物合成中充当前体和/或中间物的天然存在的物质。法呢醇还涉及蛋白质修饰和调节(例如蛋白质的法呢基化)，并且存在对法呢醇起反应的细胞核受体。

[0297] 化学上，法呢醇为[2E,6E]-3,7,11-三甲基-2,6,10-十二碳三烯-1-醇，并且如本文所用，“法呢醇”包含所述的异构体和互变异构体。法呢醇是可商购的，例如以名称法呢醇(来自德威龙(Dragoco)的异构体的混合物)和反-反-法呢醇(西格玛化学公司)购得。法呢醇的适合衍生物为可购自奥德里奇化学公司的乙酸法呢酯。

[0298] b.香叶醇和其衍生物。

[0299] 香叶醇为称为3,7-二甲基-2,6-辛二烯-1-醇的化学物质的通用名称。如本文所用，“香叶醇”包含所述的异构体和互变异构体。香叶醇可购自奥德里奇化学公司。香叶醇的适合衍生物包含乙酸香叶基酯、香叶基香叶醇、焦磷酸香叶基酯和焦磷酸香叶基香叶基酯，其全部可购自西格玛化学公司。举例来说，香叶醇适用作蜘蛛血管/红色不均匀染色修复剂、黑眼圈/浮肿眼修复剂、灰黄修复剂、下垂修复剂、抗瘙痒剂、皮肤增厚剂、毛孔减小剂、油/光亮减少剂、发炎后色素沉着过度修复剂、伤口处理剂、抗皮下脂肪剂，并且调节皮肤纹理，包含皱纹和细纹。

[0300] c.植烷三醇和其衍生物。

[0301] 植烷三醇为称为3,7,11,15四甲基十六烷-1,2,3,-三醇的化学物质的通用名称。植烷三醇可购自巴斯夫。举例来说，植烷三醇适用作蜘蛛血管/红色不均匀染色修复剂、黑眼圈/浮肿眼修复剂、灰黄修复剂、下垂修复剂、抗瘙痒剂、皮肤增厚剂、毛孔减小剂、油/光亮减少剂、发炎后色素沉着过度修复剂、伤口处理剂、抗皮下脂肪剂，并且调节皮肤纹理，包含皱纹和细纹。

[0302] 酶、酶抑制剂和酶活化剂(辅酶)

[0303] 本发明的组合物可含有安全且有效量的一或多种酶、酶抑制剂或酶活化剂(辅酶)。酶的实例为脂肪酶、蛋白酶、过氧化氢酶、过氧化物-歧化酶、淀粉酶、葡糖醛酸糖苷酶、过氧化酶，确切地说谷胱甘肽过氧化酶或乳过氧化酶、神经酰胺酶、透明质酸酶。所有这些酶可以通过萃取或通过发酵生物技术过程获得。酶抑制剂的实例包含胰蛋白酶抑制剂、鲍曼伯克(Bowmann Birk)抑制剂、胰凝乳蛋白酶抑制剂、具有或不具有丹宁的植物萃取物、类黄酮、抑制酶活性的槲皮素。酶制剂可以发现于例如由法国赛德玛(SEDERMA,France)提出

的名称为VENUCEANE的产品中(WO 02/066668)。酶活化剂和辅酶包含辅酶A、辅酶Q10(泛醌)、甘草酸啶(glycyrrhizidine)、小檗碱、柯因(chrysine)。

[0304] 载剂

[0305] 根据所需产品形式,本发明的组合物可包括经口或皮肤病学可接受的载剂或可注射液体。

[0306] 皮肤病学可接受的载剂

[0307] 本发明的局部组合物还可包括用于组合物的皮肤病学可接受的载剂。在一个实施例中,载剂以按组合物重量计约50重量%到约99.99重量%,优选约60重量%到约99.9重量%,更优选约70重量%到约98重量%,并且甚至更优选约80重量%到约95重量%的含量存在。

[0308] 载剂可呈广泛多种形式。非限制性实例包含简单溶液(基于水或油)、乳液和固体形式(凝胶、棒)。举例来说,乳液载剂可包含但不限于水包油、油包水、硅酮包水、水包油包水和硅酮包水包油乳液。

[0309] 取决于所需产物形式,优选的载剂可包括乳液,如水包油乳液(例如,水包硅酮)和油包水乳液(例如,硅酮包水乳液)。如所属领域的技术人员将理解,取决于组合物中组分的水溶性/可分散性,给定组分将主要分配到水或油相中。在一个实施例中,水包油乳液是尤其优选的。

[0310] 根据本发明的乳液可含有水相和脂质或油。脂质和油可以来源于动物、植物或石油并且可以是天然或合成的(即,人造的)。优选乳液还可含有润湿剂,如甘油。按组合物的重量计,乳液可进一步包括约0.1重量%到约10重量%,更优选约0.2重量%到约5重量%的乳化剂。乳化剂可以是非离子、阴离子或阳离子的。适合的乳化剂揭示于例如美国专利第3,755,560号、美国专利第号4,421,769以及麦克卡森去垢剂和乳化剂(McCutcheon's Detergents and Emulsifiers),北美版,第317-324页(1986)中。取决于所需产物形式,适合乳液可具有广泛的粘度范围。

[0311] 本发明的组合物可以呈可倾倒液体的形式(在环境条件下)。组合物因此可包括水性载剂,其典型地以约20%到约95%、优选约60%到约85%的含量存在。水性载剂可包括水或水与有机溶剂的可混溶混合物,但优选地包括具有最少或无显著浓度的有机溶剂的水,除非另外偶发性地并入组合物中作为其它必需或任选组分的次要成分。

[0312] 乳液还可含有消泡剂以使施加到角质组织时的发泡最小化。消泡剂包含高分子量硅酮和所属领域中熟知用于所述用途的其它材料。

[0313] 下文更详细地描述优选的硅酮包水和水包油乳液。

[0314] 硅酮包水乳液

[0315] 硅酮包水乳液可含有连续硅酮相和分散水相。

[0316] a.连续硅酮相

[0317] 本发明的优选的硅酮包水乳液可含有约1重量%到约60重量%,优选约5重量%到约40重量%,更优选约10重量%到约20重量%的连续硅酮相。连续硅酮相作为含有或包围下文所描述的不连续水相的外相存在。

[0318] 连续硅酮相含有聚有机硅氧烷油。配制优选的硅酮包水乳液系统以提供用于本发明的活性成分的氧化稳定媒剂。这些优选乳液的连续硅酮相含有约50重量%与约99.9重

量％之间的有机聚硅氧烷油和小于约50重量％的非硅酮油。在一个尤其优选的实施例中，连续硅酮相含有按连续硅酮相的重量计，至少约50重量％，优选约60重量％到约99.9重量％，更优选约70重量％到约99.9重量％，并且甚至更优选约80重量％到约99.9重量％的聚有机硅氧烷油，和按连续硅酮相的重量计，至多约50重量％的非硅酮油，优选小于约40重量％，更优选小于约30重量％，甚至更优选小于约10重量％，并且甚至更优选小于约2重量％。

[0319] 用于组合物中的有机聚硅氧烷油可以是挥发性、非挥发性或挥发性和非挥发性硅酮的混合物。如在此上下文中所使用的术语“非挥发性”是指在环境条件下为液体且闪点(在一个大气压下)为或大于约100℃的那些硅酮。如在此上下文中所使用的术语“挥发性”是指所有其它硅酮油。适合的有机聚硅氧烷可以选自跨越广泛范围的挥发性和粘度的广泛多种硅酮。适合有机聚硅氧烷油的实例包含聚烷基硅氧烷、环状聚烷基硅氧烷和聚烷基芳基硅氧烷。

[0320] 适用于本文组合物的聚烷基硅氧烷包含在25℃下具有约0.5到约1,000,000厘沲的粘度的聚烷基硅氧烷。市售聚烷基硅氧烷包含聚二甲基硅氧烷，其也称为二甲聚硅氧烷，其实例包含由通用电气公司销售(General Electric Company)的Vicasil®系列和由道康宁公司(Dow Corning Corporation)销售的Dow Corning® 200系列。适合聚二甲基硅氧烷的特定实例包含Dow Corning® 200流体、Dow Corning® 225流体，和Dow Corning® 200流体。适合经烷基取代的二甲聚硅氧烷的实例包含鲸蜡基二甲聚硅氧烷和月桂基二甲聚硅氧烷。

[0321] 适用于组合物的环状聚烷基硅氧烷包含市售环甲聚硅氧烷，如Dow Corning® 244流体、Dow Corning® 344流体、Dow Corning® 245流体和Dow Corning® 345流体。

[0322] 还可使用的是如三甲基硅烷氧基硅酸酯的材料。市售的三甲基硅烷氧基硅酸酯以与二甲聚硅氧烷的混合物形式作为Dow Corning® 593流体销售。二甲聚硅氧烷醇也适用于组合物。市售二甲聚硅氧烷醇典型地以与二甲聚硅氧烷或环甲聚硅氧烷的混合物的形式销售(例如，Dow Corning® 1401、1402和1403流体)。

[0323] 聚烷基芳基硅氧烷也适用于组合物。在25℃下的粘度为约15到约65厘沲的聚甲基苯基硅氧烷是尤其适用的。

[0324] 优选地用于本文中的为有机聚硅氧烷，其选自聚烷基硅氧烷、经烷基取代的二甲聚硅氧烷、环甲聚硅氧烷、三甲基硅烷氧基硅酸酯、二甲聚硅氧烷醇、聚烷基芳基硅氧烷和其混合物。更优选地用于本文中的为聚烷基硅氧烷和环甲聚硅氧烷。聚烷基硅氧烷中优选的是二甲聚硅氧烷。

[0325] 如上所述，连续硅酮相可含有一或多种非硅酮油。适合的非硅酮油的熔点在约一个大气压下是约25℃或更低。适用于连续硅酮相中的非硅酮油的实例为呈油包水乳液(例如矿物油、植物油、合成油、半合成油等)形式的局部个人护理产品的化学领域中熟知的那些油。

[0326] b.分散水相

[0327] 本发明的局部组合物可含有约30％到约90％，更优选约50％到约85％，并且再更优选约70％到约80％的分散水相。在乳液技术中，术语“分散相”为所属领域的技术人员熟知的术语，其意指相作为悬浮于连续相中且由连续相包围的小粒子或小液滴存在。分散相

也被称为内部或不连续相。分散水相为悬浮于上文所描述的连续硅酮相中且由其包围的小水性粒子或小液滴的分散体。

[0328] 水相可以是水，或水与一或多种水溶性或可分散成分的组合。所述成分的非限制性实例包含增稠剂、酸、碱、盐、螯合成分、胶、水溶性或可分散性醇和多元醇、缓冲剂、防腐剂、防晒剂、着色剂等。

[0329] 本发明的局部组合物将典型地含有按组合物的重量计，约25重量％到约90重量％、优选约40重量％到约80重量％、更优选约60重量％到约80重量％分散水相中的水。

[0330] c.用于分散水相的乳化剂

[0331] 本发明的硅酮包水乳液可优选地含有乳化剂。在一个优选实施例中，按组合物的重量计，组合物含有约0.1重量％到约10重量％、更优选约0.5重量％到约7.5重量％、再更优选约1重量％到约5重量％的乳化剂。乳化剂有助于在连续硅酮相内分散和悬浮水相。

[0332] 本文中可采用广泛多种乳化剂以形成优选的硅酮包水乳液。已知或常规乳化剂可用于组合物中，前提是所选择的乳化剂与本发明组合物的组分化学和物理相容，且提供所需分散特征。适合的乳化剂包含所属领域的技术人员已知适用于局部个人护理产品的硅酮乳化剂、非含硅乳化剂和其混合物。优选地，这些乳化剂的HLB值是或小于约14，更优选约2到约14，并且再更优选约4到约14。具有在这些范围之外的HLB值的乳化剂可与其它乳化剂组合使用以实现属于这些范围内的组合的有效加权平均HLB。

[0333] 硅酮乳化剂为优选的。本文中可用广泛多种硅酮乳化剂。这些硅酮乳化剂典型地为有机改性的有机聚硅氧烷，所属领域的技术人员也已知为硅酮表面活性剂。适用的硅酮乳化剂包含二甲聚硅氧烷共聚醇。这些材料为聚二甲基硅氧烷，其已经改性以包含聚醚侧链，如聚环氧乙烷链、聚环氧丙烷链、这些链的混合物和含有衍生自环氧乙烷和环氧丙烷两者的部分的聚醚链。其它实例包含烷基改性二甲聚硅氧烷共聚醇，即含有C2-C30侧接侧链的化合物。再其它适用的二甲聚硅氧烷共聚醇包含具有各种阳离子、阴离子、两性和两性离子侧接部分的材料。

[0334] 适用作本文中的乳化剂的二甲聚硅氧烷共聚醇和其它硅酮表面活性剂的非限制性实例包含具有侧接聚环氧乙烷侧链的聚二甲基硅氧烷聚醚共聚物、具有侧接聚环氧丙烷侧链的聚二甲基硅氧烷聚醚共聚物、具有侧接混合聚环氧乙烷和聚环氧丙烷侧链的聚二甲基硅氧烷聚醚共聚物、具有侧接混合聚(乙烯)(丙烯)氧化物侧链的聚二甲基硅氧烷聚醚共聚物、具有侧接有机甜菜碱侧链的聚二甲基硅氧烷聚醚共聚物、具有侧接羧酸酯侧链的聚二甲基硅氧烷聚醚共聚物、具有侧接季铵侧链的聚二甲基硅氧烷聚醚共聚物；以及对含有侧接C2-C30直链、支链或环烷基部分的前述共聚物的进一步改性。本文适用的由道康宁公司销售的市售二甲聚硅氧烷共聚醇的实例为Dow Corning® 190、193、Q2-5220、2501蜡(2501Wax)、2-5324流体和3225C(此稍后材料以与环甲聚硅氧烷的混合物形式销售)。鲸蜡基二甲聚硅氧烷共聚醇可商购为与聚甘油-4异硬脂酸酯(和)月桂酸己酯的混合物，且以商标名ABIL® WE-09(可购自戈特斯密特(Goldschmidt))销售。鲸蜡基二甲聚硅氧烷共聚醇也可商购为与月桂酸己酯(和)聚甘油-3油酸酯(和)鲸蜡基二甲聚硅氧烷的混合物，且以商标名ABIL® WS-08(也可购自戈特斯密特)销售。二甲聚硅氧烷共聚醇的其它非限制性实例还包含月桂基二甲聚硅氧烷共聚醇、二甲聚硅氧烷共聚醇乙酸酯、二甲聚硅氧烷共聚醇己二酸酯、二甲聚硅氧烷共聚醇胺、二甲聚硅氧烷共聚醇山嵛酸酯、二甲聚硅氧烷共聚醇丁基

