



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 119173246 A

(43) 申请公布日 2024. 12. 20

(21) 申请号 202380039391.5

(22) 申请日 2023.05.11

(30) 优先权数据

22172777.9 2022.05.11 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.11.08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2023/062550 2023.05.11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/217936 EN 2023.11.16

(71) 申请人 帝斯曼知识产权资产管理有限公司

地址 荷兰马斯垂克

(72) 发明人 多米尼克·伊姆费尔德

沃尔克·罗桑伯格

(74) 专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理  
有限责任公司 11258

专利代理师 蒋桂梅

(51) Int.Cl.

A61K 8/60 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

权利要求书2页 说明书9页

(54) 发明名称

包含阿洛酮糖、甘露糖、果糖和葡萄糖的糖  
混合物的新用途

(57) 摘要

本发明涉及使用包含阿洛酮糖、甘露糖、果糖和葡萄糖的糖混合物以增加皮肤中细胞角蛋白-1的表达从而加强皮肤的自我防御机制和维持皮肤完整性的用途。

1. 一种组合物作为用于增加皮肤组织中细胞角蛋白-1的表达的试剂在皮肤病治疗中的美容用途,所述组合物包含有效量的包含阿洛酮糖、甘露糖、果糖和葡萄糖的糖混合物,其中所述皮肤的微生物组包含痤疮丙酸杆菌、表皮葡萄球菌、纹带棒状杆菌和金黄色葡萄球菌中的一种或多种;或其中所述皮肤的微生物组包含痤疮丙酸杆菌、表皮葡萄球菌和纹带棒状杆菌中的一种或多种且暴露于金黄色葡萄球菌或有待暴露于金黄色葡萄球菌的危险。

2. 根据权利要求1所述的美容用途,其中所述糖混合物用于加强皮肤的自我防御机制并保持所述皮肤的皮肤完整性。

3. 根据权利要求1和/或2所述的美容用途,其中所述组合物在暴露于金黄色葡萄球菌之前施用在所述皮肤上,然后使所述皮肤接触金黄色葡萄球菌。

4. 根据权利要求1至3的任一项或多项所述的美容用途,其中基于所述组合物的总重量,阿洛酮糖的有效量在0.0001重量%至0.5重量%的范围内选择,优选在0.005重量%至0.25重量%的范围内选择,最优选在0.0075重量%至0.2重量%的范围内选择。

5. 根据权利要求1至4的任一项或多项所述的美容用途,其中基于所述组合物的总重量,甘露糖的有效量在0.001重量%至0.5重量%的范围内选择,优选在0.005重量%至0.25重量%的范围内选择,最优选在0.0075重量%至0.2重量%的范围内选择。

6. 根据权利要求1至5的任一项或多项所述的美容用途,其中基于所述组合物的总重量,果糖的有效量在0.01重量%至2重量%的范围内选择,优选在0.05重量%至1重量%的范围内选择,最优选在0.05至0.75重量%的范围内选择。

7. 根据权利要求1至6的任一项或多项所述的美容用途,其中基于所述组合物的总重量,葡萄糖的有效量在0.01重量%至3重量%的范围内选择,优选在0.05重量%至2.5重量%的范围内选择,最优选在0.075重量%至2重量%的范围内选择。

8. 根据权利要求1至7的任一项或多项所述的美容用途,其中所述糖以含水预混物的形式纳入到所述组合物中,所述含水预混物包含基于所述预混物的总重量:

- a) 1重量%至5重量%,优选2重量%至3重量%的阿洛酮糖;
- b) 1重量%至5重量%,优选1.5重量%至3重量%的甘露糖;
- c) 10重量%至30重量%,优选10重量%至20重量%的果糖;和
- d) 15重量%至30重量%,优选20重量%至30重量%的葡萄糖。

9. 根据权利要求8所述的美容用途,其中所述预混物通过源自植物的葡萄糖的异构化获得。

10. 一种预防或治疗由皮肤中细胞因子-1的表达减少引起的皮肤病症的方法,其中所述皮肤的微生物组包含痤疮丙酸杆菌、表皮葡萄球菌和纹带棒状杆菌中的一种或多种,且其中所述皮肤待暴露于金黄色葡萄球菌,所述方法包含以下步骤:

a) 提供局部组合物,所述局部组合物包含包含阿洛酮糖、甘露糖、果糖和葡萄糖的糖混合物,以及

b) 将一定量的所述局部组合物施用在人的皮肤或头皮上,足以增加细胞角蛋白-1的表达,然后,

c) 使得所述皮肤暴露于金黄色葡萄球菌。

11. 一种治疗皮肤病症的方法,所述皮肤病症中细胞角蛋白-1的表达减少导致所述皮

肤病症的病理和/或症状和/或发展,且其中所述皮肤的微生物组包含痤疮丙酸杆菌、表皮葡萄球菌、纹带棒状杆菌和金黄色葡萄球菌中的一种或多种,或其中所述皮肤的微生物组包含痤疮丙酸杆菌、表皮葡萄球菌和纹带棒状杆菌的一种或多种且暴露于金黄色葡萄球菌或有待暴露于金黄色葡萄球菌的危险,所述方法包含向有需要的受试者给予有效量的包含阿洛酮糖、甘露糖、果糖和葡萄糖的糖混合物。

