



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104334155 B

(45)授权公告日 2017.06.16

(21)申请号 201380024190.4

(22)申请日 2013.04.15

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104334155 A

(43)申请公布日 2015.02.04

(30)优先权数据

PCT/EP2012/057026 2012.04.17 EP

61/623,913 2012.04.13 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.11.07

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/057850 2013.04.15

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/153236 EN 2013.10.17

(73)专利权人 艾克迪文

地址 瑞士洛桑

(72)发明人 雷托·斯托克林

让-马可·勒·杜萨尔

路易斯·拉米 贝特萨比·库塔

(74)专利代理机构 北京德琦知识产权代理有限公司

11018

代理人 王峰 王珍仙

(51)Int.Cl.

A61K 8/64(2006.01)

A61K 38/17(2006.01)

A61Q 19/00(2006.01)

A61Q 19/08(2006.01)

A61K 8/00(2006.01)

审查员 李小晶

权利要求书1页 说明书8页

序列表7页 附图2页

(54)发明名称

包含 μ 芋螺肽的化妆品组合物

(57)摘要

本发明涉及化妆品组合物,其包含作为活性物质的化妆有效量的至少一种 μ -芋螺毒素肽。其还涉及组合物,其中 μ -芋螺毒素肽为精氨酸、赖氨酸多肽,CAS号:937286-43-6,分子式 $C_{92}H_{139}N_{35}O_{28}S_6$ 乙酸盐(摩尔质量2376g/mol)。其还涉及根据本发明的组合物改善皮肤的机械性质、皮肤的张力和/或硬挺度和/或弹性的用途。

1. SEQ ID No 2的 μ -芋螺毒素肽或其盐在制备用于预防和/或治疗皱纹的产品中的用途。

2. 根据权利要求1所述的SEQ ID No 2的 μ -芋螺毒素肽或其盐的用途,其中所述SEQ ID No 2的 μ -芋螺毒素肽以总重量的 0.05×10^{-6} 至 1×10^{-4} wt%范围内的量存在。

3. 根据权利要求1所述的SEQ ID No 2的 μ -芋螺毒素肽或其盐的用途,其中,所述产品适于用装置传送以增强渗透。

4. 根据权利要求3所述的SEQ ID No 2的 μ -芋螺毒素肽或其盐的用途,其中所述装置为离子电泳装置。

包含 μ 芋螺肽的化妆品组合物

背景技术

[0001] 引言

[0002] 面部以及其它部位皮肤细纹和皱纹通过老化、遗传、肌肉动作、阳光损害和重力的组合而形成。面部以及其它皮肤表情通过强的肌肉收缩而成,并且随着时间流逝,产生皮肤皱纹,诸如抬头纹、鱼尾纹以及眼睛之间的垂直皱褶。皱纹主要由强的肌肉收缩或由在该位置时间延长而造成的。在细胞水平上,位于张力线上的合成胞外基质和胶原的成纤维细胞可在肌肉收缩的作用下发挥与横纹肌有关的特定收缩性质。

[0003] 神经与横纹肌之间的接合点构成神经肌肉板,在其上游是被称为运动神经元的传入神经通路。

[0004] 肌肉收缩由乙酰胆碱(一种神经递质)引起。乙酰胆碱由刺激肌肉的神经释放。已知面部的皮肤肌肉处于运动神经传入的控制之下,并且皮下组织含有健康并且扁平片状的横纹肌,被称为构成肌肉组织的肉膜。

[0005] 目前,此类假性皱纹和年龄相关性皱纹往往用Botox(由病原性微生物肉毒杆菌生产的肉毒毒素A)治疗。Botox通过抑制乙酰胆碱释放而起作用。这种毒素短暂地麻痹肌肉并且抑制收缩。缺少收缩可防止皱纹,并且诱导光滑且再生的皮肤。此类毒素作为蛋白酶,更具体地,靶向神经元细胞溶质的锌内肽酶而起作用:BotoxB、D和F,以及由破伤风梭菌病原性微生物产生的破伤风毒素特异性攻击VAMP(也称为小突触泡蛋白)——一种突触囊泡的蛋白质;Botox A和E切割SNAP-25,并且Botox C作用于突触融合蛋白-两种突触前膜的蛋白质(参见例如Proc.West.Pharmacol.Soc.43:71-74,2000)。

[0006] Botox局部注射于组织中,从而使组织麻痹。在眼睛或在前额处的肌肉不再运转,使难以显现前额皱纹(如果有可能的话)。然而,鉴于用皮下注射的Botox治疗必须由医师进行这一事实,其由此的高成本和其极高的毒性构成相当大的缺点。其有效性持续3至6个月,因此治疗必须重复。

[0007] 背景

[0008] 从Lipotec名下的欧洲专利申请EP 2123673和EP 1180524可知,包含由蛋白质SNAP25的氨基酸序列衍生的氨基酸序列的肽可通过模拟其N末端且由此干扰SNARE复合物而与SNAP 25竞争。如果SNARE复合物失去平衡,那么突触囊泡不能有效地释放乙酰胆碱并且可改变肌肉收缩。