醚、二甲聚硅氧烷共聚醇硬脂酸羟酯、二甲聚硅氧烷共聚醇异硬脂酸酯、二甲聚硅氧烷共聚醇月桂酸酯、二甲聚硅氧烷共聚醇甲基醚、二甲聚硅氧烷共聚醇磷酸酯和二甲聚硅氧烷共聚醇硬脂酸酯。

[0335] 本文中适用的二甲聚硅氧烷共聚醇乳化剂描述于例如美国专利第4,960,764号、EP330,369号中。本文适用的不含硅酮的乳化剂中有各种非离子和阴离子乳化剂，如糖酯和聚酯、烷氧基化糖酯和聚酯、C1-C30脂肪醇的C1-C30脂肪酸酯、C1-C30脂肪醇的C1-C30脂肪酸酯的烷氧基化衍生物、C1-C30脂肪醇的烷氧基化醚、C1-C30脂肪酸的聚甘油酯、多元醇的C1-C30酯、多元醇的C1-C30醚、磷酸烷基酯、聚氧化烯脂肪醚磷酸酯、脂肪酸酰胺、乳酸酰基酯、皂和其混合物。其它适合的乳化剂描述于例如由阿鲁德出版公司(Allured Publishing Corporation)出版的麦克卡森去垢剂和乳化剂，北美版(1986)；美国专利第5,011,681号；美国专利第4,421,769号；和美国专利第3,755,560号中。

[0336] 这些不含硅的乳化剂的非限制性实例包含：聚乙二醇20脱水山梨糖醇单月桂酸酯(聚山梨醇酯20)、聚乙二醇5大豆固醇、硬脂醇醚-20、鲸蜡硬脂醇醚-20、PPG-2甲基葡萄糖醚二硬脂酸酯、鲸蜡醇聚醚-10、聚山梨醇酯80、磷酸鲸蜡基酯、磷酸鲸蜡基钾、二乙醇胺磷酸鲸蜡基酯、聚山梨醇酯60、硬脂酸甘油基酯、PEG-100硬脂酸酯、聚氧乙烯20脱水山梨糖醇三油酸酯(聚山梨醇酯85)、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧乙烯4月桂基醚硬脂酸钠、聚甘油-4异硬脂酸酯、月桂酸己酯、硬脂醇醚-20、鲸蜡硬脂醇醚(ceteareth)-20、PPG-2甲基葡萄糖醚二硬脂酸酯、鲸蜡醇聚醚(ceteth)-10、二乙醇胺磷酸鲸蜡基酯、硬脂酸甘油基酯、PEG-100硬脂酸酯和其混合物。

[0337] d.硅酮弹性体

[0338] 本发明的组合物还可包含按组合物的重量计约0.1重量％到约30重量％的硅酮弹性体组分。优选地，组合物包含按组合物的重量计约1重量％到约30重量％，更优选约2重量％到约20重量％的硅酮弹性体组分。

[0339] 适用于本文中的为硅酮弹性体，其可为乳化或非乳化交联硅氧烷弹性体或其混合物。不存在关于可充当交联有机聚硅氧烷弹性体的起始材料的可固化有机聚硅氧烷组合物的类型的特定限制。在此方面的实例为加成反应固化的有机聚硅氧烷组合物，其在铂金属催化下通过含SiH二有机聚硅氧烷与具有硅键结的乙烯基的有机聚硅氧烷之间的加成反应固化；缩合固化的有机聚硅氧烷组合物，其在有机锡化合物存在下，通过羟基1-封端的二有机聚硅氧烷与含SiH二有机聚硅氧烷之间的脱氢反应固化，和缩合固化的有机聚硅氧烷组合物，其在有机锡化合物或钛酸酯存在下固化。

[0340] 加成反应固化的有机聚硅氧烷组合物因为其快速固化速率和极佳固化均匀性是优选的。尤其优选的加成反应固化的有机聚硅氧烷组合物由以下制备：a)在每一分子中具有至少2个低碳数烯基的有机聚硅氧烷；b)在每一分子中具有至少2个硅键结的氢原子的有机聚硅氧烷；和c)铂类催化剂。

[0341] 本发明的组合物可包含乳化交联有机聚硅氧烷弹性体、非乳化交联有机聚硅氧烷弹性体或其混合物。如本文所用，术语“非乳化”定义交联有机聚硅氧烷弹性体，其中不存在聚氧化烯单元。如本文所用，术语“乳化”意指具有至少一个聚氧化烯(例如，聚氧乙烯或聚氧丙烯)单元的交联有机聚硅氧烷弹性体。本文中优选的乳化弹性体包含聚氧化烯改性的弹性体，其由二乙烯基化合物，尤其具有至少两个游离乙烯基的硅氧烷聚合物，与聚硅氧烷

主链上的Si-H键反应形成。优选地，弹性体为通过分子球形MQ树脂上的Si-H位点交联的二甲基聚硅氧烷。乳化交联有机聚硅氧烷弹性体可尤其选自美国专利第5,412,004号、第5,837,793号和第5,811,487号中描述的交联聚合物。此外，包括二甲聚硅氧烷共聚醇交联聚合物(和)二甲聚硅氧烷的乳化弹性体可以商标名KSG-21购自信越(Shin Etsu)。

[0342] 有利地，非乳化弹性体为二甲聚硅氧烷/乙烯基二甲聚硅氧烷交联聚合物。所述二甲聚硅氧烷/乙烯基二甲聚硅氧烷交联聚合物由包含以下的多个供应商供应：道康宁(DC9040和DC 9041)、通用电气(General Electric)(SFE 839)、信越(KSG-15,16,18[二甲聚硅氧烷/苯基乙烯基二甲聚硅氧烷交联聚合物])和格兰特工业(Grant Industries)(GRANSIL™弹性体产品线)。适用于本发明的交联有机聚硅氧烷弹性体和其制造工艺进一步描述于美国专利第4,970,252号、美国专利第5,760,116号和美国专利第5,654,362号中。

[0343] 优选地用于本文中的市售弹性体为道康宁的9040硅酮弹性体掺合物、信越的KSG-21和其混合物。

[0344] e.用于硅酮弹性体的载剂

[0345] 本发明的局部组合物可包含按组合物的重量计，约1重量％到约80重量％的用于上述交联有机聚硅氧烷弹性体组分的适合载剂。当与本发明的交联有机聚硅氧烷弹性体粒子组合时，载剂用以悬浮和膨胀弹性体粒子以提供弹性、凝胶样网状结构或基质。用于交联硅氧烷弹性体的载剂在环境条件下为液体，并且优选地具有低粘度以提供在皮肤上的改进的扩展。

[0346] 本发明的化妆品组合物中载剂的浓度将主要随着所采用的载剂和交联硅氧烷弹性体的类型和量而变化。载剂的优选浓度按组合物的重量计为约5重量％到约50重量％，更优选约5重量％到约40重量％。

[0347] 用于交联硅氧烷弹性体的载剂包含一或多种适合于局部施加到人类皮肤的液体载剂。这些液体载剂可以是有机、含硅酮或含氟、挥发性或非挥发性、极性或非极性的，前提是液体载剂在所选择的硅氧烷弹性体浓度下，在约28℃到约250℃、优选约28℃到约100℃、优选约28℃到约78℃的温度下，与所选择的交联硅氧烷弹性体形成溶液或其它均质液体或液体分散体。如本文所用，术语“挥发性”是指不是如本文先前所定义的“非挥发性”的所有材料。如本文所用，短语“相对极性”意指在溶解性参数方面比另一材料极性更大；即，溶解性参数越高，液体的极性越大。术语“非极性”典型地意指材料具有低于约6.5(cal/cm3>)05的溶解性参数。

[0348] f.非极性、挥发性油

[0349] 本发明的组合物可包含非极性、挥发性油。非极性、挥发性油倾向于赋予本发明的组合物非常合乎需要的美学特性。因此，非极性、挥发性油优选地以相当高的含量利用。尤其适用于本发明的非极性、挥发性油为硅酮油；烃；以及其混合物。所述非极性、挥发性油揭示于例如由巴尔山(Balsam)和萨格林(Sagarin)编辑的化妆品、科学和技术(Cosmetics,Science,and Technology)，第1卷，27-104，1972中。优选的非极性、挥发性烃的实例包含聚癸烷，如异十二烷和异癸烷(例如可购自皮斯波斯公司的全甲基-99A)和C7-C8到C12-C15异烷烃(如可购自埃克森化学品(Exxon Chemicals)的Isopar系列)。线性挥发性硅酮的粘度一般在25℃下小于约5厘泊，而环状硅酮的粘度在25℃下小于约10厘泊。挥发性硅酮油的高度优选实例包含不同粘度的环甲聚硅氧烷，例如道康宁200、道康宁244、道康宁245、道康宁

344和道康宁345(可购自道康宁公司);SF-1204和SF-1202硅酮流体(可购自G.E.硅酮(G.E.Silicones))、GE 7207和7158(可购自通用电气公司);和SWS-03314(可购自SWS硅酮公司(SWS Silicones Corp.))。

[0350] g.相对极性、非挥发性油

[0351] 本发明的组合物可包含相对极性、非挥发性油。非挥发性油为相比于上文所论述的非极性、挥发性油"相对极性"。因此,非挥发性共载剂比非极性、挥发性油中的至少一个更具极性(即,具有更高溶解性参数)。潜在地适用于本发明的相对极性、非挥发性油揭示于例如由巴尔山和萨格林编辑的化妆品、科学和技术,第1卷,27-104,1972;美国专利第4,202,879号和第4,816,261号中。适用于本发明的相对极性、非挥发性油优选地选自硅酮油;烃油;脂肪醇;脂肪酸;单和二元羧酸与单和多元醇的酯;聚氧乙烯;聚氧丙烯;脂肪醇的聚氧乙烯与聚氧丙烯醚的混合物;以及其混合物。

[0352] h.非极性、非挥发性油

[0353] 除上文所论述的液体以外,用于交联硅氧烷弹性体的载剂可任选地包含非挥发性、非极性油。典型非挥发性、非极性润肤剂揭示于例如由巴尔山和萨格林编辑的化妆品、科学和技术,第1卷,27-104,1972;美国专利第4,202,879号和第4,816,261号中。适用于本发明的非挥发性油基本上为非挥发性聚硅氧烷、链烷烃油和其混合物。

[0354] 水包油乳液

[0355] 其它优选的局部载剂包含水包油乳液,其具有连续水相和分散于其中的疏水性水不溶性相("油相")。"油相"可含有油、硅酮或其混合物,且包含但不限于上文在油包水乳液上的章节中所描述的油和硅酮。乳液是否表征为水包油或水包硅酮乳液的区别取决于油相是否主要由油或硅酮构成。这些乳液的水相主要由水组成,但还可含有各种其它成分,如在关于油包水乳液上的以上章节中列出的那些水相成分。优选的水包油乳液按组合物的总重量计,包括约25重量%到约98重量%,优选约65重量%到约95重量%,更优选约70重量%到约90重量%水。

[0356] 除连续水相和分散的油或硅酮相之外,这些水包油组合物还包括用以使乳液稳定的乳化剂。本文适用的乳化剂在所属领域中是熟知的,并且包含非离子、阴离子、阳离子和两性乳化剂。适用于本发明的水包油乳液的乳化剂的非限制性实例于麦克卡森去垢剂和乳化剂,北美版(1986),美国专利第5,011,681号;美国专利第4,421,769号;和美国专利第3,755,560号中给出。适合的水包油乳液载剂的实例描述于美国专利第5,073,371号和美国专利第5,073,372号中。下文详细描述尤其优选的水包油乳液,其含有规整剂、亲水性表面活性剂和水。

[0357] a.规整剂

[0358] 优选的水包油乳液含有规整剂以帮助形成液晶凝胶网状结构。不受理论限制,相信规整剂有助于向组合物提供促成组合物稳定性的流变学特征。规整剂还可充当乳化剂或表面活性剂。本发明的优选组合物含有按组合物的重量计约0.5重量%到约20重量%,更优选约1重量%到约10重量%,甚至更优选约1重量%到约5重量%的规整剂。

[0359] 本发明的优选的规整剂包含硬脂酸、棕榈酸、硬脂醇、鲸蜡醇、山嵛醇、具有平均约1到约21个环氧乙烷单元的硬脂醇的聚乙二醇醚、具有平均约1到约5个环氧乙烷单元的鲸蜡醇的聚乙二醇醚和其混合物。本发明的更优选的规整剂选自硬脂醇、鲸蜡醇、山嵛醇、具

有平均约2个环氧乙烷单元的硬脂醇的聚乙二醇醚(硬脂醇醚-2)、具有平均约21个环氧乙烷单元的硬脂醇的聚乙二醇醚(硬脂醇醚-21)、具有平均约2个环氧乙烷单元的鲸蜡醇的聚乙二醇醚和其混合物。甚至更优选的规整剂选自硬脂酸、棕榈酸、硬脂醇、鲸蜡醇、山嵛醇、硬脂醇醚-2、硬脂醇醚-21和其混合物。

[0360] b.亲水性表面活性剂

[0361] 优选的水包油乳液含有约0.05％到约10％，优选约1％到约6％，并且更优选约1％到约3％的至少一种亲水性表面活性剂，其可在水相中分散疏水性材料(局部载剂的重量百分比)。表面活性剂最低限度必须具有足以分散于水中的亲水性。

