



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111494253 A

(43)申请公布日 2020.08.07

(21)申请号	202010187435.7	A61K 8/66(2006.01)
(22)申请日	2013.12.27	A61K 8/9789(2017.01)
(30)优先权数据		A61K 8/9717(2017.01)
	61/749633 2013.01.07 US	A61K 8/73(2006.01)
		A61K 8/64(2006.01)
(62)分案原申请数据		A61Q 19/00(2006.01)
	201380069685.9 2013.12.27	A61Q 5/00(2006.01)
(71)申请人	ELC 管理有限责任公司	A61Q 3/00(2006.01)
地址	美国纽约州	A61Q 19/08(2006.01)
(72)发明人	N.A.佩尔诺代 D.F.科林斯 D.莱曼 D.B.亚罗什	
(74)专利代理机构	中国专利代理(香港)有限公 司 72001	
代理人	翟建伟 彭昶	
(51)Int.Cl.		
	A61K 8/9728(2017.01)	

权利要求书2页 说明书21页
序列表3页

(54)发明名称

用于改善角蛋白表面的细胞中的选择性分解代谢和活力的方法和组合物

(57)摘要

本发明涉及用于改善角蛋白表面的细胞中的选择性分解代谢和活力的方法和组合物,具体地涉及包含至少一种自体吞噬活化剂和至少一种DNA修复酶的用于处理角蛋白表面以刺激选择性分解代谢且改善细胞活力的组合物和用于通过用所述组合物处理而改善选择性分解代谢和细胞活力的方法。

1. 外用组合物,其包含至少一种细胞自体吞噬活化剂和至少一种DNA修复酶。
2. 权利要求1的组合物,其中所述细胞是角化细胞或成纤维细胞。
3. 权利要求1的组合物,其中自体吞噬活化剂包含酵母提取物。
4. 权利要求1的组合物,其中所述自体吞噬活化剂包含酵母提取物,所述酵母提取物选自来自以下属的那些:石枝藻属 (*Lithothamnium*)、草木樨属植物 (*Melilot*)、柑橘属植物 (*Citrus*)、假丝酵母属 (*Candida*)、*Lens*、荨麻属 (*Urtica*)、杨桃属 (*Carambola*)、苦瓜属 (*Momordica*)、耶氏酵母属 (*Yarrowia*)、白花丹属植物 (*Plumbago*) 或其混合物。
5. 权利要求1的组合物,其中所述自体吞噬活化剂选自嗜钙石枝藻 (*Lithothamnium calcareum*)、黄香草木樨 (*Melilotus officinalis*)、柠檬柑橘 (*Citrus limonum*)、齐藤假丝酵母 (*Candida saitoana*)、*Lens culinaria*、大荨麻 (*Urtica dioica*)、杨桃 (*Averrhoa carambola*)、苦瓜 (*Momordica charantia*)、解脂耶氏酵母 (*Yarrowia lipolytica*)、白花丹 (*Plumbago zeylanica*)。
6. 权利要求1的组合物,其中所述自体吞噬活化剂是以下中的一种或多种的刺激剂:
(a) MAP-LC3; (b) ATG5-12; (c) 蛋白p53; (d) AMPK; 或 (e) DRAM。
7. 权利要求5的组合物,其中所述自体吞噬活化剂是mTOR的抑制剂。
8. 权利要求1的组合物,其中所述DNA修复酶选自碱基切除修复 (BER) 酶、核苷酸切除修复 (NER) 酶、DNA聚合酶、DNA解旋酶、错配修复 (MMR) 酶及其混合物。
9. 权利要求8的组合物,其中所述DNA修复酶选自单独或与卵磷脂和水混合的拟南芥提取物;乳杆菌属发酵物,微球菌属裂解物,浮游生物提取物,双歧杆菌发酵物裂解物;及其混合物。
10. 权利要求5的组合物,其中所述自体吞噬活化剂是来自假丝酵母属的酵母提取物,且所述DNA修复酶包含单独或与卵磷脂和水混合的拟南芥提取物。
11. 权利要求1的组合物,其还包含至少一种蛋白酶体活化剂。
12. 权利要求11的组合物,其中所述蛋白酶体活化剂是藻胶、藻酸盐或水解藻胶。
13. 权利要求1的组合物,其还包含CLOCK或PER1基因活化剂,所述CLOCK或PER1基因活化剂包含:
 - (a) 具有约3至13个氨基酸残基和式 (I) (SEQ ID No. 1) 的肽:
$$R_1-(AA)_n-X_1-S-T-P-X_2-(AA)_p-R_2$$
, 其中
 X_1 代表苏氨酸、丝氨酸,或等于不存在,
 X_2 代表异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸、缬氨酸、丙氨酸、甘氨酸,或等于不存在,
 AA 代表任何氨基酸或其衍生物,并且 n 和 p 是在0 - 4之间的整数,
 R_1 代表游离或由保护基团取代的N末端氨基酸的伯胺官能团,所述保护基团可以选自乙酰基、苯甲酰基、甲苯磺酰基或苄氧羰基,
 R_2 代表可由保护基团取代的C末端氨基酸的羧基官能团的羟基,所述保护基团可以选自 C_1 至 C_{20} 烷基链或 NH_2 、 NH_Y 或 NY_Y 基团,其中 Y 代表 C_1 至 C_4 烷基链,且
其中所述式 (I) 序列可含有氨基酸 X_1 和 X_2 被其它化学等价氨基酸的取代;
 - (b) 具有氨基酸序列Ser-Pro-Leu-Gln- NH_2 的肽;
 - (c) 菊苣酸;和
 - (d) 其混合物。