[0009] 这些肽的作用机制与注重抑制乙酰胆碱的神经元胞吐作用的肉毒毒素的作用机制类似。

[0010] INSERM名下的El Far Oussama和col.In专利申请W0 2011/448441描述了VATP酶与SNARE小突触泡蛋白(VAMP2)之间的直接分子相互作用。具有与VATP酶亚单位的一部分对应的序列的可溶性肽具有干扰神经递质释放的性质。

[0011] 在OHIO STATE RES FOUND大学的名下的专利申请W0 2009/012376涉及已在感觉神经元的外周突支中鉴定的阿片样物质受体。肽已被用作 δ 阿片样物质受体激动剂。这种与受体的结合抑制GABA从神经末梢释放,从而减少GABA对多巴胺能神经元的抑制效应。

[0012] 能够以类似于Waglerin 1(一种蛇毒蛋白)的方式起作用、从而在后突触膜作为肌肉烟碱乙酰胆碱受体的拮抗剂起作用的其它肽描述于Pentapharm名下的专利申请W0 2006/047900中。

[0013] 此外,细胞膜包含多个离子通道。作用为钙通道抑制剂的分子例如在欧莱雅名下的美国专利申请2008/0050318中描述。

[0014] 这些钙通道可在人成纤维细胞中发现,参见例如J.Biol.Chem 267;10524~10530,1992和Science 2301024~1026,1988。

[0015] 属于 μ -芋螺毒素或 μ -芋螺肽家族且作用为钠通道抑制剂的从海洋蜗牛毒液分离的原始的肽已在专利申请W0 2004/099238、W0 2002/07678、US 2003/050234或W0 2007/054785中描述。电压敏感性通道是通过形成动作电位上升而在可电兴奋性细胞中产生动作电位的关键组分。存在多种钠离子通道类型和亚型。它们均为打开并且响应于膜去极化而闭合的电压敏感性钠通道(VSSC)。

[0016] 来自海洋蜗牛毒液的 μ -芋螺肽能够通过例如小鼠和梭子鱼的坐骨神经和嗅神经中直接阻断动作电位来阻断VSSC。由此产生的药理效应在于阻断电导,从而导致ATHERIS名下的专利申请W0 2007/054785中描述的神经肌肉系统的功能丧失。

[0017] 基于它们被河豚毒素(TTX)阻断的敏感性,VGSC可分成河豚毒素敏感性(TTX-S)和TTX抗性(TTX-R)种类。这些包括神经元TTX-S 1型/Nav1.1、Ii1Nav1.2III/Nav1.3、PN1/Nav1.7和PN4/Nav1.6,以及骨骼肌TTX-S u1/Nav1.4。

[0018] μ -芋螺肽靶向多种电压敏感性钠通道,主要阻断Nav1.4通道。

[0019] 迄今为止,已描述或提出的这些肽对于化妆品应用的钠通道无抑制活性。

发明内容

[0020] 我们证实 μ -芋螺肽使消除人面部上的表情皮肤皱纹的形成成为可能。它们可通过使被认为参与表情皱纹产生的皮肤收缩成纤维细胞松弛来消除微张力对皮肤的作用。

[0021] 更具体地,发现 μ -芋螺肽CnIIIC(一种具有三个二硫桥的含23残基的肽,电压门控的钠通道(特别是肌肉亚型Nav1.4)的阻断剂,被配制成局部用产品)诱导特异性作用。例如,CnIIIC减少通过老化、遗传、阳光损害和重力而形成的面部细纹和皱纹。这些面部细纹或皱纹的特征在于孔口外周的纹沟,即鼻(鼻源性纹沟)、口腔(口周线和苦涩线)、面部肌肉位于其周围的前额和眼睛(鱼尾纹)。

[0022] 本发明包括化妆品组合物,其包含可选择地与化妆品可接受的载体、稀释剂和/或佐剂组合的、作为活性物质的化妆有效量的包含以下氨基酸序列、其生物活性片段、其盐、其组合和/或其变体的至少一种 μ -芋螺毒素肽:

[0023] Xaa1-Xaa2-Cys-Cys-Xaa3-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Xaa7-Cys-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Xaa11-Cys-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Cys-Cys-Xaa17 [SEQ ID No 1],