12. 一种加强皮肤的自我防御机制并保持皮肤完整性的方法,其中所述皮肤的微生物组包含痤疮丙酸杆菌、表皮葡萄球菌、纹带棒状杆菌和金黄色葡萄球菌的一种或多种,或其中,所述皮肤的微生物组包含痤疮丙酸杆菌、表皮葡萄球菌和纹带棒状杆菌中的一种或多种且暴露于金黄色葡萄球菌或有待暴露于金黄色葡萄球菌的危险,所述方法包含向有需要所述加强的皮肤区域施用有效量的包含阿洛酮糖、甘露糖、果糖和葡萄糖的糖混合物的步骤。

13. 包含阿洛酮糖、甘露糖、果糖和葡萄糖的糖混合物作为皮肤中细胞角蛋白-1促进剂的美容用途,其中所述皮肤的微生物组包含痤疮丙酸杆菌、表皮葡萄球菌、纹带棒状杆菌和金黄色葡萄球菌中的一种或多种,或其中所述皮肤的微生物组包含痤疮丙酸杆菌、表皮葡萄球菌和纹带棒状杆菌中的一种或多种且暴露于金黄色葡萄球菌或有待暴露于金黄色葡萄球菌的危险。

## 包含阿洛酮糖、甘露糖、果糖和葡萄糖的糖混合物的新用途

[0001] 本发明涉及使用包含阿洛酮糖、甘露糖、果糖和葡萄糖的糖混合物以增加皮肤中细胞角蛋白-1的表达从而加强皮肤的自我防御机制和维持皮肤完整性的用途。

[0002] 角蛋白是在上皮组织的胞浆内细胞骨架中发现的角化蛋白。角蛋白是中等纤维(intermediate filament)的重要组成部分,帮助细胞抵抗机械应力。

[0003] 细胞角蛋白-1是基底上表皮中中间丝细胞骨架的主要成分。细胞角蛋白-1水平降低可导致人类的表皮松解性鱼鳞病。在寻找大部分未知的病理机制和角蛋白在屏障形成和炎症控制中的作用时,已发现细胞角蛋白-1对保持皮肤完整性至关重要并参与小鼠角化细胞的炎症网络。

[0004] 因此,持续需要能够刺激皮肤组织中细胞角蛋白-1表达的成分,特别是在微生物存在的情况下,例如特别是在皮肤被痤疮丙酸杆菌(*C. acnes*)、表皮葡萄球菌(*S. Epidermidis*)、纹带棒状杆菌(*C. striatum*)和金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)中的一种或多种定殖的情况下。

[0005] 不希望受到任何特定理论或作用机制的约束,因此,皮肤完整性的促进可归因于细胞角蛋白-1的存在,已知细胞角蛋白-1对于简单和分层上皮组织的正常分化至关重要。因此,本发明的糖混合物可用于加强皮肤的自我防御机制并保持皮肤完整性。

[0006] 因此,在第一个实施方式中,本发明涉及一种组合物,所述组合物包含有效量的包含阿洛酮糖、甘露糖、果糖和葡萄糖的糖混合物,所述组合物的用途在于在皮肤病治疗中用作增加皮肤组织中细胞角蛋白-1的表达的试剂,特别地,在所述皮肤被致病细菌例如特别是金黄色葡萄球菌定殖或有待被致病细菌例如特别是金黄色葡萄球菌定殖的风险的情况下。所述用途特别适合于加强皮肤的自我防御机制并保持皮肤完整性,特别是在致病细菌例如金黄色葡萄球菌等存在的情况下。因此,所述用途能够减轻和/或抵消与皮肤上的病原菌(特别是金黄色葡萄球菌)定殖相关的负面疾病。

[0007] 在另一个实施方式中,本发明涉及一种预防或治疗由在皮肤组织中细胞角蛋白-1的表达减少引起的皮肤病症的方法,所述皮肤特别是定殖有致病细菌的皮肤,所述致病细菌优选地是金黄色葡萄球菌,所述方法包含以下步骤:

[0008] a) 提供一种美容或皮肤病学组合物,所述美容或皮肤病学组合物包含包含阿洛酮糖、甘露糖、果糖和葡萄糖的糖混合物,以及

[0009] b) 将一定量的所述组合物施用于人皮肤,足以增加细胞角蛋白-1的表达,优选地,施用于金黄色葡萄球菌定殖的或有待暴露于金黄色葡萄球菌的危险的皮肤。

[0010] 本发明的细胞角蛋白-1的表达被理解为加强皮肤的自我防御机制,并且使皮肤处于健康阶段。

[0011] 在另一方面,本发明涉及一种包含阿洛酮糖、甘露糖、果糖和葡萄糖的糖混合物(和/或涉及一种美容或皮肤病学组合物,所述组合物包含所述糖混合物):用在预防和/或治疗与细胞角蛋白-1的表达减少相关的皮肤病症中;用在治疗皮肤病症中,其中细胞角蛋白-1的表达减少导致所述皮肤病症的病理和/或病症和/或进展;用在增加细胞角蛋白-1在皮肤组织中的表达中——特别是在定殖有、暴露于或有危险待暴露于金黄色葡萄球菌的皮