14. 权利要求13的组合物,其中所述CLOCK或PER1基因活化剂选自:

S -T -P - NH₂

Ser-Thr-Pro-NH₂

(SEQ ID No. 2) Y - V - S -T -P - Y- N- NH₂

Tyr-Val-Ser-Thr-Pro-Tyr-Asn-NH₂

(SEQ ID No. 3) NH₂ -V -S -T -P -E - NH₂

NH₂-Val-Ser-Thr-Pro-Glu-NH₂

(SEQ ID No. 4) NH₂ -L -H -S -T- P - P - NH₂

NH₂-Leu-His-Ser-Thr-Pro-Pro-NH₂

(SEQ ID No. 5) CH₃NH -R -H -S -T -P -E - NH₂

CH₃-NH-Arg-His-Ser-Thr-Pro-Glu-NH₂

(SEQ ID No. 6) CH₃NH - H -S -T -P -E - CH₃NH

CH₃-NH-His-Ser-Thr-Pro-Glu-CH₃-NH₂

及其混合物。

15. 权利要求13的组合物,其中所述CLOCK或PER1基因活化剂选自:

S -T -P - NH₂

Ser-Thr-Pro-NH₂

(SEQ ID No. 4) NH₂ -L -H -S -T- P - P - NH₂

NH₂-Leu-His-Ser-Thr-Pro-Pro-NH₂

及其混合物。

16. 权利要求1的组合物,其还包含选自三肽-32、四肽-26或其混合物的CLOCK或PER1基因活化剂。

17. 用于在需要此类处理的角蛋白表面的细胞中增加细胞活力和选择性分解代谢的方法,其包括向所述表面施用包含至少一种自体吞噬活化剂和至少一种DNA修复酶的组合物。

18. 权利要求17的方法,其中所述细胞活力和选择性自体吞噬活化导致改善的细胞解毒。

19. 权利要求17的方法,其中所述组合物在晚上夜间休息之前施用。

20. 权利要求17的方法,其中所述角蛋白表面是皮肤、毛发或指甲。

用于改善角蛋白表面的细胞中的选择性分解代谢和活力的方法和组合物

[0001] 本申请是申请日为2013年12月27日的中国专利申请201380069685.9“用于改善角蛋白表面的细胞中的选择性分解代谢和活力的方法和组合物”的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

本申请要求2013年1月07日提交的美国临时申请号61/749,633的优先权。

技术领域

[0003] 本发明处于增强皮肤细胞中的选择性分解代谢 (catabolysis) 的用于施用于皮肤的组合物的领域中。

背景技术

[0004] 众所周知,应激和环境侵害因素诸如UV光、污染和香烟烟雾可对皮肤非常有害,并且加速衰老的出现。暴露于应激和环境侵害因素经常引起对细胞DNA、线粒体和细胞蛋白、脂质和组织的损害。细胞内发现的受损细胞物质,例如,细胞质或细胞器碎片可以通过阻止其正常代谢过程对细胞施加毒性作用。

[0005] 健康细胞具有正常的清洁过程,其消除受损的细胞材料和碎片。此类解毒经常通过被称为自体吞噬的吞噬过程发生,其中细胞碎片被吞噬在液泡内,并且用细胞酶诸如溶菌酶降解。自体吞噬和皮肤细胞中自体吞噬活化的机制描述于美国专利公开号2011/0243983 A1,其以其整体通过引用并入本文。存在很大兴趣配制皮肤处理组合物以含有刺激细胞自体吞噬的成分,因为细胞自身清洁和解毒碎片的能力得到改善,所述碎片否则妨碍健康的代谢功能。通过自体吞噬的清洁为细胞功能生成新的能量来源,因为降解产物释放可以由细胞再循环的构建块 (building blocks), 诸如氨基酸。改善的细胞代谢功能进而意指改善的细胞健康和长寿,和对衰老的不期望的副作用 (诸如细纹、皱纹、皮肤斑驳、色素沉着、松弛等) 的更大抗性。