[0024] 并且,其中Xaa1为任一N修饰的氨基酸,

[0025] Xaa2为甘氨酸,

[0026] Xaa3为任一酸性氨基酸或其酰胺形式的任一种,

[0027] Xaa4为甘氨酸,

[0028] Xaa5为脯氨酸或3-羟基-脯氨酸,

- [0029] Xaa6为任一碱性氨基酸，
- [0030] Xaa7为甘氨酸，
- [0031] Xaa8为任一非芳族羟基氨基酸，
- [0032] Xaa9为任一非芳族羟基氨基酸，
- [0033] Xaa10为任一碱性氨基酸，
- [0034] Xaa11为任一芳族氨基酸，
- [0035] Xaa12为任一碱性氨基酸，
- [0036] Xaa13为任一酸性氨基酸或其酰胺形式的任一种，
- [0037] Xaa14为任一碱性氨基酸，或任一含硫氨基酸，
- [0038] Xaa15为任一疏水性或非极性氨基酸，或任一非芳族羟基氨基酸，
- [0039] Xaa16为任一碱性氨基酸，
- [0040] Xaa17不存在或为任一非极性氨基酸，或酰胺基团。
- [0041] 在本发明组合物的一个实施方式中，所述 μ -芋螺毒素肽不包含由氨基酸Xaa3、Xaa4、Xaa5、Xaa6和Xaa7组成的组中的至少一种氨基酸，或其任意组合。
- [0042] 在本发明组合物的一个实施方式中，所述 μ -芋螺毒素肽不包含由氨基酸Xaa8、Xaa9、Xaa10和Xaa11组成的组中的至少一种氨基酸，或其任意组合。
- [0043] 在本发明组合物的一个实施方式中，所述 μ -芋螺毒素肽不包含由氨基酸Xaa12、Xaa13、Xaa14、Xaa15和Xaa16组成的组中的至少一种氨基酸，或其任意组合。
- [0044] 在本发明组合物的一个实施方式中，所述 μ -芋螺毒素肽中的氨基酸Xaa1的N-修饰选自包含乙酰化、甲酰化、豆蔻酰化或酰胺化的组；
- [0045] Xaa3和Xaa13独立地选自包含天冬氨酸(Asp)、天冬酰胺(Asn)、谷氨酸(Glu)、谷氨酰胺(Gln)和焦谷氨酸(pGlu或Z)组中；
- [0046] Xaa6、Xaa10、Xaa12和Xaa16独立地选自包含精氨酸(Arg)、赖氨酸(Lys)和组氨酸(His)的组中；
- [0047] Xaa8和Xaa9独立地选自包含丝氨酸(Ser)和苏氨酸(Thr)的组中；
- [0048] Xaa11选自包含苯丙氨酸(Phe)、酪氨酸(Tyr)和色氨酸(Trp)的组中；
- [0049] Xaa14选自包含精氨酸(Arg)、赖氨酸(Lys)和组氨酸(His)、半胱氨酸(Cys)和蛋氨酸(Met)的组中；
- [0050] Xaa15选自包含甘氨酸(Gly)、丙氨酸(Ala)、缬氨酸(Val)、亮氨酸(Leu)和异亮氨酸(Ile)、丝氨酸(Ser)、苏氨酸(Thr)、蛋氨酸(Met)、半胱氨酸(Cys)和脯氨酸(Pro)的组中；
- [0051] Xaa17选自包含甘氨酸(Gly)、丙氨酸(Ala)、缬氨酸(Val)、亮氨酸(Leu)、异亮氨酸(Ile)、苏氨酸(Thr)、蛋氨酸(Met)、苯丙氨酸(Phe)和脯氨酸(Pro)的组中。
- [0052] 在本发明组合物的一个实施方式中，在所述 μ -芋螺毒素肽中，Xaa1为焦谷氨酸(pGlu)。
- [0053] 在本发明组合物的一个实施方式中，在所述 μ -芋螺毒素肽中，所述氨基酸序列为pGlu-Gly-Cys-Cys-Asn-Gly-Pro-Lys-Gly-Cys-Ser-Ser-Lys-Trp-Cys-Arg-Asp-His-Ala-Arg-Cys-Cys-酰胺[SEQ ID No 2]、其生物活性片段、其盐、其组合和/或其变体。
- [0054] 术语“变体”是指具有在某种程度上与天然序列肽不同的氨基酸序列(即通过保守性氨基酸取代而与天然序列不同的氨基酸序列)的肽，由此一个或多个氨基酸被另一个具

有相同特征和构象作用的氨基酸取代。氨基酸序列变体在天然氨基酸序列的氨基酸序列中的某些位点具有取代、缺失、侧链修饰和/或插入。

[0055] 在本发明组合物的一个实施方式中,所述 μ -芋螺毒素肽为精氨酸、赖氨酸多肽,CAS号:937286-43-6,分子式 $C_{92},H_{139},N_{35},O_{28},S_6$ 乙酸盐(摩尔质量2376g/mol.)。

[0056] 在一个实施方式中,所述至少一种 μ -芋螺毒素肽以所述组合物总重量的 $0.05 \times 10^{-6}\text{wt}\%$ 至 $1 \times 10^{-4}\text{wt}\%$ 范围内的量存在。

[0057] 在另一个实施方式中,其以所述组合物总重量的 $0.05 \times 10^{-4}\text{wt}\%$ 至 $0.1 \times 10^{-4}\text{wt}\%$ 范围内的量存在。