肤中(包括在有需要的受试者中);和/或作为细胞角蛋白-1表达促进剂。

[0012] 在另一方面,提供包含阿洛酮糖、甘露糖、果糖和葡萄糖的糖混合物用于以下的用途:治疗与细胞角蛋白-1的表达减少相关的疾病或障碍;治疗疾病或障碍,其中细胞角蛋白-1的表达减少导致所述疾病/障碍的病理和/或病症和/或进展;在皮肤组织中表达细胞角蛋白-1——特别是在定殖有、暴露于或有危险待暴露于金黄色葡萄球菌的皮肤中(包括在有需要的受试者中);和/或作为细胞角蛋白-1表达促进剂。

[0013] 在另一方面,提供包含阿洛酮糖、甘露糖、果糖和葡萄糖的糖混合物(和/或包含所述糖混合物的美容或皮肤病学组合物)在制备用于以下的药物中的用途:治疗与细胞角蛋白-1的表达减少相关的疾病或障碍;治疗疾病或障碍,其中细胞角蛋白-1的表达减少导致所述疾病/障碍的病理和/或病症和/或进展;和/或细胞角蛋白-1的表达——特别是在定殖有、暴露于或有危险待暴露于金黄色葡萄球菌的皮肤中(包括在有需要的受试者中)。

[0014] 在另一个方面,提供一种方法治疗疾病或障碍的方法,其中细胞角蛋白-1的表达减少导致所述疾病/障碍的病理和/或症候和/或进展,所述方法包含给予有效量的包含阿洛酮糖、甘露糖、果糖和葡萄糖的糖混合物组成,例如给予(有需要的)受试者,优选其中皮肤定殖有、暴露于或有危险待暴露于金黄色葡萄球菌的受试者。

[0015] 本发明还涉及一种包含阿洛酮糖、甘露糖、果糖和葡萄糖的糖混合物,所述糖混合物作为细胞角蛋白-1表达促进剂,特别是在皮肤组织中。

[0016] 本文中使用的术语“皮肤”意指包含哺乳动物的外表面,特别是人的外表面,且包含皮肤和头皮。在本发明的所有实施方式中,优选的皮肤是面部皮肤和身体皮肤,例如最优选面部皮肤。

[0017] 本文中使用的术语“预防”是指降低与细胞角蛋白-1的表达减少相关的皮肤病症发展的风险。

[0018] 本文中使用的术语“治疗”是指与细胞角蛋白-1的表达减少相关的任何疾病的症候的改善、延迟发病和/或缩短持续时间。治疗可以是预防性(美容性)或治疗性的。优选地,所述治疗是预防性的。

[0019] 本文使用的术语“细胞角蛋白-1表达促进剂”是指能够刺激皮肤组织中细胞角蛋白-1表达的化合物。皮肤组织中细胞角蛋白-1表达可能会因皮肤上存在致病细菌(如存在金黄色葡萄球菌)而降低。

[0020] 在本发明的特别有利的实施例,本发明的用途和方法发生在人类皮肤上,其中所述皮肤的微生物组包含痤疮丙酸杆菌(*Cutibacterium acnes*, *C.acnes*)、表皮葡萄球菌、纹带棒状杆菌(*Corynebacterium striatum*, *C.striatum*)和金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, *S.aureus*)中的一种或多种,优选地包含全部。所述用途和方法也可以发生在人类皮肤上,其中所述皮肤的微生物组包含痤疮丙酸杆菌、表皮葡萄球菌和纹带棒状杆菌的一种或多种,优选包含全部,并且其中人体皮肤暴露于或有风险待暴露于金黄色葡萄球菌。

[0021] 本文所使用的“有效量”是指获得生理效果所必需的量。生理效果可通过一次施用剂量或通过多次施用来实现。当然,给予的剂量可以根据已知因素而变化,所述已知因素例如:具体美容或皮肤病学组合物的生理特性及其施用方式和途径,所述美容或皮肤病学组合物包含包含阿洛酮糖、甘露糖、果糖和葡萄糖的糖混合物;年龄、症候的性质和程度;以及

进行治疗的方式;治疗频率;以及所期望的和可以由本领域技术人员调整的效果。

[0022] 优选地,在本发明所有实施方式中,基于组合物的总重量,阿洛酮糖的使用水平在0.0001重量%至0.5重量%的范围内选择,更优选地在0.0005重量%至0.25重量%的范围内选择,最优选地在0.00075重量%至0.2重量%的范围内选择,例如在0.001重量%至0.15重量%的范围内选择。其他合适的范围涵盖0.0001重量%至0.1重量%、0.0005重量%至0.1重量%、0.00075重量%至0.1重量%、0.001重量%至0.1重量%、0.005重量%至0.1重量%、0.01重量%至0.1重量%和0.01重量%至0.1重量%、0.001重量%至0.05重量%和0.01重量%至0.05重量%。