[0362] 优选的亲水性表面活性剂选自非离子表面活性剂。在本文适用的非离子表面活性剂中的是可广泛定义为长链醇(例如C8-30醇)与糖或淀粉聚合物(即糖苷)的缩合产物的非离子表面活性剂。这些化合物可以由式(S)n-O-R表示，其中S是糖部分，如葡萄糖、果糖、甘露糖和半乳糖；n是约1到约1000的整数，并且R是C8-30烷基。可以衍生烷基的长链醇的实例包含癸基醇、鲸蜡醇、硬脂醇、月桂醇、肉豆蔻醇、油醇等。这些表面活性剂的优选实例包含其中S为葡萄糖部分，R为C8-20烷基，且n为约1到约9的整数的那些表面活性剂。这些表面活性剂的市售实例包含癸基聚葡糖苷(可购自汉高(Henkel)的APG 325CS)和月桂基聚葡糖苷(可购自汉高的APG 600CS和625CS)。其它适用的非离子表面活性剂包含氧化烯与脂肪酸的缩合产物(即脂肪酸的氧化烯酯)、氧化烯与2摩尔脂肪酸的缩合产物(即脂肪酸的氧化烯二酯)、氧化烯与脂肪醇的缩合产物(即脂肪醇的氧化烯酯)、氧化烯与脂肪酸和脂肪醇两者的缩合产物[即其中聚氧化烯部分在一端上用脂肪酸酯化，且在另一端上用脂肪醇醚化(即，通过醚键连接)]。这些氧化烯衍生的非离子表面活性剂的非限制性实例包含鲸蜡醇聚醚-6，鲸蜡醇聚醚-10，鲸蜡醇聚醚-12，鲸蜡硬脂醇醚-6，鲸蜡硬脂醇醚-10，鲸蜡硬脂醇醚-12，硬脂醇醚-6，硬脂醇醚-10，硬脂醇醚-12，硬脂醇醚-21，PEG-6硬脂酸酯，PEG-10硬脂酸酯，PEG-100硬脂酸酯，PEG-12硬脂酸酯，PEG-20硬脂酸甘油基酯，PEG-80动物油甘油基酯，PEG-10硬脂酸甘油基酯，PEG-30椰油酸甘油基酯，PEG-80椰油酸甘油基酯，PEG-200动物油甘油基酯，PEG-8二月桂酸酯，PEG-10二硬脂酸酯和其混合物。

[0363] 再其它适用的非离子表面活性剂包含聚羟基脂肪酸酰胺表面活性剂。对应于以上结构的尤其优选的表面活性剂为椰子烷基N-甲基葡糖苷酰胺。用于制造含有聚羟基脂肪酸酰胺的组合物的工艺揭示于例如美国专利第2,965,576号；美国专利第2,703,798号和美国专利第1,985,424号中。

[0364] 非离子表面活性剂中优选的为选自由以下组成的群组的那些：硬脂醇醚-21、鲸蜡硬脂醇醚-20、鲸蜡硬脂醇醚-12、蔗糖椰油酸酯、硬脂醇醚-100、PEG-100硬脂酸酯和其混合物。

[0365] 适用于本文的其它非离子表面活性剂包含糖酯和聚酯、烷氧基化糖酯和聚酯、C1-C30脂肪醇的C1-C30脂肪酸酯、C1-C30脂肪醇的C1-C30脂肪酸酯的烷氧基化衍生物、C1-C30脂肪醇的烷氧基化醚、C1-C30脂肪酸的聚甘油酯、多元醇的C1-C30酯、多元醇的C1-C30醚、磷酸烷基酯、聚氧化烯脂肪醚磷酸酯、脂肪酸酰胺、乳酸酰基酯和其混合物。这些乳化剂的非限制性实例包含：聚乙二醇20脱水山梨糖醇单月桂酸酯(聚山梨醇酯20)、聚乙二醇5大豆固醇、硬脂醇醚-20、鲸蜡硬脂醇醚-20、PPG-2甲基葡萄糖醚二硬脂酸酯、鲸蜡醇聚醚-10、聚山梨醇酯80、磷酸鲸蜡基酯、磷酸鲸蜡基钾、二乙醇胺磷酸鲸蜡基酯、聚山梨醇酯60、硬脂酸

甘油基酯、聚氧乙烯20脱水山梨糖醇三油酸酯(聚山梨醇酯85)、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧乙烯4月桂基醚硬脂酸钠、聚甘油-4异硬脂酸酯、月桂酸己酯、PPG-2甲基葡萄糖醚二硬脂酸酯、PEG-100硬脂酸酯和其混合物。

[0366] 本文适用的另一组非离子表面活性剂为基于脱水山梨糖醇或山梨糖醇脂肪酸酯和蔗糖脂肪酸酯的混合物的脂肪酸酯掺合物，在每一情况下，脂肪酸优选为C8-C24，更优选C10-C20。优选的脂肪酸酯乳化剂为脱水山梨糖醇或山梨糖醇C16-C20脂肪酸酯与蔗糖C10-C16脂肪酸酯的掺合物，尤其脱水山梨糖醇硬脂酸酯和蔗糖椰油酸酯。此可以商标名Arlatone 2121购自ICI。

[0367] 本文适用的其它适合表面活性剂包含广泛多种阳离子、阴离子、两性离子和两性表面活性剂，如所属领域中已知且在下文更充分地论述。本文适用的亲水性表面活性剂可含有单一表面活性剂或适合表面活性剂的任何组合。所选择的确切一种表面活性剂(或多种表面活性剂)将取决于组合物和存在的其它组分的pH值。

[0368] 本文中还适用的为阳离子表面活性剂，尤其二烷基季铵化合物，其实例描述于以下中：美国专利第5,151,209号；美国专利第5,151,210号；美国专利第5,120,532号；美国专利第4,387,090号；美国专利第3,155,591号；美国专利第3,929,678号；美国专利第3,959,461号；麦克卡森去垢剂和乳化剂(北美版1979)M.C.出版公司；和施瓦兹(Schwartz)等人，表面活性剂，其化学和技术(Surface Active Agents,Their Chemistry and Technology)，纽约：国际科学出版商(New York:Interscience Publishers)，1949。这些阳离子乳化剂的非限制性实例包含橄榄油鲸蜡硬脂基酯、脱水山梨糖醇橄榄油酯、硬脂酰胺丙基PG-二甲基氯化磷酸铵、山嵛酰胺丙基PG二甲基氯化铵、硬脂酰胺丙基乙基二甲基铵乙基硫铵、硬脂酰胺丙基二甲基(乙酸肉豆蔻基酯)氯化铵、硬脂酰胺丙基二甲基鲸蜡硬脂基甲苯磺酸铵、硬脂酰胺丙基二甲基氯化铵、硬脂酰胺丙基二甲基乳酸铵和其混合物。尤其优选的为山嵛酰胺丙基PG二甲基氯化铵。

[0369] 季铵盐阳离子表面活性剂的非限制性实例包含选自以下的那些：鲸蜡基氯化铵，鲸蜡基溴化铵，月桂基氯化铵，月桂基溴化铵，硬脂基氯化铵，硬脂基溴化铵，鲸蜡基二甲基氯化铵，鲸蜡基二甲基溴化铵，月桂基二甲基氯化铵，月桂基二甲基溴化铵，硬脂基二甲基氯化铵，硬脂基二甲基溴化铵，鲸蜡基三甲基氯化铵，鲸蜡基三甲基溴化铵，月桂基三甲基氯化铵，月桂基三甲基溴化铵，硬脂基三甲基氯化铵，硬脂基三甲基溴化铵，月桂基二甲基氯化铵，硬脂基二甲基鲸蜡基二牛脂二甲基氯化铵，二鲸蜡基氯化铵，二鲸蜡基溴化铵，二月桂基氯化铵，二月桂基溴化铵，二硬脂基氯化铵，二硬脂基溴化铵，二鲸蜡基甲基氯化铵，二鲸蜡基甲基溴化铵，二月桂基甲基氯化铵，二月桂基甲基溴化铵，二硬脂基甲基氯化铵，二硬脂基甲基溴化铵，和其混合物。额外季铵盐包含其中C12到C30烷基碳链衍生自动物脂脂肪酸或衍生自椰子脂肪酸的那些。术语“动物脂”是指来源于动物脂脂肪酸(通常氢化动物脂脂肪酸)的烷基，其一般具有在C16到C18范围内的烷基链的混合物。术语“椰子”是指来源于椰子脂肪酸的烷基，其一般具有在C12到C14范围内的烷基链的混合物。来源于这些动物脂和椰子来源的季铵盐的实例包含二动物脂二甲基氯化铵，二动物脂二甲基甲基硫酸铵，二(氢化动物脂)二甲基氯化铵，二(氢化动物脂)二甲基乙酸铵，二动物脂二丙基磷酸铵，二动物脂二甲基硝酸铵，二(椰子烷基)二甲基氯化铵，二(椰子烷基)二甲基溴化铵，动物脂氯化铵，椰子氯化铵，和其混合物。具有含酯键的烷基的季铵化合物的实例为二动物脂

基氧基乙基二甲基氯化铵。

[0370] 更优选的阳离子表面活性剂为选自以下的那些:山嵛酰胺丙基PG二甲基氯化铵,二月桂基二甲基氯化铵,二硬脂基二甲基氯化铵,二肉豆蔻基二甲基氯化铵,二棕榈基二甲基氯化铵,二硬脂基二甲基氯化铵,硬脂酰胺丙基PG-二甲基氯化磷酸铵,乙基硫酸硬脂酰胺丙基乙基二铵,硬脂酰胺丙基二甲基(乙酸肉豆蔻基酯)氯化铵,甲苯磺酸硬脂酰胺丙基二甲基鲸蜡硬脂基铵,硬脂酰胺丙基二甲基氯化铵,乳酸硬脂酰胺丙基二甲基铵,和其混合物。

[0371] 再更优选的阳离子表面活性剂为选自以下的那些:山嵛酰胺丙基PG二甲基氯化铵,二月桂基二甲基氯化铵,二硬脂基二甲基氯化铵,二肉豆蔻基二甲基氯化铵,二棕榈基二甲基氯化铵,和其混合物。

[0372] 阳离子表面活性剂和规整剂的优选组合为山嵛酰胺丙基PG二甲基氯化铵和/或山嵛醇,其中比率优选经优化以维持到增强物理和化学稳定性,尤其当所述组合含有离子和/或高度极性溶剂时。

[0373] 本文中还可使用广泛多种阴离子表面活性剂。阴离子表面活性剂的非限制性实例包含羟乙基磺酸烷酰基酯和烷基和烷基醚硫酸酯。用羟乙基磺酸酯化且中和的脂肪酸的反应产物,即羟乙基磺酸烷酰基酯典型地具有式RCO-OCH2CH2SO3M,其中R为约10到约30个碳原子的烷基或烯基,且M为水溶性阳离子,如铵、钠、钾和三乙醇胺。举例来说,脂肪酸来源于椰子或棕榈仁油。这些羟乙基磺酸酯的非限制性实例包含选自羟乙基磺酸椰油酰基铵、羟乙基磺酸椰油酰基钠、羟乙基磺酸月桂酰基钠、羟乙基磺酸硬脂酰基钠和其混合物的那些羟乙基磺酸烷酰基酯。还适合的是脂肪酸的盐、牛磺酸甲基酯的酰胺(amid of methyl tauride)。其它类似阴离子表面活性剂描述于美国专利第2,486,921号;第2,486,922号和第2,396,278号中。

[0374] 另一适合类别的阴离子表面活性剂为通式为:R1-SO3-M的有机硫酸反应产物的水溶性盐,其中R1选自包含具有约8到约24个,优选约10到约16个碳原子的直链或支链饱和脂肪族烃基的群组;且M为上文所描述的阳离子。再其它阴离子合成表面活性剂包含指定为丁二酰胺酸酯、具有约12到约24个碳原子的烯烃磺酸酯和β-烷氧基烷烃磺酸酯的类别。这些材料的实例为硫酸月桂基钠和硫酸月桂基铵。适用于组合物中的其它阴离子表面活性剂为丁二酸酯,其实例包含N-十八烷基磺基丁二酸二钠;月桂基磺基丁二酸二钠;月桂基磺基丁二酸二铵;N-(1,2-二羧乙基)-N-十八烷基磺基丁二酸四钠;磺基丁二酸钠的二戊基酯;磺基丁二酸钠的二己基酯;和磺基丁二酸钠的二辛基酯。其它适合的阴离子表面活性剂包含具有约10到约24个碳原子的烯烃磺酸酯。除真正烯烃磺酸酯和一定比例的羟基-烷烃磺酸酯之外,烯烃磺酸酯可含有少量其它材料,如烯烃二磺酸酯,取决于反应条件、反应物的比例、烯烃原料中的起始烯烃和杂质的性质以及磺化过程期间的副反应。所述α-烯烃磺酸酯混合物的非限制性实例描述于美国专利第3,332,880号中。

[0375] 适合用于组合物中的另一类阴离子表面活性剂为β-烷氧基烷烃磺酸酯。这些表面活性剂符合其中R1为具有约6到约20个碳原子的直链烷基,R2为具有约1到约3个碳原子,优选地1个碳原子的低碳数烷基,并且M为如上文所描述的水溶性阳离子的式。本文中适用的其它阴离子材料为脂肪酸的皂(即碱金属盐,例如钠盐或钾盐),典型地具有约8到约24个碳原子,优选约10到约20个碳原子。用于制备皂的脂肪酸可从天然来源获得,例如植物或动物