[0058] 在另一个实施方式中,其以所述组合物总重量的 $0.1 \times 10^{-4}\text{wt}\%$ 至 $1 \times 10^{-4}\text{wt}\%$ 范围内的量存在。

[0059] 在另一个实施方式中,其以所述组合物总重量的 $0.05 \times 10^{-2}\text{mg/kg}$ 至 1mg/kg 范围内的量存在。

[0060] 在另一个实施方式中,其以所述组合物总重量的 0.01mg/kg 至 0.1mg/kg 范围内的量存在。

[0061] 在另一个实施方式中,其以所述组合物总重量的 0.1mg/kg 至 1mg/kg 范围内的量存在。

[0062] 在实施方式中,所述至少一种 μ -芋螺毒素肽以 $0.05\mu\text{M}$ 至 $0.50\mu\text{M}$ 范围内的摩尔浓度存在。

[0063] 在另一个实施方式中,其以 $0.10\mu\text{M}$ 至 $0.30\mu\text{M}$ 范围内的摩尔浓度存在。

[0064] 在另一个实施方式中,其以 $0.25\mu\text{M}$ 至 $0.35\mu\text{M}$ 范围内的摩尔浓度存在。

[0065] 在一个实施方式中,本发明组合物还包含阳离子表面活性剂。

[0066] 令人惊讶的是,所述阳离子表面活性剂增强所述 μ -芋螺毒素肽的皮肤渗透。

[0067] 所述阳离子表面活性剂选自可在化妆品组合物中使用的阳离子表面活性剂,如pH依赖性伯胺、仲胺或叔胺或者永久带电的季铵阳离子如烷基三甲基铵盐、苯扎氯铵、双十八烷基二甲基溴化铵或鲸蜡硬脂醇和山嵛基三甲基铵甲基硫酸盐。

[0068] 在一个实施方式中,所述阳离子表面活性剂以所述组合物总重量的1至6wt%的量存在。

[0069] 在另一个实施方式中,其以所述组合物总重量的3wt%至5wt%的量存在。

[0070] 可在将所述组合物涂覆到皮肤上后5分钟观察到抗皱效果。

[0071] 在一个实施方式中,其可从涂覆后10分钟观察到。

[0072] 在一个实施方式中,其可从涂覆后20分钟观察到。

[0073] 在一个实施方式中,其可从涂覆后20分钟至48小时观察到。

[0074] 用本领域技术人员已知的常规方法(如通过计算标准粗糙度参数进行的皮肤表面的分析)观察到抗皱效果。

[0075] 本发明还包括本发明组合物预防和/或治疗皮肤老化的内在和外症状:皱纹、细纹、皮肤的断纹(discontinuities)和粗糙度、皮肤下垂、皮肤斑点和/或肤色亮度丧失的用途。

[0076] 在一个实施方式中,本发明组合物的用途是在皮肤的张力和/或硬挺度和/或弹性方面改善皮肤的机械性质。

[0077] 在一个实施方式中,本发明组合物的用途是改善真皮和表皮的密度,获得或恢复真皮和表皮的体积。

[0078] 在一个实施方式中,本发明是用于治疗皱纹的美容方法,包括将本发明组合物局部涂覆于皮肤。

[0079] 更具体地,其由将这样的组合物涂覆至布满皱纹的面部的区域组成。

[0080] 在一个实施方式中,本发明组合物适用于局部涂覆至皮肤,由此含有生理学上可接受的介质,即与皮肤相容的介质。

[0081] 在一个实施方式中,所述组合物可以呈通常用于化妆品的任意表现形式,并且其可以例如呈可选择地胶凝的水溶液、洗剂类型(可选择地两相洗剂)的分散体、通过将脂肪相分散于水相中(O/W乳液)或相反地将水相分散于脂肪相中(W/O乳液)而获得的乳液,或三重乳液(W/O/W或O/W/O乳液)或者离子型和/或非离子型的囊状分散体。通常根据常见方法来制备这些组合物。

[0082] 在一个实施方式中,所述组合物呈霜剂、软膏、乳、洗剂、血清、糊剂或泡沫的形式。

[0083] 在一个实施方式中,本发明组合物包含一种或多种另外的活性成分,所述活性成分选自增白剂、抗发红剂(anti-redness agent)、遮光剂和UV有机或无机滤质(filter)、水合剂、保湿剂、湿润剂、磨砂剂、抗皱纹剂、抗老化剂、减肥剂、抗痘剂、抗炎症剂、抗氧化剂、自由基清除剂、美黑剂(self tanning)、脱毛剂或剃须剂、毛发生长缓和剂、紧缩剂、肽和维生素。

[0084] 在一个实施方式中,本发明组合物可以包含至少一种佐剂,所述佐剂选自诸如亲水性和亲脂性胶凝剂、亲水性和亲脂性活性剂、防腐剂、抗氧化剂、溶剂、芳香剂、填充剂、掩蔽剂、色素、气味吸附剂和染料的佐剂。