[0023] 优选地,在本发明所有实施方式中,基于组合物的总重量,甘露糖的使用水平在0.0001重量%至0.5重量%的范围内选择,更优选地在0.0005重量%至0.25重量%的范围内选择,最优选地在0.00075重量%至0.2重量%的范围内选择,例如在0.001重量%至0.15重量%的范围内选择。其他合适范围涵盖0.0001重量%至0.1重量%、0.0005重量%至0.1重量%、0.00075重量%至0.1重量%、0.00075重量%至0.1重量%、0.001重量%至0.1重量%、0.005重量%至0.1重量%、0.01重量%至0.1重量%和0.01重量%至0.1重量%、0.001重量%至0.05重量%和0.01重量%至0.05重量%。

[0024] 优选地,在本发明所有实施方式中,基于组合物的总重量,果糖的使用水平在0.01重量%至2重量%的范围内选择,更优选地在0.05重量%至1重量%的范围内选择,最优选地在0.05重量%至0.75重量%的范围内选择,例如在0.05重量%至0.5重量%的范围内选择。其他合适范围涵盖0.01重量%至1重量%、0.05重量%至1重量%、0.01重量%至0.5重量%、0.05重量%至0.5重量%、0.1重量%至1重量%、0.1重量%至0.5重量%。

[0025] 优选地,在本发明所有实施方式中,基于组合物的总重量,葡萄糖的使用水平在0.01重量%至3重量%的范围内选择,更优选地在0.05重量%至2.5重量%的范围内选择,最优选地在0.075重量%至2重量%的范围内选择,例如在0.1重量%至1重量%的范围内选择。其他合适范围涵盖0.01重量%至1重量%、0.05重量%至1重量%、0.01重量%至0.5重量%、0.05重量%至0.5重量%、0.1重量%至1重量%、0.1重量%至0.5重量%。

[0026] 在本发明的所有实施方式中,可以使用糖的所有异构体,即各自的D-异构体和L-异构体,以及其混合物。然而,在所有实施方式中,天然糖即D-异构体是特别优选的。

[0027] 优选地,在本发明的所有实施方式中,糖以糖预混物、优选含水糖预混物A的形式纳入本发明的组合物中,所述含水糖预混物A包含:

[0028] a) 基于糖预混物为1重量%至5重量%的阿洛酮糖;

[0029] b) 基于糖预混物为1重量%至5重量%的甘露糖;

[0030] c) 基于糖预混物为10重量%至30重量%的果糖;和

[0031] d) 基于糖预混物为15重量%至60重量%的葡萄糖。

[0032] 更优选地,在本发明的所有实施方式中,糖预混物是含水糖预混物B,所述含水糖预混物B包含:

[0033] a) 基于糖预混物为1重量%至5重量%的阿洛酮糖;

[0034] b) 基于糖预混物为1重量%至5重量%的甘露糖;

[0035] c) 基于糖预混物为10重量%至30重量%的果糖;和

[0036] d) 基于糖预混物为15重量%至35重量%的葡萄糖。

[0037] 最优选的是,在本发明的所有实施方式中,含水糖预混物是含水糖预混物C,所述含水糖预混物C包含:

[0038] a) 基于糖预混物为2重量%至3重量%的阿洛酮糖;

[0039] b) 基于糖预混物为1.5重量%至3重量%的甘露糖;

[0040] c) 基于糖预混物为10重量%至20重量%的果糖;和

[0041] d) 基于糖预混物为20重量%至30重量%的葡萄糖。

[0042] 本文使中用的术语“糖预混物”是指包含阿洛酮糖、甘露糖、果糖和葡萄糖的预混合物。所述糖预混物可以在纳入本发明的组合物中之前通过混合单一糖或通过葡萄糖的异构制备,所述葡萄糖优选是源自植物的葡萄糖。基于总含水预混物,含水糖预混物优选地包含25重量%至50重量%的水。

[0043] 葡萄糖的异构化对于本领域技术人员来说是已知的。优选地,异构化过程包含(a)将葡萄糖溶解在水中,然后(b)在碱的存在下,优选在氢氧化钠的存在下,更优选在25°C至100°C范围内选择的温度下,将所述葡萄糖异构化,以及(c)通过色谱法和任选的过滤来纯化所得到的反应混合物。

[0044] 特别地,当糖预混物通过葡萄糖的异构化制备时,糖预混物可进一步包含至多7.5重量%、优选至多5重量%的其他糖,所述其他糖选自:戊糖、己糖、二糖和低聚糖,例如特别是半乳糖、山梨糖以及二糖和低聚糖。优选地,本发明的糖预混物中的半乳糖和/或山梨糖的量在0重量%至4重量%的范围内选择,例如在1重量%至3重量%的范围内选择。包含在预混物中的其余量的糖是双糖和低聚糖。