来源的甘油酯(例如棕榈油、椰子油、大豆油、蓖麻油、动物脂、猪油等)。脂肪酸还可以合成方式制备。皂更详细地描述于美国专利第4,557,853号。两性和两性离子表面活性剂在本文中也是适用的。可用于本发明的组合物中的两性和两性离子表面活性剂的实例为广泛地描述为脂肪族仲和叔胺的衍生物的那些,其中脂肪族基团可为直链或支链的,并且其中脂肪族取代基中的一个含有约8到约22个碳原子(优选C8-C18)并且一个含有阴离子水助溶基,例如羧基、磺酸根、硫酸根、磷酸根或膦酸根。实例为乙酸烷基亚氨基酯,和具有式RN[CH2)mCO2M]2和RNH(CH2)mCO2M的亚氨基二烷酸酯和氨基烷酸酯,其中m为1到4,R为C8-C22烷基或烯基,且M为H、碱金属、碱土金属铵或烷醇铵。用于本发明的优选两性表面活性剂包含椰油酰两性乙酸酯、椰油酰两性二乙酸酯、月桂酰两性乙酸酯、月桂酰两性二乙酸酯和其混合物。还包含咪唑啉和铵衍生物。适合的两性表面活性剂的特定实例包含3-十二烷基-氨基丙酸钠、3-十二烷基氨基丙烷磺酸钠、N-烷基牛磺酸(如根据美国专利第2,658,072号的传授内容通过使十二烷基胺与羟乙磺酸钠反应而制备的一种);N-高级烷基天冬氨酸,如根据美国专利第2,438,091号的传授内容产生的那些;和以商标名"Miranol"销售且描述于美国专利第2,528,378号中的产物。适用的两性物质的其它实例包含磷酸酯,例如椰油酰胺丙基PG-二甲基氯化磷酸铵(可作为Monaquat PTC购自莫纳公司(Mona Corp.))。

[0376] 适合用于组合物中的两性离子表面活性剂在所属领域中熟知,并且包含广泛描述为脂肪族季铵、鏻和锍化合物的衍生物的那些表面活性剂,其中脂肪族基团可以是直链或支链,并且其中脂肪族取代基中的一个含有约8到约18个碳原子并且一个含有阴离子基团,如羧基、磺酸根、硫酸根、磷酸根或膦酸根。如甜菜碱的两性离子是优选的。甜菜碱的实例包含高级烷基甜菜碱,如椰油基二甲基羧基甲基甜菜碱,月桂基二甲基羧基甲基甜菜碱,月桂基二甲基α羧乙基甜菜碱,鲸蜡基二甲基羧基甲基甜菜碱,鲸蜡基二甲基甜菜碱(可作为Lonzaine 16SP购自龙沙公司(Lonza Corp.)),月桂基双-(2-羟基乙基)羧基甲基甜菜碱,硬脂基双-(2-羟基丙基)羧基甲基甜菜碱,油基二甲基γ-羧丙基甜菜碱,月桂基双-(2-羟基丙基)α-羧基乙基甜菜碱,椰油基二甲基磺丙基甜菜碱,硬脂基二甲基磺丙基甜菜碱,月桂基二甲基磺乙基甜菜碱,月桂基双-(2-羟基乙基)磺丙基甜菜碱,和酰胺甜菜碱和酰胺磺基甜菜碱(其中RCONH(CH2)3基团附接到甜菜碱的氮原子),油基甜菜碱(可作为两性Velvetex OLB-50购自汉高)和椰油酰胺丙基甜菜碱(可作为Velvetex BK-35和BA-35购自汉高)。

[0377] 其它适用的两性和两性离子表面活性剂包含磺基甜菜碱和羟基磺基甜菜碱,如椰油酰胺丙基羟基磺基甜菜碱(可作为Mirataine CBS购自罗纳-普朗克),和对应于式RCON(CH3)CH2CH2CO2M的肌氨酸烷酰基酯,其中R为约10到约20个碳原子的烷基或烯基,且M为水溶性阳离子,例如铵、钠、钾和三烷醇胺(例如三乙醇胺),其优选实例为肌氨酸月桂酰基钠。

[0378] c.水润肤剂

[0379] 优选的水包油乳液含有按局部载剂重量计,约25重量%到约98重量%,优选约65重量%到约95重量%,更优选约70重量%到约90重量%水。

[0380] 疏水相分散于连续水相中。疏水性相可含有水不溶性或部分可溶的材料,如所属领域中已知的,包含但不限于本文中参考水包硅酮乳液所描述的硅酮,和其它油和脂质,如上文参考乳液所描述。

[0381] 本发明的局部组合物,包含但不限于乳剂和乳膏,可含有皮肤病学可接受的润肤

剂。所述组合物优选地含有约1％到约50％的润肤剂。如本文所用，“润肤剂”是指适用于预防或缓解干燥以及用于保护皮肤的材料。广泛多种适合的润肤剂为已知的且可在本文中使用。萨格林，化妆品、科学和技术，第2版，第1卷，第32-43页(1972)含有适合作为润肤剂的材料的许多实例。优选的润肤剂为甘油。甘油优选地以约0.001％到约30％，更优选约0.01％到约20％，再更优选约0.1％到约10％，例如5％的量使用。

[0382] 根据本发明的乳剂和乳膏一般含有溶液载剂系统和一或多种润肤剂。乳剂和乳膏典型地含有约1％到约50％，优选约1％到约20％的润肤剂；约50％到约90％，优选约60％到约80％的水；根据本发明的多肽，和以上所描述的量的额外护肤活性剂(或活性剂)。由于更高含量的润肤剂或更高含量的增稠剂，乳膏一般比乳剂更稠。

[0383] 本发明的软膏可含有动物或植物油或半固体烃(油性)的简单载剂基质；吸收水形成乳液的吸收软膏基质；或水溶性载剂，例如水溶性溶液载剂。软膏可进一步含有增稠剂，如萨格林，化妆品、科学和技术，第2版，第1卷，第72-73页(1972)中所描述，和/或润肤剂。举例来说，软膏可含有约2％到约10％的润肤剂；约0.1％到约2％的增稠剂；和多肽和以上所描述的量的额外护肤活性剂(或活性剂)。

[0384] 适用于清洁的本发明的组合物(“清洁剂”)可以用例如如上文所描述的适合载剂配制，并且优选地包括约1％到约90％，更优选约5％到约10％的皮肤病学可接受表面活性剂。表面活性剂适合地选自阴离子、非离子、两性离子、两性(amphoteric)和两性(ampholytic)表面活性剂，以及这些表面活性剂的混合物。所述表面活性剂为去垢剂领域的技术人员熟知的。可能表面活性剂的非限制性实例包含异鲸蜡醇聚醚-20、甲基椰油酰基牛磺酸钠、甲基油酰基牛磺酸钠和硫酸月桂基钠。关于本文中适用的示范性表面活性剂，参见美国专利第4,800,197号。本文中适用的广泛多种额外表面活性剂的实例描述于由阿鲁德出版公司出版的麦克卡森去垢剂和乳化剂，北美版(1986)中。清洁组合物可任选地在其领域所确立的含量下含有常规地用于清洁组合物的其它材料。

[0385] 如本文所用，术语“粉底”是指液体、半液体、半固体或固体皮肤化妆品，其包含但不限于乳剂、乳霜、凝胶、糊剂、饼等。典型地，在大面积的皮肤上(如，在脸部上方)使用粉底以提供特定的外观。粉底典型地用于为彩色化妆品，例如胭脂、腮红、散粉等提供粘附性基础，并且倾向于隐藏皮肤缺陷并且赋予皮肤光滑、均匀的外观。本发明的粉底包含皮肤病学可接受的载剂，并且可以包含常规成分，例如油、着色剂、色素、润肤剂、芳香剂、蜡、稳定剂等。适用于本文中的示范性载剂和所述其它成分描述于例如WO96/33689和GB 2274585中。

[0386] 可口服载剂

[0387] 本发明的组合物还可包括可口服载剂(如果其待摄取)。可使用如所属领域中已知或其它的任何适合的可口服摄取载剂或载剂形式。经口个人护理组合物的非限制性实例可包含但不限于片剂、丸剂、胶囊、饮品、饮料、糖浆、颗粒、散剂、维生素、补充剂、健康棒、糖果、咀嚼物和滴剂。

[0388] 可注射液体

[0389] 本发明的组合物还可包括液体，其可接受在待注射组合物的情况下在皮肤中和/或在皮肤下注射。可使用所属领域中已知或其它的任何适合可接受液体。

[0390] 组合物制备

[0391] 适用于本发明的方法的组合物一般通过常规方法，如制造局部和经口组合物和用

于注射的组合物的领域中已知的方法制备。所述方法典型地可涉及在一或多个步骤中，在进行或不进行加热、冷却、施加真空等的情况下将成分混合到相对均匀状态。

[0392] 根据本发明的组合物的物理形式并不重要：乳霜、乳剂、软膏、乳、凝胶、乳液、分散液、溶液、悬浮液、清洁剂、粉底、无水制剂(棒，尤其唇膏、身体和浴油)、沐浴和浴露、洗发剂和头皮处理乳剂、用于护理皮肤或毛发的乳膏或乳剂、防晒乳剂、乳或乳膏、人造晒黑乳剂、乳膏或乳、剃须膏或泡沫、须后乳剂、化妆品、睫毛膏或指甲油、唇膏、皮肤“精华”、精华液、粘合剂或吸收性材料、经皮贴片、粉、润肤乳剂、润肤乳、润肤乳膏、喷雾剂、用于身体和洗浴的油、粉底上色基质(foundation tint base)、发蜡、乳液、胶体、压实或固体悬浮液、笔、可喷涂配制物、可刷物、胭脂、腮红、眼线、唇线笔、唇彩、面部或身体散粉、摩丝、定型凝胶、指甲调理剂、刷涂配制物、润唇膏、皮肤调理剂、冷霜、保湿剂、发胶、肥皂、身体磨砂剂、去角质剂、收敛剂、脱毛剂和永久性鬈发溶液、去头皮屑配制物、抗汗和止汗组合物、剃须、剃须前和剃须后产品、保湿剂、除臭剂、冷膏、清洁剂、皮肤凝胶、冲洗剂、鼻喷雾等。这些组合物还可以打算施加色彩或保护嘴唇免于开裂的唇膏，或用于眼睛的化妆产品或用于面部的上色和上色基质的形式呈现。根据本发明的组合物包含化妆品、个人护理产品和药学制剂。还可以考虑呈泡沫形状或呈用于还包含处于压力下的推进剂的喷雾剂的组合物形式的组合物。

[0393] 在本发明的一个实施例中，在适合于维持活性成分的稳定性和光吸收能力的溶剂中呈现光吸收分子，如藻蓝蛋白和藻红素，在此也被称作一或多种活性光保护成分。溶液可以直接施加到暴露于例如日光的光的皮肤。在另一实施例中，活性成分与防晒剂的常用组分(包含其它活性或非活性成分)或美容产品或其它化妆产品混合。呈液体、半固体或糊状物形式的混合物可直接或间接(在皮肤或其它组织上方的材料层上方)用于预防由光引起的损伤。

[0394] 在本发明的另一个实施例中，小生物分子(如FMN、FAD、NAD或其它光吸收化学物质，尤其具有发色团的那些)呈现于适于维持活性成分的稳定性和光吸收能力的溶剂中。溶液可以直接施加到暴露于例如日光的光的皮肤。在另一实施例中，活性成分与防晒剂的常用组分(包含其它活性或非活性成分)或美容产品或其它化妆产品混合。呈液体、半固体或糊状物形式的混合物可直接或间接(在皮肤或其它组织上方的材料层上方)用于预防由光引起的损伤。

[0395] 在本发明的另一个实施例中，来自维多利亚多管发光水母(Aequorea Victoria)(花水母(jelly fish hydromedusa))、各种珊瑚、天然产生荧光蛋白的其它先前已知物种的FP，并且尤其属于文昌鱼FP家族的那些，用作光吸收分子。其在适当溶液，如水、磷酸盐缓冲盐水、Tris-缓冲盐水中用作单独产物、其它储存形式(如冻干固体)或与如上文所描述的额外组分组合。

[0396] 在此实施例的一个实例中，文昌鱼FP(Lan FP)LanYFP(SEQ ID No.1)、LanRFP(SEQ ID No.2)使用所属领域中通常已知的重组蛋白表达方法在细菌中表达和分离。在日光暴露之前，将在水或基于盐的缓冲剂(如PBS、基于Tris的缓冲剂、HEPES缓冲剂等)中的FP蛋白质直接施加到皮肤。在10、20、30分钟或更长暴露于日光之后，检查皮肤以查看是否已由重组LanFP施加保护性作用。市售防晒产品，如露得清(Neutrogena)品牌超薄(UltraSheer)(SPF 70干触摸式防晒霜(Dry-Touch Sunblock with SPF 70))用于比较。还可使用其它品牌和产品线。可通过以1:1,000、1:100、1:10、1:1、10:1、100:1或1,000:1或甚至更高或更低的

LanFP与当前现有防晒产品v:v比率混合一或多种防晒产品与重组LanFP来实现进一步的利用。本发明产物的设计的额外变化为包含来自非文昌鱼FP家族的FP(如绿阳生物技术(Allele Biotech)的mTFP1和mWasabi(先前描述的[8,9],其以引用的方式并入本文中))。还可以使用来自其它来源的荧光蛋白,包含通过蛋白质工程(以模拟天然FP结构,其可以或可以不展现来自LanFP的吸光度/发射光谱)产生的那些,并且以引用的方式并入本文中。

[0397] 待在本发明中用作新颖的皮肤保护组合物中的组分的LanFP还可以从养殖文昌鱼直接分离或从野外收集,或使用在蛋白质生产行业中通常已知的转基因操纵之后的其它物种。所述物种可以是细菌、酵母菌、藻类、植物、昆虫(或昆虫细胞的培养物)、哺乳动物(或哺乳动物细胞的培养物)等。为了分离所述蛋白质,可采用各种分离技术,如离心、有机化学沉淀、层析、电泳和所属领域的技术人员已知的其它方法。其它FP或蛋白质可以通过蛋白质生产和纯化领域中通常实践的生物和生物化学过程分离或产生为重组蛋白。