[0085] 所述佐剂以例如相对于所述组合物总重量的0.01wt%至50wt%范围内的量存在。

[0086] 在一个实施方式中,本发明组合物还可包含至少一种试剂,所述试剂选自UVA活性的和UVB活性的有机和矿物光防护剂。

[0087] 在一个实施方式中,本发明组合物与装置一起使用,以增强渗透。

[0088] 在另一个实施方式中,所述装置为离子电泳装置。

实施例

[0089] 下列实施例中引用为CnIIIIC的产物为:

[0090] pGlu-Gly-Cys-Cys-Asn-Gly-Pro-Lys-Gly-Cys-Ser-Ser-Lys-Trp-Cys-Arg-Asp-His-Ala-Arg-Cys-Cys-酰胺[SEQ ID No 2]

[0091] 它也被称为精氨酸、赖氨酸多肽,CAS号:937286-43-6,分子式 $C_{92}H_{139}N_{35}O_{28}S_6$ 乙酸盐(摩尔质量2376g/mol.)。

[0092] 它用作浓度为10 μ M的母液。

[0093] 母液以1%至3%范围内的量加入到最终组合物中。

[0094] 实施例1:

[0095] 抗老化舒缓日霜成分的wt%

[0096] 棕榈酸异丙酯:20%

[0097] 鲸蜡硬脂醇:10%

- [0098] 鲸蜡醇:5%
- [0099] Ceteareth-33:10%
- [0100] 二甲聚硅氧烷:5%
- [0101] 香精:0.5%
- [0102] 防腐剂:0.5%
- [0103] CnIIIC: $0.6 \times 10^{-4}\%$ (3%的母液)
- [0104] 水:QSP100
- [0105] 实施例2:
- [0106] 用于成熟皮肤的霜剂
- [0107] 卡波姆:0.2%
- [0108] 丙三醇:3.5%
- [0109] 山梨酸钾:0.1%
- [0110] Steareth 10:1.5%
- [0111] 磷酸鲸蜡硬脂醇二鲸蜡酯:3.5%
- [0112] 二甲聚硅氧烷:2.0%
- [0113] 硬脂酸山梨醇酯:0.4%
- [0114] 氢氧化钠:0.2%
- [0115] CnIIIC: $0.2 \times 10^{-4}\%$ (1%的母液)
- [0116] 水:QSP 100
- [0117] 实施例3:
- [0118] 丙烯酰二甲基牛磺酸铵/VP共聚物:0.5%
- [0119] 丙三醇:3.0%
- [0120] 二丙二醇:4.0%
- [0121] 硬脂醇:4.0%
- [0122] 荷荷巴酯:3.0%
- [0123] 山嵛基三甲基铵甲基硫酸盐(和)鲸蜡醇(和)丁二醇:4.0%
- [0124] 二甲聚硅氧烷:5.0%
- [0125] 异山梨醇二甲醚:5.0%
- [0126] 苯乙醇(和)乙基己基甘油:2.0%
- [0127] CnIIIC: $0.6 \times 10^{-4}\%$ (3%的母液)
- [0128] 水:QSP 100
- [0129] 实施例4:
- [0130] 对人的抗皱效果的量化
- [0131] 原理是在对健康人志愿者的研究中通过分析投影在表面上的高对比度线的网络的变形来量化微皮肤缓解。
- [0132] 在垂直于测量区中的线和皱纹的一系列剖面上量化参数。
- [0133] 设想该产物用于每日涂覆一次。我们目的在于通过使用皮肤生物工程方法(即在体条纹方案,in vivo fringe projection)进行的在体评价方案评估局部用产品相对于安慰剂的效果。

[0134] 所测试的组合物的浓度为0.6mg/kg,由此为 $0.6 \times 10^{-4}\%$ (w/w)。

[0135] 在两个一半的脸上针对口周、鱼尾纹和前额皱纹进行测量。它们使用专用于表面缓解的计量的光学系统来进行。通过计算标准粗糙度的参数进行对表面的皮肤纹理的分析。

[0136] 该方案在8个小时的期间对30位受试者进行双盲、活性剂针对安慰剂试验,在此期间两者均在临床上检查志愿者三次(T0、T2h和T8h),并且检查皮肤缓解的变化。该测量使用专用于计量表面缓解的光学系统来进行。该系统包括与投影仪相连的传感器和与采集软件Optocat (法国EoTech) 相连的高分辨率CCD相机—Dermatop系统 (法国EoTech)。

[0137] 平均轴向和横向分辨率约为10微米。

[0138] 在试验结束时,耐受性良好。登记的志愿者表示它们对所研究的产品完全满意。按区域进行单次采集。对初始采集(T0)的筛选的可视化允许Tn区域的正确重新定位。