[0006] 已知DNA修复酶以各种方式修复DNA。此类酶通常根据修复的DNA碱基诱变损伤的类型分类。

[0007] 已经发现,DNA修复酶和自体吞噬活化剂的组合最意料之外地将有利地影响正常细胞清洁过程,促进细胞的健康和长寿,且最大限度地减少皮肤上的环境、UV光、污染和其它环境损害的不利影响。

[0008] 因此,感兴趣的是,通过用刺激自然细胞修复过程的成分处理它们通过,例如,消除细胞碎片和毒素,最大限度地增加细胞健康和细胞 (特别是皮肤细胞诸如角化细胞或成纤维细胞) 的长寿,并且另外,通过确保解毒机制的最大数量是可操作的而最大限度地增加此类细胞解毒的有效性。还感兴趣的是,刺激解毒过程,其中细胞碎片和毒素的降解导致产生可以被细胞再循环的氨基酸或其它生物分子。

[0009] 因此,有必要通过刺激细胞中的选择性分解代谢而最大限度地增加细胞的健康和长寿,使得去除细胞碎片和毒素且可以再循环此类降解的副产物。更优选地,选择性分解代

谢是由于增强自体吞噬活性和促进使用DNA修复酶的DNA修复。

[0010] 已经发现,含有至少一种自体吞噬活化剂和至少一种DNA修复酶的组合物用于选择性细胞分解代谢,即,通过将废产物降解为在正常代谢功能中可由细胞再循环和使用的分子而清洁细胞的毒性废产物。

发明内容

[0011] 本发明涉及用于处理角蛋白表面以刺激选择性分解代谢的组合物,其包含至少一种自体吞噬活化剂和至少一种DNA修复酶。

[0012] 本发明进一步涉及通过将包含至少一种自体吞噬活化剂和至少一种DNA修复酶的组合物施用于角蛋白表面而刺激此类表面的细胞中的选择性分解代谢的方法。

具体实施方式

[0013] I. 定义

本文提及的所有百分率是重量百分率,除非另有说明。

[0014] 本文提及的所有文件都以其整体通过引用并入。

[0015] “自体吞噬”意指细胞通过在碎片周围形成膜、将其与细胞的剩余部分分离、且将形成的液泡与细胞溶酶体接合而自身清洁毒素和碎片的过程,所述细胞溶酶体是含有酸性水解酶的细胞器,所述酸性水解酶降解液泡中发现的细胞碎片和废物。

[0016] “自体吞噬活化剂”意指刺激正常细胞自体吞噬过程的成分。

[0017] “CLOCK基因活化剂”意指活化角化细胞中存在的一种或多种CLOCK基因的成分。

[0018] 术语“DNA修复酶”意指可操作修复DNA碱基诱变损伤的酶。此类酶经常通过其修复的DNA损伤的类型分类,例如,BER(碱基切除修复)酶、核苷酸切除修复(NER)酶;错配修复(MMR)酶;DNA解旋酶;DNA聚合酶等。例如,突变诸如8-氧代-7,8-二氢-2'-脱氧鸟苷可以通过OGG1(8-氧代鸟嘌呤糖基化酶)修复;可以通过(核苷酸切除修复(NER)光解酶)修复的T-T二聚体;6-4光产物(其可以通过NER修复);和O6-甲基鸟嘌呤(其可以通过O6-烷基鸟嘌呤转移酶(AGT)修复)。

[0019] 术语“角蛋白表面”意指皮肤、毛发和指甲。

[0020] “PER1基因活化剂”意指活化角化细胞中发现的一种或多种PER1基因的成分。

[0021] “蛋白酶体”意指通常位于细胞的细胞核或细胞质中的蛋白复合物,其通过蛋白水解成较小亚单位、所述较小亚单位然后可以进一步消化成单个氨基酸而可操作降解受损细胞蛋白。这些再循环氨基酸可以在新蛋白的合成中由细胞使用。

[0022] “蛋白酶体活化剂”意指刺激角蛋白表面的细胞(诸如角化细胞、成纤维细胞等)中的蛋白酶体的活性的活性成分。

[0023] “再循环”意指,关于细胞碎片和毒素的降解,该碎片和毒素可被降解成分子,诸如蛋白、脂质、氨基酸或由细胞在其正常健康代谢过程中可用的其它生物材料。

[0024] “修复”意指,关于皮肤细胞,细胞的受损部分诸如DNA、线粒体、蛋白、脂质或其它细胞材料得到减少或消除。

[0025] “选择性分解代谢”意指,关于角蛋白表面的细胞,该细胞能够选择性自身清洁碎片、废物和毒素,而不损害健康的细胞成分,且优选通过机制诸如活化细胞的自体吞噬或活