[0398] 在又一实施例中,使用文昌鱼FP家族的其它成员,如在UVB、UVA、可见光和发射光谱中在各种波长中具有吸收光谱,或为不以容易侦测的方式发射光的抑止剂的那些,代替如实例中所描述的LanYFP和LanRFP或其除以外使用。

[0399] 在另一实施例中,具有不同吸收光谱的这些FP一起用以覆盖待防止到达人类组织且引起损伤的广泛范围或甚至完整范围的破坏性光。

[0400] 在相关实施例中,进一步基于FP色彩而选择多个FP,以用于化妆目的,或使得防晒产品对各种亚群(如,儿童、女性或具有不同天然肤色的人)更吸引人、令人愉快或有吸引力。

[0401] 在另一实施例中,诱导文昌鱼FP家族的FP(其中大多数已知以四聚体形式存在)形成不同光吸收、色彩和/或能量转移特性的杂四聚体、三聚体或二聚体。混合或杂聚物可用作光保护试剂或组分。

[0402] 在另一实施例中,野生型FP突变以产生可能具有天然存在的蛋白质不具有的特性的新颖蛋白质。突变型蛋白质可以用作光保护试剂或所述产物的组分。

[0403] 实例

[0404] 实例1-荧光蛋白的室温存储的测试

[0405] 针对mTFP1(绿阳生物技术)、mWasabi(绿阳生物技术)、mTangerine和mCherry的细菌表达构造的质体在DH5a大肠杆菌细菌中表达。细菌细胞在室温(RT)下在15ml圆锥形管中在原始LB培养基中静置18个月。从细胞释放的FP在整个时间期间保持荧光(图1),指示其11-β-桶形结构(barrell structure)在长期储存期间,在无稳定试剂的情况下,并且在从细菌释放的蛋白酶的可能存在下保持完整。

[0406] 实例2-Lanyfp和Lanrfp的克隆

[0407] LANYFP和LanRFP cDNA质体由瑞典卡罗林斯卡学院,肿瘤和细胞生物学,微生物学部门(Department of Microbiology,Tumor and Cell Biology,Karolinska Institutet,Sweden)的奥尔·以色列森博士(Dr.Olle Israelsson)提供。在绿阳生物技术合成经设计以扩增(amply)FP的完整编码区的PCR引物,并且将其用于扩增预测大小的片段。通过使用所属领域中已知的分子生物学技术的多个步骤,将编码所需蛋白质(其经设计以与野生型文昌鱼蛋白质相比具有少数微小变化)的DNA片段克隆于细菌表达载体pNCS(绿阳生物技术)的BamHI与EcoRI位点之间。

[0408] 实例3-在大肠杆菌中的lanYFP和lanRFP重组蛋白的制备和表征。

[0409] 来自实例2实验的所得质体用于通过所属领域的技术人员已知的标准程序在大肠杆菌的DH5a菌株中产生经His标记的重组蛋白。图2展示通过此方法纯化的所述蛋白质的实例。

[0410] 进一步测试重组蛋白在维持其用于激发和发射的原生物理结构的能力方面的稳定性。这对于其在护肤或防晒产品中的光吸收度和光损伤预防中的用途是重要的指示物。已知野生型文昌鱼FP形成紧密四聚体。通过经由在领域中通常称为SDS-PAGE的变性电泳运行重组蛋白来测试FP的稳定性。如图3A和3B中所示，显著量的LanYFP和LanRFP两者都保持呈四聚形式并且具有很强荧光。为了比较，已知单体FP、mTFP1作为单体运行，如通过在凝胶上更快的迁移所展示。

[0411] 实例4-使用FP来进行光保护

[0412] 将约100微升来自实例3(图2)的含LanFP溶液施加到志愿者的胸部或前臂上的皮肤。在直接日光下的30分钟户外活动之后，在施加LanFP处，存在皮肤暗化较少的可见斑点。

[0413] 实例5-使用用于光保护的FP作为防晒剂的部分

[0414] 在将溶液中的LanFP施加到如实例4中所描述的皮肤区域之前，与示范性市售防晒剂，如露得清品牌超薄SPF 70干触摸式防晒霜混合。单独的防晒剂用作对照组。在约2小时户外活动之后，视觉上检测并比较具有不同保护剂的区域。对照区域与测试区域之间存在可辨别的差异，其中含LanFP的测试区域具有较少的晒伤和变色。

[0415] 晒伤(尽管不是疾病或严重后果)用作UVB损伤的指示物并且用于评估防晒产品的有效性。

[0416] 实例6-用于能量转移的lanfp的杂四聚体的优化和形成

[0417] 天然存在的文昌鱼FP家族涵盖一种物种中的超过十二种FP，因此蛋白质家族可涵盖广泛范围的光谱。我们证实通过混合不同FP以形成杂四聚体，即由密切相关但不一致的LanFP形成的四聚体产生具有额外光物理特性(如在额外波长中具有最大吸光度)的组合。以1:1比率混合经纯化的LanYFP、LanRFP和对照mTFP1；然后将一半混合物转移到另一组管。将一组混合物在室温下静置；将第二组在-80C下储存2小时。在将管从-80C取出且放置于室温混合物组旁之后立即拍摄图片。在冷冻之后，可能归因于四聚体子单元之间的强疏水界面，FP四聚体从水相排除，荧光具有与亲本未混合LanFP不同的外观(图4)，指示通过此简单冷冻过程形成杂四聚体的可能性。

[0418] 实例7-荧光蛋白在减少由UV照射所产生的细胞毒性中的功效的活体外展示

[0419] 关于保护细胞不被短波长UV杀灭测试相同量的LanRFP、LanYFP和mWasabi。牛血清白蛋白(BSA)用作对照组蛋白质。将如使用SpectraMax板读取器进行的布拉德福分析(Bradford assay)所测定的约5微克每种蛋白质添加到与已在96孔板中生长约24小时的293T细胞系相关的人类细胞培养基中。通过将设定在UV-254nm的型号UVGL-58矿物光灯(Mineralight Lamp)放置在细胞上方大致1cm持续各种时间间隔来进行UV光暴露。图5展示在环境温度下在组织培养罩盖内部细胞暴露于UV 5分钟的一个示范性实验的结果。在UV处理后24小时获取图5中展示的经处理的细胞的图片。所得图片清楚地展现荧光蛋白，确切地说LanRFP，其具有接近254nm的吸光度峰，在保护细胞不被UV光杀灭方面具有显著作用。为了比较，在无UV暴露的情况下，于添加FP或BSA的培养基中生长的细胞以极类似的速率生长

而无可侦测细胞死亡,因此表明添加FP不会引起细胞生长异常或毒性。

[0420] 参考文献

[0421] 1.批利杉斯,E.D.(Pleasance,E.D.),R.K.齐杉(R.K.Cheetham),P.J.史蒂芬(P.J.Stephens),D.J.麦克布莱德(D.J.McBride),S.J.汉弗莱(S.J.Humphray),C.D.格林曼(C.D.Greenman),I.维莱拉(I.Varela),M.L.林(M.L.Lin),G.R.奥德奈兹(G.R.Ordonez),G.R.比格尼尔(G.R.Bignell),K.叶(K.Ye),J.阿里帕兹(J.Alipaz),M.J.鲍尔(M.J.Bauer),D.比尔(D.Beare),A.巴特勒(A.Butler),R.J.卡特(R.J.Carter),L.陈(L.Chen),A.J.考克斯(A.J.Cox),S.艾德金斯(S.Edkins),P.I.科克-贡泽拉斯(P.I.Kokko-Gonzales),N.A.格姆利(N.A.Gormley),R.J.戈洛可可(R.J.Grocock),C.D.宏德切尔德(C.D.Haudenschild),M.M.金姆斯(M.M.Hims),T.詹姆斯(T.James),M.吉亚(M.Jia),Z.金斯波利(Z.Kingsbury),C.李洛伊(C.Leroy),J.马歇尔(J.Marshall),A.门吉斯(A.Menzies),L.J.茂迪(L.J.Mudie),Z.宁(Z.Ning),T.罗氏(T.Royce),O.B.舒尔兹-特利格拉夫(O.B.Schulz-Trieglaff),A.史皮利多(A.Spiridou),L.A.史提宾斯(L.A.Stebbings),L.史扎科沃斯基(L.Szajkowski),J.提格尔(J.Teague),D.威廉姆森(D.Williamson),L.秦(L.Chin),M.T.罗斯(M.T.Ross),P.J.坎贝尔(P.J.Campbell),D.R.本特利(D.R.Bentley),P.A.福特里尔(P.A.Futreal)和M.R.史特拉顿(M.R.Stratton),来自人类癌症基因组的体细胞突变的全面目录(A comprehensive catalogue of somatic mutations from a human cancer genome)。自然(Nature)。463(7278):第191-6页。

[0422] 2.波塔,C.(Botta,C.),C.迪乔吉奥(C.Di Giorgio),A.S.萨巴提尔(A.S.Sabatier)和M.德梅奥(M.De Meo),可见光(400-800nm)的基因毒性和依克多因、L-麦角硫因和甘露糖醇以及四种防晒剂的光保护评估(Genotoxicity of visible light(400-800nm)and photoprotection assessment of ectoin,L-ergothioneine and mannitol and four sunscreens)。光化学和光生物学杂志B(J Photochem Photobiol B),2008.91(1):第24-34页。

[0423] 3.博-阿布达拉,F.(Bou-Abdallah,F.),N.D.贾斯汀(N.D.Chasteen)和M.P.莱萨(M.P.Lesser),通过绿色荧光蛋白抑止过氧化基(Quenching of superoxide radicals by green fluorescent protein)。生物化学与生物物理学报(Biochim Biophys Acta),2006.1760(11):第1690-5页。

[0424] 4.帕尔马,C.V.(Palmer,C.V.),C.K.莫迪(C.K.Modi)和L.D.麦德拉兹(L.D.Mydlarz),作为抗氧化剂的珊瑚荧光蛋白(Coral fluorescent proteins as antioxidants)。公共科学图书馆·综合,2009.4(10):第e7298页。

[0425] 5.霍伊,H.(Hoi,H.),N.C.山内尔(N.C.Shaner),M.W.戴维森(M.W.Davidson),C.W.卡洛(C.W.Cairo),J.王(J.Wang)和R.E.坎贝尔(R.E.Campbell),用于动态蛋白质定位成像的单体光可转换荧光蛋白(A Monomeric Photoconvertible Fluorescent Protein for Imaging of Dynamic Protein Localization)。分子生物学杂志(J Mol Biol)。

[0426] 6.德黑,D.D.(Deheyn,D.D.),K.洼川(K.Kubokawa),J.K.麦卡锡(J.K.McCarthy),A.村上(A.Murakami),M.珀拉奇亚(M.Porrachia),G.W.洛斯(G.W.Rouse)和N.D.霍兰德(N.D.Holland),蛞蝓鱼中的内源性绿色荧光蛋白(GFP)(Endogenous green fluorescent protein(GFP)in amphioxus)。生物学公告(Biol Bull),2007.213(2):第95-100页。

[0427] 7.博马蒂,E.K.(Bomati,E.K.),G.曼宁(G.Manning)和D.D.德黑(D.D.Deheyn),蛞蝓鱼编码最大已知的绿色荧光蛋白家族,其已经多样化成不同功能类别(Amphioxus encodes the largest known family of green fluorescent proteins,which have diversified into distinct functional classes)。BMC进化生物学(BMC Evol Biol),2009.9:第77页。

[0428] 8.艾,H.W.(Ai,H.W.),J.N.亨德森(J.N.Henderson),S.J.雷明顿(S.J.Remington)和R.E.坎贝尔(R.E.Campbell),羽珊瑚蓝绿色荧光蛋白的单体、明亮和光稳定型式的定向进化:荧光成像中的结构表征和应用(Directed evolution of a monomeric,bright and photostable version of Clavularia cyan fluorescent protein:structural characterization and applications in fluorescence imaging)。生物化学杂志(Biochem J),2006.400(3):第531-40页。

[0429] 9.艾,H.W.(Ai,H.W.),S.G.奥勒齐(S.G.Olenych),P.汪(P.Wong),M.W.戴维森(M.W.Davidson)和R.E.坎贝尔(R.E.Campbell),羽珊瑚蓝绿色荧光蛋白的色调偏移单体变异体:鉴别色彩的分子决定子和荧光成像中的应用(Hue-shifted monomeric variants of Clavularia cyan fluorescent protein:identification of the molecular determinants of color and applications in fluorescence imaging)。BMC生物学(BMC Biol),2008.6:第13页。

序列表

<110> 美国绿阳生物技术及医药公司(Allele Biotechnology & Pharmaceuticals, Inc.)