[0139] 分析

[0140] 通过计算标准粗糙度参数进行对皮肤表面的分析。从 $30 \times 40\text{mm}$ 的区域(12cm^2)推导出这些参数。在研究区域上通过分析系统和Toposurf Optocat来进行对通过条纹投影获得的数据的分析。

[0141] 剖面参数

[0142] SPt:最大缓解幅度(mm)。

[0143] 对于鱼尾纹,减小SPt意指主要皱纹的减少。该参数对于人工制品是敏感的。

[0144] SPa:平均粗糙度(mm)。其意指所研究表面的缓解的幅度的变化。该参数的下降意指表面光滑以及皱纹和细纹的减少。

[0145] SPQ或SQ:使用平方偏差的缓解变化的平均色散(mm)。释义与Spa相同,即使该参数对人工制品较不敏感。

[0146] 形态参数

[0147] 在使用多重过滤器和校正多项式以除去形状以及展平研究区域后检测皱纹和细纹。

[0148] 皱纹的平均面积(mm^2)。该参数对应于在研究区域中检测的对象(线和皱纹)的平均面积。

[0149] 皱纹的平均体积(mm^3)。该参数对应于在研究区域中检测的对象(线和皱纹)的平均体积。

[0150] 皱纹的平均深度(mm)。该参数对应于在研究区域中检测的对象(线和皱纹)的平均深度。

[0151] 图1、2和3中显示了结果:

[0152] 图1显示了CnIIIIC对鱼尾纹皱纹和皱褶的作用。

[0153] 图2显示了CnIIIIC对前额皱纹和皱褶的作用。

[0154] 图3显示了CnIIIIC对鱼尾纹和前额皱纹的作用的比较。

[0155] 在各图中:

[0156] * $p < 0.05$ student检验。支持CnIIIIC相对于T0的统计学显著性。

[0157] ° $p < 0.05$ Wilcoxon。CnIIIIC统计地不同于安慰剂。

[0158] 显示于图1、2和3中的结果表明,抗皱效果是显著的。根据临床评价,CnIIIIC显著地

减少鱼尾纹的皱纹和细纹外貌:在涂覆于前额和鱼尾纹上2小时后为5%,并且对于SA参数,相对于安慰剂大于8%。

序列表

<110> 艾克迪文
雷托·斯托克林
让-马可·勒·杜萨尔
路易斯·拉米
贝特萨比·库塔

<120> 包含 μ 芋螺肽的抗皱纹化妆品组合物

<130> B1125PC00

<160> 3

<170> BiSSAP 1.0

<210> 1

<211> 23

<212> PRT

<213> 芋螺

[0001]

<220>

<221> 来源

<222> 1..23

<223> /分子类型=“蛋白质”

/有机体=“芋螺”

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1

<223> X 为任一 N-修饰的氨基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> 5

<223> X 为任一酸性氨基酸或其酰胺形式的任一种

<220>

<221> MOD_RES

<222> 7

<223> 脯氨酸或 3-羟基-脯氨酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> 8

<223> X 为任一碱性氨基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> 12

<223> X 为任一非芳族羟基氨基酸

[0002] <220>

<221> MOD_RES

<222> 11

<223> X 为任一非芳族羟基氨基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> 13

<223> X 为任一碱性氨基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> 17

<223> X 为任一酸性氨基酸或其酰胺形式的任一种

<220>

<221> MOD_RES

<222> 18

<223> X 为任一碱性氨基酸，或任一含硫氨基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> 14

<223> X 为任一芳族氨基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> 16

<223> X 为任一碱性氨基酸

<220>

[0003]

<221> MOD_RES

<222> 19

<223> X 为任一疏水性或非极性氨基酸，或任一非芳族羟基氨基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> 20

<223> X 为任一碱性氨基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> 23

<223> X 为任一非极性氨基酸，或酰胺基团

<400> 1

Xaa Gly Cys Cys Xaa Gly Pro Xaa Gly Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa

1

5

10

15

Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys Xaa

20

<210> 2

<211> 23

<212> PRT

<213> 芋螺

<220>

<221> SOURCE

<222> 1..23

<223> /分子类型 = “蛋白质”

/有机体 = “芋螺”

<220>

<221> MOD_RES

[0004]

<222> 1

<223> X 为焦谷氨酸 (pGlu)

<220>

<221> MOD_RES

<222> 23

<223> X 为酰胺

<400> 2

Xaa Gly Cys Cys ASn Gly Pro Lys Gly Cys Ser Ser Lys Trp Cys Arg

1

5

10

15

Asp His Ala Arg Cys Cys Xaa

20

<210> 3

<211> 22

<212> PRT

<213> 芋螺

<220>

<221> SOURCE

<222> 1..22

<223> /分子类型=“蛋白质”

/有机体 = “芋螺”

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1

<223> X 为任一 N-修饰的氨基酸

<220>

<221> MOD_RES

[0005]