[0045] 在一个具体的实施方式中,本发明的糖预混物进一步包含(e)山梨糖,所述山梨糖的量基于糖预混物在1重量%至5重量%范围内选择,优选在1重量%至3重量%范围内选择。

[0046] 优选地,在本发明的所有实施方式中,基于组合物的总重量,山梨糖的使用水平在0.0001重量%至0.5重量%范围内选择,更优选地在0.0005重量%至0.25重量%范围内选择,最优选地在0.00075重量%至0.2重量%范围内选择,例如在0.001重量%至0.15重量%范围内选择。其他合适的范围涵盖0.0001重量%至0.1重量%、0.0005重量%至0.1重量%、0.00075重量%至0.1重量%、0.00075重量%至0.1重量%、0.001重量%至0.1重量%、0.005重量%至0.1重量%、0.01重量%至0.1重量%和0.01到0.1重量%、0.001到0.05重量%、和0.01重量%至0.05重量%。

[0047] 在一个特别有利的实施方式中,本发明的糖预混物是含水糖预混物,即其中所述糖溶解于水中。

[0048] 本发明的一种特别合适的含水糖预混物(糖预混物D)主要由以下成分组成:

[0049] a) 基于含水糖预混物为1重量%至5重量%,优选2重量%至3重量%的阿洛酮糖;

[0050] b) 基于含水糖预混物为1重量%至5重量%,优选1.5重量%

[0051] 至3重量%的甘露糖;

[0052] c) 基于含水糖预混物为10重量%至30重量%,优选10重量%

[0053] 至20重量%的果糖;

[0054] d) 基于含水糖预混物为15重量%至30重量%,优选20重量%

[0055] 至30重量%的葡萄糖;和任选的

[0056] e) 基于含水糖预混物为至多7.5重量%,优选至多5重量%的其他糖;

[0057] f) 基于含水糖预混物为0.1重量%至2重量%的添加剂,优选柠檬酸和/或其盐,例如优选钠盐;和

[0058] g) 基于含水糖预混物为至多100%的水。

[0059] 本文中使用的术语“主要由……成分组成”是指成分a)至g)的总量理想地达到100重量%。然而,不排除可能存在少量未知(糖)杂质,例如葡萄糖的异构化过程中产生的杂质。

[0060] 本发明的含水糖预混物可例如以**Pentavitin®**商购自DSM Nutritional Products Ltd.。

[0061] 基于水性组合物的总重量,待纳入本发明组合物中的糖预混物的总量优选在0.01重量%至10重量%的范围内选择,更优选在0.1重量%至7.5重量%的范围内选择,最优选在0.2重量%至5重量%的范围内选择。其他合适的范围为0.25重量%至2.5重量%和0.5重量%至2重量%。根据本发明,特别优选的范围为0.2重量%至1重量%,更优选的范围为0.25重量%至0.75重量%,例如0.3重量%至0.6重量%。

[0062] 本文中使用的术语“皮肤病学”可指美容(非治疗性)以及药物(治疗性)治疗。在本发明的所有实施方式中,美容治疗,即用于美化皮肤的治疗是优选的。

[0063] 本文中使用的术语“美容或皮肤病学组合物”是指用于治疗、护理或改善皮肤和/或头皮外观的组合物。特别有利的美容或皮肤病学组合物是皮肤护理制剂。

[0064] 在本发明的所有实施方式中,优选的细胞是皮肤细胞,例如特别是上皮细胞,特别是角质形成细胞、黑素细胞、成纤维细胞或树突状细胞。

[0065] 在本发明的所有实施方式中,优选的治疗是非治疗性的,即美容性的。

[0066] 优选地,待施用于皮肤的本发明的美容或皮肤病学组合物的量在0.1毫克/平方厘米皮肤至3毫克/平方厘米皮肤的范围内选择,例如优选在0.1毫克/平方厘米皮肤至2毫克/平方厘米皮肤的范围内选择,并且最优选在0.5毫克/平方厘米皮肤至2毫克/平方厘米皮肤的范围内选择。

[0067] 在本发明的所有实施方式中,优选地,在所述组合物在暴露于或接触致病细菌特别是金黄色葡萄球菌之前或之后,优选之前,施用于皮肤上。

[0068] 本发明的美容或皮肤病学组合物用于局部使用,其应理解为外用于角质物质,例如特别是皮肤。

[0069] 由于本发明的美容或皮肤病学组合物旨在用于局部应用,其包含生理学上可接受的介质,即与角质物质相容的介质,例如特别是皮肤。特别地,生理上可接受的介质是美容上或皮肤上可接受的载体。