<120> 光吸收组合物和使用方法

<130> F6035-00044

<140> 14/961,678

<141> 2015-12-07

<150> 13/206,420

<151> 2011-08-09

<150> 61/371,741

<151> 2010-08-09

<160> 14

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 708

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成聚核苷酸

<400> 1

atggtgagca agggcgagga ggataacatg gcctctctcc cagcgacaca tgagttacac 60
atctttggct ccttcaacgg tgtggacttt gacatggtgg gtcgtggcac cggcaatcca 120
aatgatggtt atgaggagtt aaacctgaag tccaccaagg gtgccctcca gttctccccc 180
tggattctgg tccctcaaat cgggtatggc ttccatcagt acctgccctt ccccgacggg 240
atgtcgcctt tccaggccgc catgaaagat ggctccggat accaagtcca tcgcacaatg 300
cagtttgaag acggtgcctc cctgacttcc aactaccgct acacctacga gggaagccac 360
atcaaaggag agtttcaggt gatcgggact ggtttccctg ctgacggtcc tgtgatgacc 420
aactcgctga ccgctgcgga ctggtgcgtg accaagatgc tgtaccccaa cgacaaaacc 480
atcatcagca cctttgactg gacttacacc actggaagtg gcaagcgcta ccagagcaca 540
gtgcggacca actacacctt tgccaagcca atggcggcca acatcctgaa gaaccagccg 600
atgttcgtgt tccgtaagac ggagctcaag cactccaaga ccgagctcaa cttcaaggag 660
tggcaaaagg cctttaccga tgtgatgggc atggacgagc tgtacaag 708

<210> 2

<211> 723

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成聚核苷酸

<400> 2

atggtgagca agggcgagga ggataacatg gcccctctcc cagcaaccca cgatttacac 60
atctccggct caatcaatgg acatgagttt gacttggaag gcagtggcaa gggcaatgca 120
aaagaaggtt atcaggagct ccacctaaag tccaacaagg gtgacctgtc attctccccc 180
tggattctgg tcccaaacat cggctacggc ttctaccagt acctgccctt ccccgacgga 240
gcgatgtcgc cttaccaggc cgccatgcac gatggctccg gatacgtgat gcatcgttca 300
atgcagtttg aggatggtgc catgctgcat tcagaccacc gctacatcta taagggaaac 360
catatcaaag gagagtttcg gctgaccgga agcggtttcc ctgctgacgg ccctgtgatg 420
accaactcgc tgaccgctgc ggactggtgc gtcgacaagc tgctgtaccc aaacgacaac 480
accataatcg gcaaattcga ctggacctac accactacca gtggcaagcg ctaccaaagt 540
gatgtgcaga ccaacgtcac atttggcaag ccaatagcgg ccgacatttt gaagaagcag 600
ccaatgttcg tgttccgcaa ggtggaactc aagcacacca agactgagct caacttcaag 660
cagtggcaga aggcattcca ggacatcgcc ggcatggacg agctgtacaa gtaattaatg 720
cag 723

<210> 3

<211> 234

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述:合成多肽

<400> 3

Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Asp Asn Met Ala Ser Leu Pro Ala Thr
1 5 10 15
His Glu Leu His Ile Phe Gly Ser Phe Asn Gly Val Asp Phe Asp Met
20 25 30
Val Gly Arg Gly Thr Gly Asn Pro Asp Gly Tyr Glu Glu Leu Asn Leu
35 40 45
Lys Ser Thr Lys Gly Ala Leu Gln Phe Ser Pro Trp Ile Leu Val Pro
50 55 60
Gln Ile Gly Tyr Gly Phe His Gln Tyr Leu Pro Phe Pro Asp Gly Met
65 70 75 80
Ser Pro Phe Gln Ala Ala Met Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gln Val His
85 90 95
Arg Thr Met Gln Phe Glu Asp Gly Ala Ser Leu Thr Ser Asn Tyr Arg
100 105 110
Tyr Thr Tyr Glu Gly Ser His Ile Lys Gly Glu Phe Gln Val Ile Gly
115 120 125
Thr Gly Phe Pro Ala Asp Gly Pro Val Met Thr Asn Ser Leu Thr Ala
130 135 140

Ala Asp Trp Cys Val Lys Met Leu Tyr Pro Asn Asp Lys Thr Ile Ile
145 150 155 160
Ser Thr Phe Asp Trp Thr Tyr Thr Thr Gly Ser Gly Lys Arg Tyr Gln
165 170 175
Ser Thr Val Arg Thr Asn Tyr Thr Phe Ala Lys Pro Met Ala Ala Asn
180 185 190
Ile Leu Lys Asn Gln Pro Met Phe Val Phe Arg Lys Thr Glu Leu Lys
195 200 205
His Ser Lys Thr Glu Leu Asn Phe Lys Glu Trp Gln Lys Ala Phe Thr
210 215 220
Asp Val Met Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
225 230

<210> 4
<211> 237
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 4

Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Asp Asn Met Ala Pro Leu Pro Ala Thr
1 5 10 15
His Asp Leu His Ile Ser Gly Ser Ile Asn Gly His Glu Phe Asp Leu
20 25 30
Glu Gly Ser Gly Lys Gly Asn Ala Lys Glu Gly Tyr Gln Glu Leu His
35 40 45
Leu Lys Ser Asn Lys Gly Asp Leu Ser Phe Ser Pro Trp Ile Leu Val
50 55 60
Pro Asn Ile Gly Tyr Gly Phe Tyr Gln Tyr Leu Pro Phe Pro Asp Gly
65 70 75 80
Ala Met Ser Pro Tyr Gln Ala Ala Met His Asp Gly Ser Gly Tyr Val
85 90 95
Met His Arg Ser Met Gln Phe Glu Asp Gly Ala Met Leu His Ser Asp
100 105 110
His Arg Tyr Ile Tyr Lys Gly Asn His Ile Lys Gly Glu Phe Arg Leu
115 120 125
Thr Gly Ser Gly Phe Pro Ala Asp Gly Pro Val Met Thr Asn Ser Leu
130 135 140
Thr Ala Ala Asp Trp Cys Val Asp Lys Leu Leu Tyr Pro Asn Asp Asn
145 150 155 160

Thr Ile Ile Gly Lys Phe Asp Trp Thr Tyr Thr Thr Thr Ser Gly Lys
165 170 175
Arg Tyr Gln Ser Asp Val Gln Thr Asn Val Thr Phe Gly Lys Pro Ile
180 185 190
Ala Ala Asp Ile Leu Lys Lys Gln Pro Met Phe Val Phe Arg Lys Val
195 200 205
Glu Leu Lys His Thr Lys Thr Glu Leu Asn Phe Lys Gln Trp Gln Lys
210 215 220
Ala Phe Gln Asp Ile Ala Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
225 230 235

<210> 5
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 5
Lys Thr Thr Lys Ser
1 5

<210> 6
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成肽
<400> 6
Lys Thr Thr Lys Ser
1 5

<210> 7
<211> 236
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 7
Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Asp Asn Met Ala Ser Leu Pro Ala Thr
1 5 10 15
His Glu Leu His Ile Phe Gly Ser Phe Asn Gly Val Asp Phe Asp Met
20 25 30

Val Gly Glu Gly Thr Gly Asn Pro Asn Asp Gly Tyr Glu Glu Leu Asn
35 40 45
Leu Lys Trp Thr Lys Gly Pro Leu Gln Gly Tyr Gly Phe His Leu Val
50 55 60
Pro Gln Ile Gly Tyr Gly Phe His Gln Tyr Leu Pro Phe Pro Asp Gly
65 70 75 80
Met Ser Pro Phe Gln Ala Ala Met Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gln Val
85 90 95
His Arg Thr Met Gln Tyr Glu Asp Gly Ala Ser Leu Thr Ser Asn Tyr
100 105 110
Arg Tyr Thr Tyr Glu Gly Ser His Ile Lys Gly Glu Phe Gln Val Ile
115 120 125
Gly Thr Gly Phe Pro Ala Asp Gly Pro Val Met Thr Asn Ser Leu Thr
130 135 140
Ala Ala Asp Trp Cys Val Thr Lys Met Leu Tyr Pro Trp Asp Tyr Thr
145 150 155 160
Ile Ile Ser Thr Phe Asp Trp Thr Tyr Thr Thr Gly Ser Gly Lys Arg
165 170 175
Tyr Gln Ser Thr Val Arg Thr Asn Tyr Thr Phe Ala Lys Pro Met Ala
180 185 190
Ala Asn Arg Leu Lys Asn Gln Pro Met Phe Val Phe Arg Lys Thr Glu
195 200 205
Leu Glu His Ser Lys Thr Glu Leu Asn Phe Lys Glu Trp Gln Lys Ala
210 215 220
Phe Thr Asp Val Met Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
225 230 235

<210> 8
<211> 237
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 8

Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Asp Asn Met Ala Pro Leu Pro Ala Thr
1 5 10 15
His Asp Leu His Ile Ser Gly Ser Ile Asn Gly His Glu Phe Asp Leu
20 25 30
Glu Gly Gln Gly Lys Gly Asn Ala Lys Glu Gly Tyr Gln Glu Leu His
35 40 45

Leu Lys Trp Asn Lys Gly Pro Leu Ser Gly Tyr Gly Phe Tyr Leu Val
50 55 60
Pro Asn Ile Gly Tyr Gly Phe Tyr Gln Tyr Leu Pro Phe Pro Asp Gly
65 70 75 80
Ala Met Ser Pro Tyr Gln Ala Ala Met His Asp Gly Ser Gly Tyr Val
85 90 95
Met His Arg Ser Met Gln His Glu Asp Gly Ala Met Leu His Ser Asp
100 105 110
His Arg Tyr Ile Tyr Lys Gly Asn His Ile Lys Gly Glu Phe Arg Leu
115 120 125
Thr Gly Ser Gly Phe Pro Ala Asp Gly Pro Val Met Thr Asp Ser Leu
130 135 140
Thr Ala Ala Asp Trp Cys Val Asp Lys Leu Leu Tyr Pro Trp Asp Tyr
145 150 155 160
Thr Ile Ile Gly Lys Phe Asp Trp Thr Tyr Thr Thr Thr Ser Gly Lys
165 170 175
Arg Tyr Gln Ser Asp Val Gln Thr Asn Val Thr Phe Gly Lys Pro Ile
180 185 190
Ala Ala Asp Arg Leu Lys Lys Gln Pro Met Phe Val Phe Arg Lys Val
195 200 205
Glu Leu Gln His Thr Lys Thr Glu Leu Asn Phe Lys Gln Trp Gln Lys
210 215 220
Ala Phe Gln Asp Ile Ala Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
225 230 235

<210> 9
<211> 675
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成聚核苷酸
<400> 9

tctctcccag cgacacatga gttacacatc tttggctcct tcaacggtgt ggactttgac 60
atggtgggtc gtggcaccgg caatccaaat gatggttatg aggagttaaa cctgaagtcc 120
accaagggtg ccctccagtt ctccccctgg attctggtcc ctcaaatcgg gtatggcttc 180
catcagtacc tgcccttccc cgacgggatg tcgcctttcc aggccgccat gaaagatggc 240
tccggatacc aagtccatcg cacaatgcag tttgaagacg gtgcctccct gacttccaac 300
taccgctaca cctacgaggg aagccacatc aaaggagagt ttcaggtgat cgggactggt 360
ttccctgctg acggtcctgt gatgaccaac tcgctgaccg ctgcggactg gtgcgtgacc 420
aagatgctgt accccaacga caaaaccatc atcagcacct ttgactggac ttacaccact 480

ggaagtggca agcgctacca gagcacagtg cggaccaact acacctttgc caagccaatg 540
gcggccaaca tcctgaagaa ccagccgatg ttcgtgttcc gtaagacgga gctcaagcac 600
tccaagaccg agctcaactt caaggagtgg caaaaggcct ttaccgatgt gatgggcatg 660
gacgagctgt acaag 675

<210> 10
<211> 690
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成聚核苷酸
<400> 10

cctctcccag caacccacga tttacacatc tccggctcaa tcaatggaca tgagtttgac 60
ttggaaggca gtggcaaggg caatgcaaaa gaaggttatc aggagctcca cctaaagtcc 120
aacaagggtg acctgtcatt ctccccctgg attctggtcc caaacatcgg ctacggcttc 180
taccagtacc tgcccttccc cgacggagcg atgtcgcctt accaggccgc catgcacgat 240
ggctccggat acgtgatgca tcgttcaatg cagtttgagg atggtgccat gctgcattca 300
gaccaccgct acatctataa gggaaaccat atcaaaggag agtttcggct gaccggaagc 360
ggtttccctg ctgacggccc tgtgatgacc aactcgctga ccgctgcgga ctggtgcgtc 420
gacaagctgc tgtacccaaa cgacaacacc ataatcggca aattcgactg gacctacacc 480
actaccagtg gcaagcgcta ccaaagtgat gtgcagacca acgtcacatt tggcaagcca 540
atagcggccg acattttgaa gaagcagcca atgttcgtgt tccgcaaggt ggaactcaag 600
cacaccaaga ctgagctcaa cttcaagcag tggcagaagg cattccagga catcgccggc 660
atggacgagc tgtacaagta attaatgcag 690

<210> 11
<211> 225
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 11

Ser Leu Pro Ala Thr His Glu Leu His Ile Phe Gly Ser Phe Asn Gly
1 5 10 15
Val Asp Phe Asp Met Val Gly Arg Gly Thr Gly Asn Pro Asn Asp Gly
20 25 30
Tyr Glu Glu Leu Asn Leu Lys Ser Thr Lys Gly Ala Leu Gln Phe Ser
35 40 45
Pro Trp Ile Leu Val Pro Gln Ile Gly Tyr Gly Phe His Gln Tyr Leu
50 55 60
Pro Phe Pro Asp Gly Met Ser Pro Phe Gln Ala Ala Met Lys Asp Gly

65 70 75 80
Ser Gly Tyr Gln Val His Arg Thr Met Gln Phe Glu Asp Gly Ala Ser
85 90 95
Leu Thr Ser Asn Tyr Arg Tyr Thr Tyr Glu Gly Ser His Ile Lys Gly
100 105 110
Glu Phe Gln Val Ile Gly Thr Gly Phe Pro Ala Asp Gly Pro Val Met
115 120 125
Thr Asn Ser Leu Thr Ala Ala Asp Trp Cys Val Thr Lys Met Leu Tyr
130 135 140
Pro Asn Asp Lys Thr Ile Ile Ser Thr Phe Asp Trp Thr Tyr Thr Thr
145 150 155 160
Gly Ser Gly Lys Arg Tyr Gln Ser Thr Val Arg Thr Asn Tyr Thr Phe
165 170 175
Ala Lys Pro Met Ala Ala Asn Ile Leu Lys Asn Gln Pro Met Phe Val
180 185 190
Phe Arg Lys Thr Glu Leu Lys His Ser Lys Thr Glu Leu Asn Phe Lys
195 200 205
Glu Trp Gln Lys Ala Phe Thr Asp Val Met Gly Met Asp Glu Leu Tyr
210 215 220
Lys
225