<222> 5

<223> X 为任一酸性氨基酸或其酰胺形式的任一种

<220>

<221> MOD_RES

<222> 7

<223> 脯氨酸或 3-羟基-脯氨酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> 8

<223> X 为任一碱性氨基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> 11

<223> X 为任一非芳族羟基氨基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> 12

<223> X 为任一非芳族羟基氨基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> 13

<223> X 为任一碱性氨基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> 14

[0006] <223> X 为任一芳族氨基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> 16

<223> X 为任一碱性氨基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> 17

<223> X 为任一酸性氨基酸或其酰胺形式的任一种

<220>

<221> MOD_RES

<222> 18

<223> X 为任一碱性氨基酸，或任意含硫氨基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> 19

<223> X 为任一疏水性或非极性氨基酸，或任一非芳族羟基氨基酸

<220>

<221> MOD_RES

[0007] <222> 20

<223> X 为任一碱性氨基酸

<400> 3

Xaa Gly Cys Cys Xaa Gly Pro Xaa Gly Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa

1

5

10

15

Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Cys

20

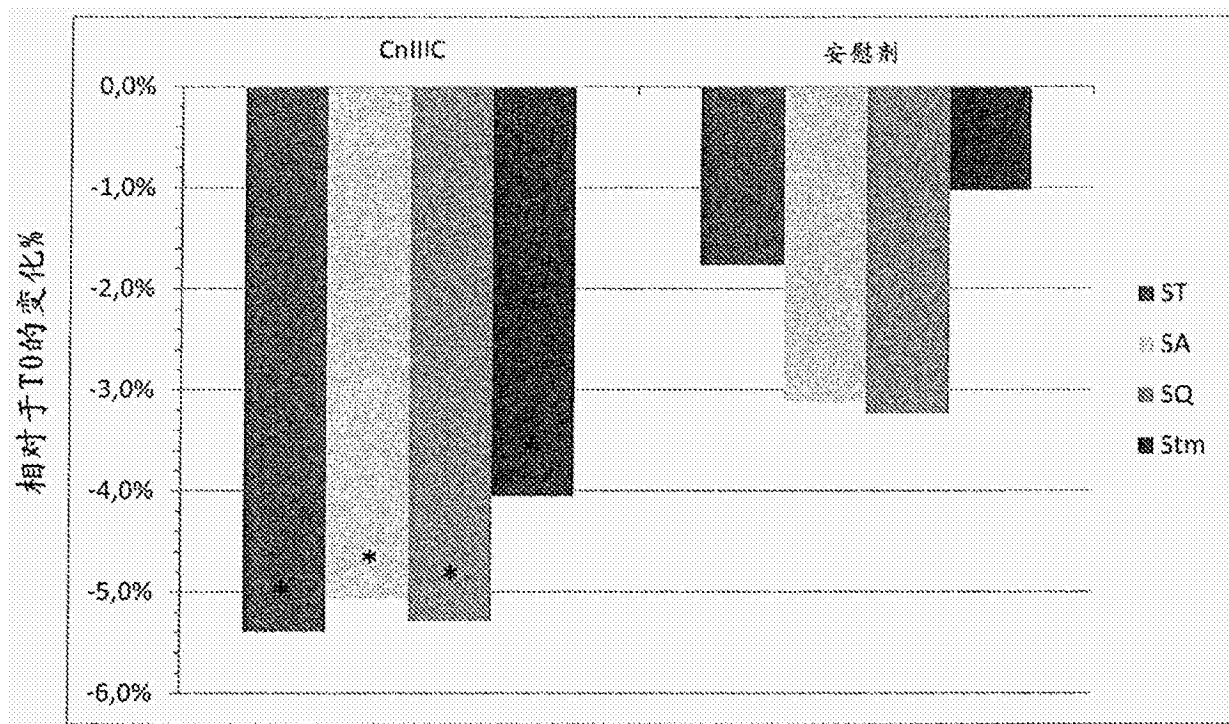


图1

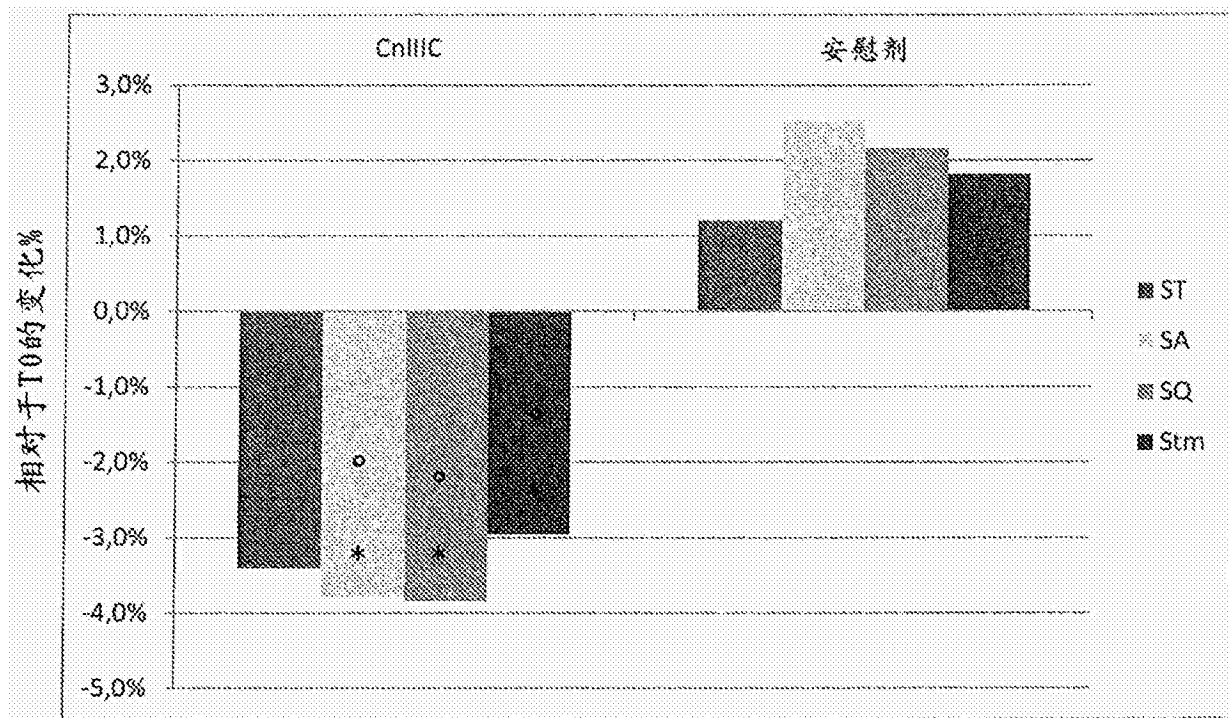


图2

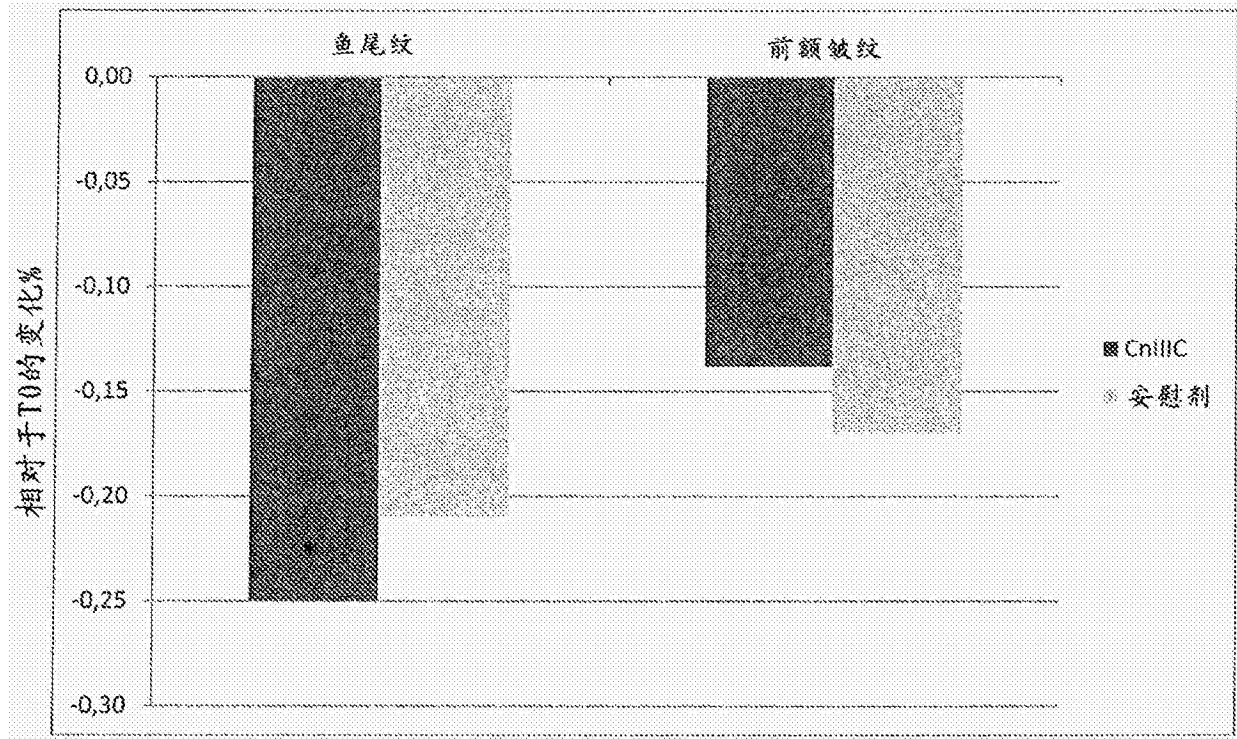


图3