[0070] 本文中使用的术语“美容上可接受的载体”或“皮肤病学上可接受的载体”分别是指与角质物质相容的生理上可接受的介质。合适的载体是本领域众所周知的,并根据最终用途应用进行选择。优选地,本发明的载体适合应用于皮肤(例如,防晒霜、面霜、乳霜、乳液、面膜、精华、水分散体(hydrodispersion)、粉底、面霜、乳凝胶或凝胶等)。这些载体对于本领域的普通技术人员来说是众所周知的,并且可以包括适合应用于皮肤的一种或多种相容的液体或固体填充稀释剂、赋形剂、添加剂或载剂。载体的确切量取决于活性成分、或活性混合物和本领域普通技术人员分类为不同于载体的任何其他任选成分(例如,其他活性

成分)的水平。本发明的美容组合物优选地包含基于美容组合物重量为约70%至约99.999%,更优选地约85%至约99.99%,更优选地90%至约99%,最优选地约93%至约98%的载体。

[0071] 本发明的美容组合物可以配制成各种各样的产品类型,包含面霜、蜡、膏体、乳液、乳霜、摩丝、凝胶、油、活肤品和喷雾剂。优选地,一种或多种活性物质或活性混合物分别配制成乳液、面霜、凝胶和活肤品。这些产品形式可用于多种应用,包括但不限于手和身体乳液、面部保湿剂、抗衰老制剂、包括粉底的化妆品。配制此类产品所需的任何附加组分随产品类型而变化,并且可以由本领域技术人员常规地选择。

[0072] 本发明的合适组合物是免洗型或冲洗型产品,并包括适用于人体的任何产品。在本发明的所有实施例中优选的是免洗型产品。

[0073] 本文中使用的冲洗型和免洗型是根据欧洲议会和理事会于2009年11月针对美容产品的法规(EC)No.1223/2009(重新制定版)所定义的,即,一种美容产品或组合物当其在施用于人类受试者的皮肤、头发或粘膜上之后旨在去除时,是冲洗型美容产品或组合物;而当在施用于人类受试者的皮肤、头发或粘膜上之后旨在驻留时,则是免洗型美容产品或组合物。

[0074] 如果本发明的美容或皮肤病学组合物配制成气溶胶并作为喷雾产品施用于皮肤,则将推进剂添加到美容组合物中。

[0075] 本发明的美容或皮肤病学组合物可以通过本领域的常规方法制备,例如通过将本发明的活性或活性混合物与美容上可接受的载体混合。

[0076] 本发明的美容或皮肤病学组合物(包含载体)可以包含进一步的常规佐剂和添加剂,例如防腐剂/抗氧化剂,脂肪物质/油,水,有机溶剂,有机硅,增稠剂,软化剂,乳化剂,消泡剂,美学组分例如芳香剂、表面活性剂、填料、阴离子聚合物、阳离子聚合物、非离子聚合物或两性聚合物或其混合物,推进剂,酸化剂或碱化剂,染料,着色剂,磨料,吸收剂,螯合剂和/或隔离剂,精油,皮肤感受剂,收敛剂,色素或通常配制成此类美容或皮肤病学组合物的任何其他成分。

[0077] 根据本发明,本发明的美容或皮肤病学组合物还可以包含通常用于美容和/或皮肤病学组合物的其他美容活性成分。示例性活性成分涵盖皮肤光亮剂;UV-滤光剂,治疗色素沉着的试剂;用于预防或治疗炎症的试剂;紧致剂;保湿剂;舒缓剂和/或激活剂以及提高弹性和皮肤屏障的试剂。

[0078] 适用于本发明的美容或皮肤病学组合物的美容或皮肤病学赋形剂、稀释剂、佐剂、添加剂以及通常用于皮肤护理行业的活性成分的实例例如记载在International Cosmetic Ingredient Dictionary&Handbook by Personal Care Product Council (<http://www.personalcarecouncil.org/>),accessible by the online INFO BASE (<http://online.personalcarecouncil.org/jsp/Home.jsp>)中,但不限于此。

[0079] 其他活性成分以及赋形剂、稀释剂、佐剂、添加剂等的必要量可以根据所需的产品形式和应用,由技术人员容易地确定。附加成分可以添加到油相、水相或单独添加。

[0080] 在某些情况下,可用于本文的进一步的美容活性成分可提供一种以上的益处或通过一种以上的作用方式起作用。

[0081] 当然,本领域技术人员会谨慎选择上述任选的附加成分、佐剂、稀释剂和添加剂

和/或其量,使得与根据本发明的组合本质上相关的有利特性不受所设想的一种或多种添加剂的不利影响。

[0082] 本发明的美容或皮肤病学组合物可以是在溶剂或脂肪物质中的悬浮液或分散体的形式,或者可以是乳液或微乳液的形式(特别是水包油(O/W)或油包水(W/O)型、水包硅(Si/W)或硅包水(W/Si)型、PIT-乳液、多重乳液(例如油包水包油(O/W/O)或水包油包水(W/O/W)型)、皮克林乳液、水凝胶、醇凝胶、脂凝胶,单相或多相溶液或囊状分散体或其他通常形式,其可以通过笔的形式、作为面膜或作为喷雾施用。