<210> 12
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 12
Pro Leu Pro Ala Thr His Asp Leu His Ile Ser Gly Ser Ile Asn Gly
1 5 10 15
His Glu Phe Asp Leu Glu Gly Ser Gly Lys Gly Asn Ala Lys Glu Gly
20 25 30
Tyr Gln Glu Leu His Leu Lys Ser Asn Lys Gly Asp Leu Ser Phe Ser
35 40 45
Pro Trp Ile Leu Val Pro Asn Ile Gly Tyr Gly Phe Tyr Gln Tyr Leu
50 55 60
Pro Phe Pro Asp Gly Ala Met Ser Pro Tyr Gln Ala Ala Met His Asp
65 70 75 80
Gly Ser Gly Tyr Val Met His Arg Ser Met Gln Phe Glu Asp Gly Ala

85 90 95
Met Leu His Ser Asp His Arg Tyr Ile Tyr Lys Gly Asn His Ile Lys
100 105 110
Gly Glu Phe Arg Leu Thr Gly Ser Gly Phe Pro Ala Asp Gly Pro Val
115 120 125
Met Thr Asn Ser Leu Thr Ala Ala Asp Trp Cys Val Asp Lys Leu Leu
130 135 140
Tyr Pro Asn Asp Asn Thr Ile Ile Gly Lys Phe Asp Trp Thr Tyr Thr
145 150 155 160
Thr Thr Ser Gly Lys Arg Tyr Gln Ser Asp Val Gln Thr Asn Val Thr
165 170 175
Phe Gly Lys Pro Ile Ala Ala Asp Ile Leu Lys Lys Gln Pro Met Phe
180 185 190
Val Phe Arg Lys Val Glu Leu Lys His Thr Lys Thr Glu Leu Asn Phe
195 200 205
Lys Gln Trp Gln Lys Ala Phe Gln Asp Ile Ala Gly Met Asp Glu Leu
210 215 220
Tyr Lys
225

<210> 13
<211> 225
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 13
Ser Leu Pro Ala Thr His Glu Leu His Ile Phe Gly Ser Phe Asn Gly
1 5 10 15
Val Asp Phe Asp Met Val Gly Arg Gly Thr Gly Asn Pro Asn Asp Gly
20 25 30
Tyr Glu Glu Leu Asn Leu Lys Ser Thr Lys Gly Ala Glu Gln Phe Ser
35 40 45
Pro Trp Ile Leu Val Pro Gln Ile Gly Tyr Gly Phe Trp Gln Tyr Leu
50 55 60
Pro Phe Pro Gly Tyr Gly Phe His Phe Gln Ala Ala Met Lys Asp Gly
65 70 75 80
Ser Gly Tyr Gln Val His Arg Thr Met Gln Phe Glu Asp Gly Ala Ser
85 90 95
Leu Thr Ser Asn Tyr Arg Tyr Thr Tyr Glu Gly Ser His Ile Lys Tyr

100 105 110
Glu Phe Gln Val Ile Gly Thr Gly Phe Pro Ala Asp Gly Pro Val Met
115 120 125
Thr Asn Ser Leu Thr Ala Ala Asp Trp Cys Val Thr Lys Met Leu Tyr
130 135 140
Pro Asn Asp Lys Thr Ile Ile Ser Thr Phe Asp Trp Thr Tyr Thr Thr
145 150 155 160
Gly Ser Gly Lys Arg Tyr Trp Ser Tyr Val Arg Thr Asn Tyr Thr Phe
165 170 175
Ala Lys Pro Met Ala Ala Asn Ile Leu Lys Asn Gln Pro Met Phe Val
180 185 190
Phe Arg Lys Thr Glu Leu Lys His Ser Lys Thr Glu Arg Asn Phe Lys
195 200 205
Glu Trp Gln Lys Ala Phe Thr Asp Val Met Gly Glu Asp Glu Leu Tyr
210 215 220
Lys
225

<210> 14
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述:合成多肽
<400> 14
Pro Leu Pro Ala Thr His Asp Leu His Ile Ser Gly Ser Ile Asn Gly
1 5 10 15
His Glu Phe Asp Leu Glu Gly Ser Gly Lys Gly Asn Ala Lys Glu Gly
20 25 30
Tyr Gln Glu Leu His Leu Lys Ser Asn Lys Gly Asp Gln Ser Phe Ser
35 40 45
Pro Trp Ile Leu Val Pro Asn Ile Gly Tyr Gly Phe Trp Gln Tyr Leu
50 55 60
Pro Phe Pro Gly Tyr Gly Phe Tyr Pro Tyr Gln Ala Ala Met His Asp
65 70 75 80
Gly Ser Gly Tyr Val Met His Arg Ser Met Gln Phe Glu Asp Gly Ala
85 90 95
Met Leu His Ser Asp His Arg Tyr Ile Tyr Lys Gly Asn His Ile Lys
100 105 110
His Glu Phe Arg Leu Thr Gly Ser Gly Phe Pro Ala Asp Gly Pro Val

115 120 125

Met Thr Asn Ser Leu Thr Ala Ala Asp Trp Cys Val Asp Lys Leu Leu

130 135 140

Tyr Pro Asn Asp Asn Thr Ile Asp Gly Lys Phe Asp Trp Thr Tyr Thr

145 150 155 160

Thr Thr Ser Gly Lys Arg Tyr Trp Ser Tyr Val Gln Thr Asn Val Thr

165 170 175

Phe Gly Lys Pro Ile Ala Ala Asp Ile Leu Lys Lys Gln Pro Met Phe

180 185 190

Val Phe Arg Lys Val Glu Leu Lys His Thr Lys Thr Glu Arg Asn Phe

195 200 205

Lys Gln Trp Gln Lys Ala Phe Gln Asp Ile Ala Gly Gln Asp Glu Leu

210 215 220

Tyr Lys

225

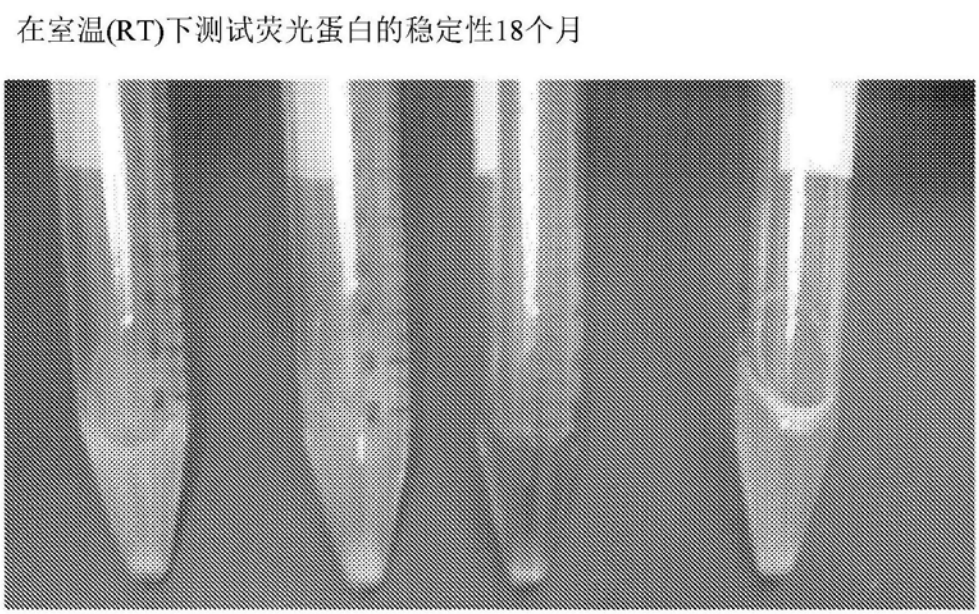

在室温(RT)下测试荧光蛋白的稳定性18个月

图1

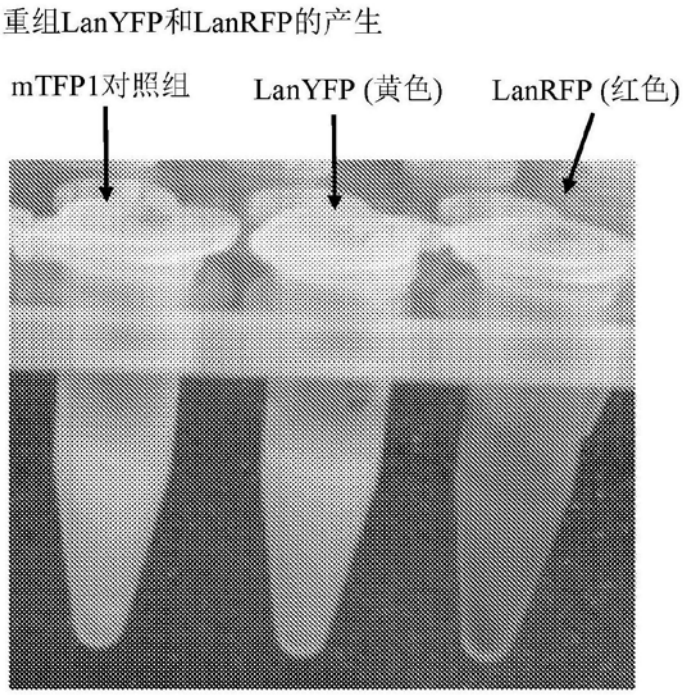

重组LanYFP和LanRFP的产生
mTFP1对照组
LanYFP (黄色)
LanRFP (红色)

图2

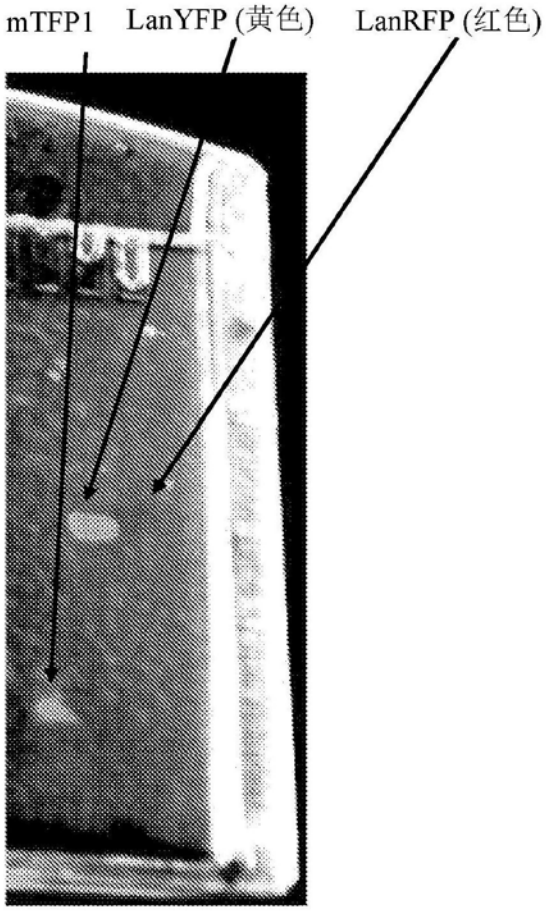

重组LanYFP和LanRFP在SDS-PAGE凝胶
中是稳定的并且保持四聚体。
mTFP1
LanYFP (黄色)
LanRFP (红色)

图3A

对比之下，重组LanYFP和LanRFP在SDS-PAGE凝胶中是稳定的并且保持四聚体。

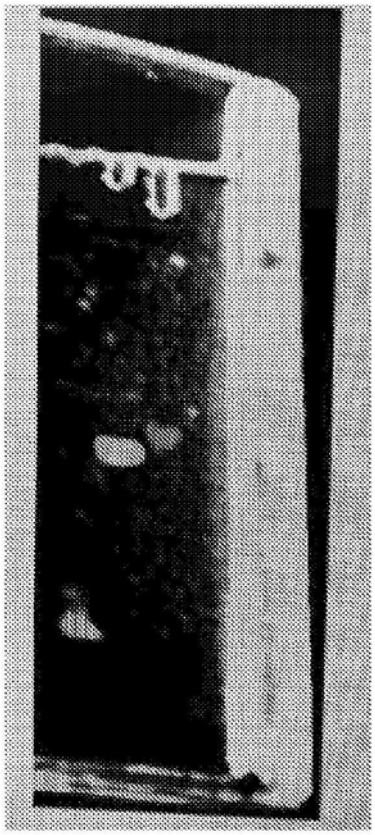


图3B

LanYFP与LanRFP之间的杂四聚体的形成

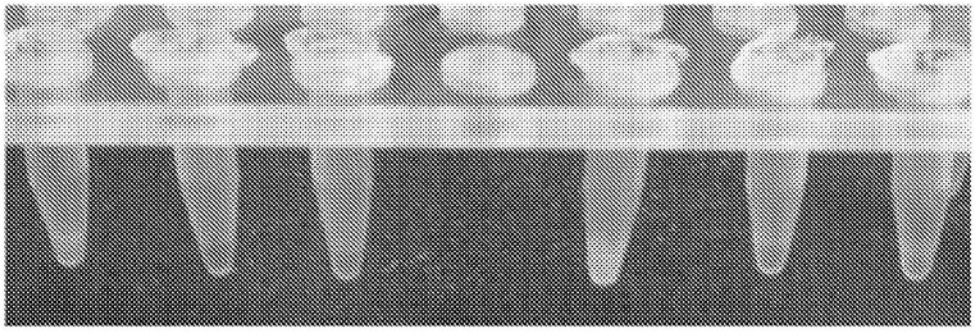


图4

通过荧光蛋白保护细胞免于UV损伤

向培养基添加蛋白质：

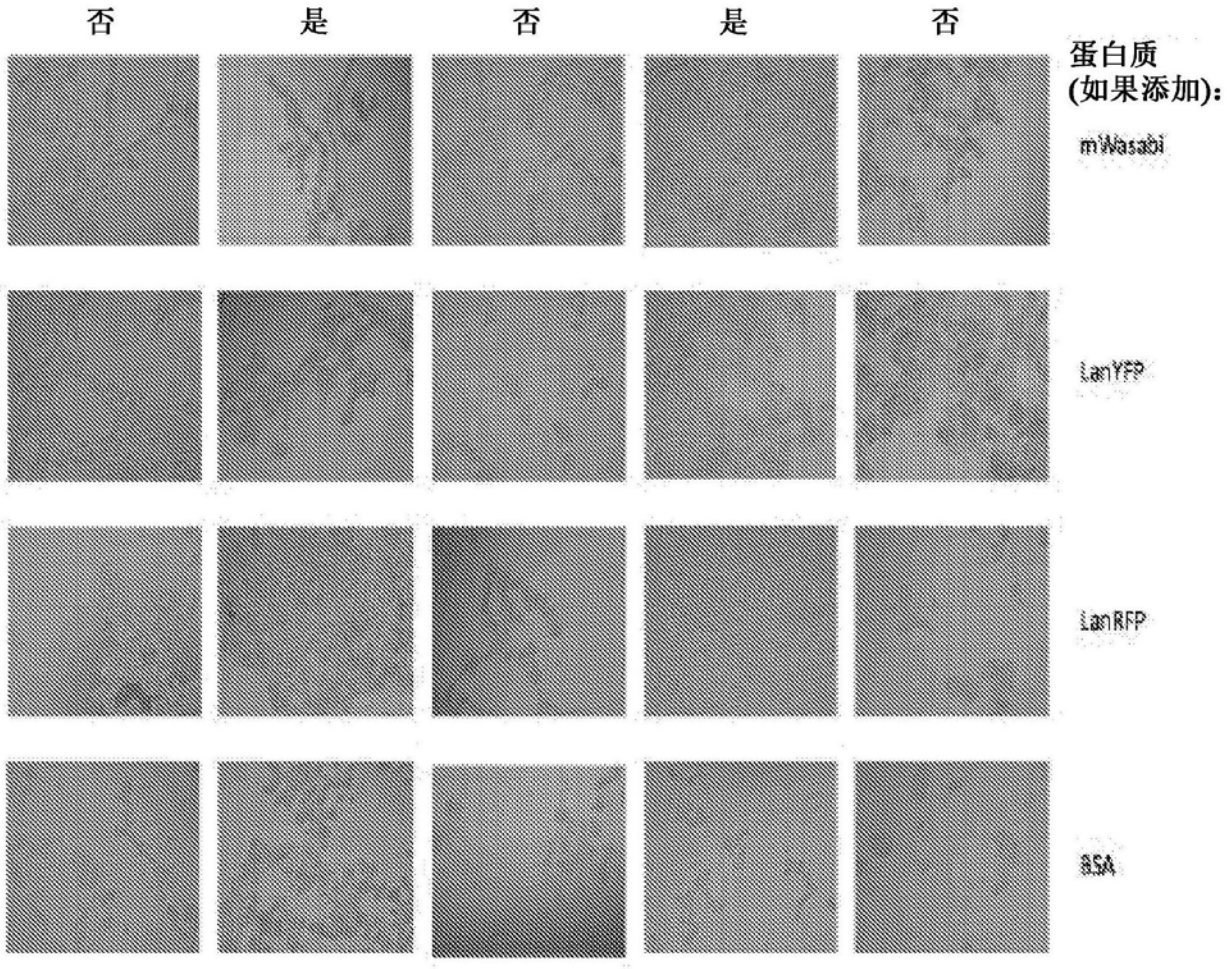


图5

用于大肠杆菌表达为四聚体的SEQ ID No 1. LanYFP序列(具有克隆标签)

atggtgagcaagggcgaggaggataacatggcctctctcccagcgacacatgagttacacatctttggctccttcaacggtgtggactttgacat
ggtgggtcgtggcaccggcaatccaaatgatggttatgaggagttaaacctgaagtccaccaagggtgccctccagttctccccctggatTctg
gtccctcaaatcgggtatggcttccatcagtacctgcccttccccgacgggatgtcgcctttccaggccgccatgaaagatggctccggatacca
agtccatcgcacaatgcagtttgaagacggtgcctccctgacttccaactaccgctacacctacgagggaagccacatcaaaggagagtttcag
gtgatcgggactggtttccctgctgacggtcctgtgatgaccaactcgctgaccgctgcggactggtgcgtgaccaagatgctgtaccccaacg
acaaaaccatcatcagcacctttgactggacttacaccactggaagtggcaagcgctaccagagcacagtgcggaccaactacacctttgccaa
gccaatggcggccaacatcctgaagaaccagccgatgttcgtgttccgtaagacggagctcaagcactccaagaccgagctcaacttcaagga
gtggcaaaaggcctttaccgatgtgatgggcatggacgagctgtacaag

图6A

用于大肠杆菌表达为四聚体的SEQ ID No 2. LanRFP序列(具有克隆标签)

atggtgagcaagggcgaggaggataacatggcccctctcccagcaacccacgatttacacatctccggctcaatcaatggacatgagtttgact
tggaaggcagtggcaagggcaatgcaaaagaaggttatcaggagctccacctaaagtccaacaagggtgacctgtcattctccccctggatTc
tggtcccaaacatcggctacggcttctaccagtacctgcccttccccgacggagcgatgtcgccttaccaggccgccatgcacgatggctccgg
atacgtgatgcatcgttcaatgcagtttgaggatggtgccatgctgcattcagaccaccgctacatctataagggaaaccatatcaaaggagagtt
tcggctgaccggaagcggtttccctgctgacggccctgtgatgaccaactcgctgaccgctgcggactggtgcgtcgacaagctgctgtaccc
aaacgacaacaccataatcggcaaattcgactggacctacaccactaccagtggcaagcgctaccaaagtgatgtgcagaccaacgtcacattt
ggcaagccaatagcggccgacattttgaagaagcagccaatgttcgtgttccgcaaggtggaactcaagcacaccaagactgagctcaacttc
aagcagtggcagaaggcattccaggacatcgccggcatggacgagctgtacaagtaattaatgcag

图6B

SEQ ID No. 3：用于大肠杆菌表达为四聚体的SEQ ID No 1. LanYFP序列(具有克隆标签)的翻译序列：

MVSKGEEDNMASLPATHELHIFGSFNGVDFDMVGRGTGNPNDGYEELNLKSTKGALQFSP
WILVPQIGYGFHQYLPFPDGMSPFQAAMKDGSGYQVHRTMQFEDGASLTSNYRYT
YEGSHIKGEFQVIGTGFPADGPVMTNSLTAADWCVTKMLYPNDKTIISTFDWTYTT
GSGKRYQSTVRTNYTFAKPMAANILKNQPMFVFRKTELKHSKTELNFKEWQKAFT
DVMGMDELYK

图7A

SEQ ID No. 4：用于大肠杆菌表达为四聚体的SEQ ID No 2. LanRFP序列(具有克隆标签)的翻译序列：

MVSKGEEDNMAPLPATHDLHISGSINGHEFDLEGSGKGNAKEGYQELHLKSNKGDLSFSP
WILVPNIGYGFYQYLPFPDGAMSPYQAAMHDGSGYVMHRSMQFEDGAMLHSDHR
YIYKGNHIKGEFRLTGSGFPADGPVMTNSLTAADWCVDKLLYPNDNTIIGKFDWTY
TTTSGKRYQSDVQTNVTFGKPIAADILKKQPMFVFRKVELKHTKTELNFKQWQKAF
QDIAGMDELYK

图7B

SEQ ID No. 9：用于大肠杆菌表达为四聚体的LanYFP序列

tctctcccagcgacacatgagttacacatctttggctccttcaacggtgtggactttgacatggtgggtcgtggcaccggcaatccaaatgatggtt
atgaggagttaaacctgaagtccaccaagggtgccctccagttctccccctggatTctggtccctcaaatcgggtatggcttccatcagtacctg
ccctttccccgacgggatgtcgcctttccaggccgccatgaaagatggctccggataccaagtccatcgcacaatgcagtttgaagacggtgcct
ccctgacttccaactaccgctacacctacgagggaagccacatcaaaggagagtttcaggtgatcgggactggtttccctgctgacggtcctgtg
atgaccaactcgctgaccgctgcggactggtgcgtgaccaagatgctgtaccccaacgacaaaaccatcatcagcacctttgactggacttaca
ccactggaagtggcaagcgctaccagagcacagtgcggaccaactacacctttgccaagccaatggcggccaacatcctgaagaaccagcc
gatgttcgtgttccgtaagacggagctcaagcactccaagaccgagctcaacttcaaggagtggcaaaaggcctttaccgatgtgatgggcatg
gacgagctgtacaag

图8A

SEQ ID No. 10：用于大肠杆菌表达为四聚体的LanRFP序列

Cctctcccagcaacccacgatttacacatctccggctcaatcaatggacatgagtttgacttggaaggcagtggcaagggcaatgcaaaagaa
ggttatcaggagctccacctaaagtccaacaagggtgacctgtcattctccccctggatTctggtcccaaacatcggctacggcttctaccagta
cctgcccttccccgacggagcgatgtcgccttaccaggccgccatgcacgatggctccggatacgtgatgcatcgttcaatgcagtttgaggat
ggtgccatgctgcattcagaccaccgctacatctataagggaaaccatatcaaaggagagtttcggctgaccggaagcggtttccctgctgacg
gccctgtgatgaccaactcgctgaccgctgcggactggtgcgtcgacaagctgctgtacccaaacgacaacaccataatcggcaaattcgact
ggacctacaccactaccagtggcaagcgctaccaaagtgatgtgcagaccaacgtcacatttggcaagccaatagcggccgacattttgaaga
agcagccaatgttcgtgttccgcaaggtggaactcaagcacaccaagactgagctcaacttcaagcagtggcagaaggcattccaggacatcg
ccggcatggacgagctgtacaagtaattaatgcag

图8B

SEQ ID NO. 11：用于大肠杆菌表达为四聚体的SEQ ID No 1. LanYFP序列的翻译序列：

SLPATHELHIFGSFNGVDFDMVGRGTGNPNDGYEELNLKSTKGALQFSPWILVPQIGYGFH
QYLPFPDGMSPFQAAMKDGSGYQVHRTMQFEDGASLTSNYRYTYEGSHIKGEFQVIGTGF
PADGPVMTNSLTAADWCVTKMLYPNDKTIISTFDWTYTTGSGKRYQSTVRTNYTFAKPM
AANILKNQPMFVFRKTELKHSKTELNFKEWQKAFTDVMGMDELYK

图9A

SEQ ID No. 12：用于大肠杆菌表达为四聚体的SEQ ID No 2. LanRFP序列的翻译序列：

PLPATHDLHISGSINGHEFDLEGSGKGNAKEGYQELHLKSNKGDLSFSPWILVPNIGYGFYQ
YLPFPDGAMSPYQAAMHDGSGYVMHRSMQFEDGAMLHSDHRYIYKGNHIKGEFRLTGSG
FPADGPVMTNSLTAADWCVDKLLYPNDNTIIGKFDWTYTTTSGKRYQSDVQTNVTFGKPI
AADILKKQPMFVFRKVELKHTKTELNFKQWQKAFQDIAGMDELYK

图9B

SEQ ID No. 7：多肽：

Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Asp Asn Met Ala Ser Leu Pro Ala Thr
His Glu Leu His Ile Phe Gly Ser Phe Asn Gly Val Asp Phe Asp Met
Val Gly Glu Gly Thr Gly Asn Pro Asn Asp Gly Tyr Glu Glu Leu Asn
Leu Lys Trp Thr Lys Gly Pro Leu Gln Gly Tyr Gly Phe His Leu Val
Pro Gln Ile Gly Tyr Gly Phe His Gln Tyr Leu Pro Phe Pro Asp Gly
Met Ser Pro Phe Gln Ala Ala Met Lys Asp Gly Ser Gly Tyr Gln Val
His Arg Thr Met Gln Tyr Glu Asp Gly Ala Ser Leu Thr Ser Asn Tyr
Arg Tyr Thr Tyr Glu Gly Ser His Ile Lys Gly Glu Phe Gln Val Ile
Gly Thr Gly Phe Pro Ala Asp Gly Pro Val Met Thr Asn Ser Leu Thr
Ala Ala Asp Trp Cys Val Thr Lys Met Leu Tyr Pro Trp Asp Tyr Thr
Ile Ile Ser Thr Phe Asp Trp Thr Tyr Thr Thr Gly Ser Gly Lys Arg
Tyr Gln Ser Thr Val Arg Thr Asn Tyr Thr Phe Ala Lys Pro Met Ala
Ala Asn Arg Leu Lys Asn Gln Pro Met Phe Val Phe Arg Lys Thr Glu
Leu Glu His Ser Lys Thr Glu Leu Asn Phe Lys Glu Trp Gln Lys Ala
Phe Thr Asp Val Met Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys

图10

SEQ ID No. 8：多肽：

Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Asp Asn Met Ala Pro Leu Pro Ala Thr
His Asp Leu His Ile Ser Gly Ser Ile Asn Gly His Glu Phe Asp Leu
Glu Gly Gln Gly Lys Gly Asn Ala Lys Glu Gly Tyr Gln Glu Leu His
Leu Lys Trp Asn Lys Gly Pro Leu Ser Gly Tyr Gly Phe Tyr Leu Val
Pro Asn Ile Gly Tyr Gly Phe Tyr Gln Tyr Leu Pro Phe Pro Asp Gly
Ala Met Ser Pro Tyr Gln Ala Ala Met His Asp Gly Ser Gly Tyr Val
Met His Arg Ser Met Gln His Glu Asp Gly Ala Met Leu His Ser Asp
His Arg Tyr Ile Tyr Lys Gly Asn His Ile Lys Gly Glu Phe Arg Leu
Thr Gly Ser Gly Phe Pro Ala Asp Gly Pro Val Met Thr Asp Ser Leu
Thr Ala Ala Asp Trp Cys Val Asp Lys Leu Leu Tyr Pro Trp Asp Tyr
Thr Ile Ile Gly Lys Phe Asp Trp Thr Tyr Thr Thr Thr Ser Gly Lys
Arg Tyr Gln Ser Asp Val Gln Thr Asn Val Thr Phe Gly Lys Pro Ile
Ala Ala Asp Arg Leu Lys Lys Gln Pro Met Phe Val Phe Arg Lys Val
Glu Leu Gln His Thr Lys Thr Glu Leu Asn Phe Lys Gln Trp Gln Lys
Ala Phe Gln Asp Ile Ala Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys

图11