[0083] 如果美容和皮肤病学组合物是乳液,例如特别是O/W乳液、W/O乳液、Si/W乳液、W/Si乳液、O/W/O乳液、W/O/W多重乳液或皮克林乳液,则基于美容和皮肤病学组合物的总重量,存在于这种美容和皮肤病学乳液中的油相的量优选为至少10重量%,如在10重量%至60重量%的范围内,优选在15重量%至50重量%的范围内,最优选在15重量%至40重量%的范围内。

[0084] 在一个实施方式中,本发明的美容或皮肤病学组合物有利地以水包油(O/W)乳液的形式存在,所述水包油(O/W)乳液包含在O/W乳化剂存在下分散在水相中的油相。这种O/W乳液的制备是本领域技术人员所众所周知的。

[0085] 如果本发明的美容或皮肤病学组合物是O/W乳液,则其有利地含有至少一种选自以下的O/W-乳化剂或Si/W-乳化剂:甘油硬脂酸酯柠檬酸酯、甘油硬脂酸酯SE(自乳化(self-emulsifying))、硬脂酸、硬脂酸的盐、聚甘油-3-甲基糖硬脂酸酯。其他合适的乳化剂是磷酸酯及其盐,如十六烷基磷酸(例如购自DSM Nutritional Products Ltd.的Amphisol® A)、二乙醇胺十六烷基磷酸(例如购自DSM Nutritional Products Ltd.的Amphisol® DEA)、十六烷基磷酸钾(例如购自DSM Nutritional Products Ltd.的Amphisol® K)、鲸蜡基硫酸钠、油酸甘油酯磷酸钠、氢化植物甘油酯磷酸及其混合物。其他合适的乳化剂有山梨糖油酸酯、山梨糖倍半油酸酯、山梨糖异硬脂酸酯、山梨糖三油酸酯、蜡基葡萄糖苷、月桂基葡萄糖苷、癸基葡萄糖苷、硬脂酰谷氨酸钠、蔗糖聚硬脂酸酯和水合聚异丁烯。此外,一种或多种合成聚合物可以用作乳化剂。例如,PVP二烯共聚物、丙烯酸酯/C10-30烷基丙烯酸酯交聚物及其混合物。

[0086] 基于美容或皮肤病学组合物的总重量,至少一种O/W乳化剂或Si/W乳化剂以分别为在0.5重量%至10重量%的范围内,特别是在0.5重量%至6重量%的范围内,例如更特别是在重量%0.5至5重量%的范围内,例如最特别是在1重量%至4重量%的范围内的量使用。

[0087] 本发明的美容或皮肤病学组合物中使用的特别合适的O/W乳化剂涵盖:磷酸酯乳化剂,例如有利地为8-10烷基乙基磷酸酯、C9-15烷基磷酸酯、鲸蜡硬脂醇聚醚-2磷酸酯(ceteareth-2phosphate)、鲸蜡硬脂醇聚醚-2磷酸酯(ceteareth-5phosphate)、鲸蜡醇聚醚-8磷酸酯(ceteth-8phosphate)、鲸蜡醇聚醚10磷酸酯(ceteth-10phosphate)、鲸蜡醇磷酸酯、C6-10链烷醇聚醚-4磷酸酯(C6-10pareth-4phosphate)、C12-15链烷醇聚醚-2磷酸酯(C12-15 pareth-2phosphate)、C12-15链烷醇聚醚-3磷酸酯(C12-15 pareth-3phosphate)、鲸蜡硬脂醇聚醚-2磷酸酯DEA盐(DEA-ceteareth-2phosphate)、十六烷基磷酸酯DEA盐(DEA-cetyl phosphate)、油醇聚醚-3磷酸酯DEA盐(DEA-oleth-3phosphate)、十

六烷基磷酸钾、癸烯-4磷酸酯,癸烯-6磷酸酯和三(月桂醇聚醚-4)磷酸酯。

[0088] 待用在本发明美容或皮肤病学组合物的特别合适的O/W乳化剂是十六烷基磷酸钾,例如,以 **Amphisol®** 商购自DSM Nutritional Products Ltd Kaiseraugst。

[0089] 另一类特别适合的O/W乳化剂是源自橄榄油的非离子自乳化体系,例如,已知为(INCI名称)鲸蜡硬脂醇橄榄油酸酯(cetearyl olivate)和山梨坦橄榄油酸酯(sorbitan olivate)(化学成分:橄榄油脂肪酸的山梨糖酯和鲸蜡醇酯),以商品名OLIVEM 1000销售。

[0090] 在一个具体的实施方式中,本发明涉及具有本文给出的所有定义和偏好的呈O/W乳液形式的美容或皮肤病学组合物,所述O/W乳液包含在O/W乳化剂的存在下分散在水相中的油相,其中所述O/W乳化剂是十六烷基磷酸钾。这种O/W乳液中的油相的量优选至少为10重量%,更优选在10重量%至60重量%范围内,最优选在15重量%至50重量%范围内,例如在15重量%至40重量%范围内。

[0091] 本发明的美容或皮肤病学组合物的pH值通常在3至10范围内,优选pH值在4至8的范围内,最优选pH值在4至7.5的范围内。pH值可以根据本领域的标准方法使用合适的酸或合适的碱根据需要容易地调节,所述合适的酸例如柠檬酸,所述合适的碱例如氢氧化钠(例如水溶液)、三乙醇胺(TEA Care)、氨基丁三醇(Tromethamine(Trizma Base))和氨基甲基丙醇(AMP-Ultra PC 2000)。

[0092] 提供以下实施例以进一步说明本发明的效果。这些实施例仅是说明性的,并非旨在以任何方式限制本发明的范围。

## 实施例

[0093] 本实验设计为研究包含阿洛酮糖、甘露糖、果糖和葡萄糖的糖混合物对皮肤和微生物组的保护作用,所述研究通过在金黄色葡萄球菌病原菌定殖后对细胞角蛋白-1进行免疫染色来评估皮肤完整性而进行。

### [0094] 测试物质

[0095] 以下物质被局部施用在3D皮肤组织上:

[0096] • 载体对照(超纯水)

[0097] • 糖预混物(1%,在超纯水中)通过源自植物的葡萄糖的异构化制备;(约25%葡萄糖、15%果糖、2%甘露糖、2.5%阿洛酮糖和50%水)

### [0098] 方法

#### [0099] 1. 3D皮肤的制备

[0100] 将原代成年人真皮成纤维细胞嵌入纤维蛋白基质中以产生真皮等效物(dermal equivalent, DE)。培养DE以使成纤维母细胞重塑基质。将原代人类新生儿角化形成细胞施用于DE表面,并在液体环境下培养48小时。在气液界面处培养3D皮肤,直至形成层状表皮。所有培养物的接种条件均为37°C, 5% (v/v) CO<sub>2</sub>, >95% RH。

#### [0101] 2. 测试过程

[0102] 在整个研究过程中,3D皮肤一直保存在深孔板中。在定殖当天用共生联合体替换维持培养基。

[0103] 2.1. 痤疮丙酸杆菌(*Cutibacterium acnes*) NCTC 737用强化梭状菌琼脂培养基(Reinforced Clostridial Agar Medium)在37°C厌氧培养5天。

[0104] 2.2.表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) NCTC 11047和纹带棒状杆菌 (*Corynebacterium striatum*) NCTC 764分别用Mueller-Hinton琼脂和需氧棒状杆菌琼脂需氧培养18-24小时。

[0105] 2.3.使用接种缓冲液GS25,将来自上述培养物的细菌用于制备初始接种混合物,该初始接种混合物包含约 $1.1 \times 10^6$  cfu mL<sup>-1</sup>的每种细菌 (3xMix Consortium)。

[0106] 2.4.10 $\mu$ L的初始接种量用于以约104cfu cm<sup>-2</sup>的细菌定殖在每个3D皮肤单元上。

[0107] 2.5.3D皮肤在37°C、5% (v/v) CO<sub>2</sub>、>95% RH条件下接种约2小时 (直到3D皮肤表面干燥)。

[0108] 2.6.定殖的3D皮肤单元用10 $\mu$ L的每个测试样品治疗或用载体对照治疗。

[0109] 2.7.3D皮肤在37°C、5% (v/v) CO<sub>2</sub>、>95% RH条件下接种约24小时。

[0110] 2.8.用3xMix定殖3D皮肤的同一天,金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 菌株NCTC 13435在Mueller-Hinton琼脂中在37°C下培养18-24小时。

[0111] 2.9.来自上述金黄色葡萄球菌型菌株NCTC 13435的过夜培养的细菌用于制备在缓冲液GS25中的细菌悬浮液。

[0112] 2.10.之前定殖有 $1 \times 10^4$  cfu/cm<sup>2</sup>的3xMix的3D皮肤被102cfu/cm<sup>-2</sup>的金黄色葡萄球菌侵染。

[0113] 2.11.定殖的3D皮肤在37°C、5% (v/v) CO<sub>2</sub>、>95% RH条件下接种约48小时。

[0114] 用测试样品治疗大约72小时后,将组织固定在10%中性缓冲福尔马林中,进行处理,石蜡包埋并切片。对组织中细胞角蛋白-1的表达进行免疫组化和染色定量 (3个测试样本:未经治疗、载体对照和糖预混物)。

[0115] 结果 (组织学):细胞角蛋白表达与未治疗组相比

| [0116] |                   | 载体对照 | 糖预混物 |
|--------|-------------------|------|------|
|        | 细胞角蛋白-1 表达比较于未治疗组 | 3%   | 71%  |
|        | Delta 相对于载体对照     | -    | +68% |

[0117] 结果表明,与仅用载体对照治疗的样品相比,1%的糖混合物可使痤疮丙酸杆菌、表皮葡萄球菌、纹带棒状杆菌和金黄色葡萄球菌定殖的真皮成纤维细胞中细胞角蛋白-1的组织表达增加68%。