化细胞的蛋白酶体过程中的一者或两者而实现。

[0026] II. 自体吞噬活化剂

本发明的组合物含有至少一种成分,所述成分可操作活化正常细胞的自体吞噬过程。所述自体吞噬活化剂以范围为约0.00001%-20%、优选0.0001%-15%、更优选约0.001%-10%的量存在。通常,细胞的自体吞噬过程包含四个一般步骤。步骤1是液泡形成的起始;步骤2,初始液泡或自体吞噬体(其隔离待降解的细胞质材料)的形成。步骤3是自体吞噬体成熟为降解的液泡。步骤4是隔离材料的实际降解。

[0027] 具有自体吞噬活化活性的成分可以通过其刺激或抑制各种细胞代谢途径的能力来鉴定。例如,刺激MAP-LC3、ATG5-12、蛋白p53、AMPK或DRAM的表的成分合适的自体吞噬活化剂。抑制mTOR的表的成分也是合适的自体吞噬活化剂。

[0028] 基因MAP-LC3编码微管相关蛋白1轻链3,即起始自体吞噬体的形成的蛋白。ATG5-12还刺激自体吞噬体的形成。mTOR,也被称为雷帕霉素的哺乳动物目标,也被称为雷帕霉素或FK506结合蛋白12-雷帕霉素相关蛋白1(FRAP1)的机械目标。FRAP1由FRAP基因编码。抑制mTOR的表且参与自体吞噬体生成的任何成分将具有自体吞噬活化特性。也适合作为自体吞噬活化剂的是刺激角化细胞中的蛋白p53、AMPK和/或DRAM(损害补救自体吞噬调节蛋白)的表的成分。蛋白p53,也被称为肿瘤抑制蛋白,由p53基因编码。AMPK意指AMP活化蛋白激酶和DRAM,损害相关的自体吞噬调节剂。两者都已知刺激角化细胞中的自体吞噬活化。

[0029] 因此,对所述基因具有上述作用的任何成分可以是合适的自体吞噬活化剂。在自体吞噬过程期间,细胞碎片诸如氧化蛋白和过氧化脂质被降解。此类细胞碎片经常影响正常的代谢功能。筛选成分以通过上述刺激或抑制细胞、优选角化细胞、基因和/或蛋白的能力测定效力可以根据如美国专利公开号2011/0243983或本领域中已知的其它方法记载的方法来进行。

[0030] 例如,用于鉴定可以是自体吞噬活化剂的成分的一种通用方法是通过首先在培养细胞诸如角化细胞中诱导营养应激。例如,细胞首先在具有生长因子的完全培养基中培养,持续约24小时。然后去除培养基,并且用非营养培养基(例如,不含有生长因子的培养基)替换。细胞在营养应激状态中培养约30分钟至约25小时。然后,去除非营养培养基,并且用完全培养基替换以促进细胞回收率。此后,通过在那些细胞中测量MAP-LC3;ATGS-12;磷酸化的mTOR;磷酸化的p53;DRAM;或磷酸化的AMPK中的一种或多种的表评价细胞的自体吞噬活性。此类表达的测量可以通过免疫荧光测量发生。此外,该表达可以通过与表达的基因相关的磷酸化蛋白的Western印迹分析来验证。

[0031] 已知对上面提及的基因施加刺激或抑制作用(其进而刺激自体吞噬)的成分的实例是酵母提取物,所述酵母提取物包括但不限于来自诸如以下的那些:石枝藻属(*Lithothamnium*)、草木樨属植物(*Melilot*)、柑橘属植物(*Citrus*)、假丝酵母属(*Candida*)、*Lens*、荨麻属(*Urtica*)、杨桃属(*Carambola*)、苦瓜属(*Momordica*)、耶氏酵母属(*Yarrowia*)、白花丹属植物(*Plumbago*)等。进一步的具体实例包括嗜钙石枝藻(*Lithothamnium calcareum*)、黄香草木樨(*Melilotus officinalis*)、柠檬柑橘(*Citrus limonum*)、齐藤假丝酵母(*Candida saitoana*)、*Lens culinaria*、大荨麻(*Urtica dioica*)、杨桃(*Averrhoa carambola*)、苦瓜(*Momordica charantia*)、解脂耶氏酵母(*Yarrowia lipolytica*)、白花丹(*Plumbago zeylanica*)等。

[0032] 还合适的是成分诸如盐酸胺碘酮, GF 109203X, 其也被称为(3-(N-[二甲基氨基]丙基-3-吡啶基)-4-(3-吡啶基)马来酰亚胺 3-[1-[3-(二甲基氨基)丙基]1H-吡啶-3-基]-4-(1H-吡啶-3-基)1H-吡咯-2,5-二酮二吡啶基马来酰亚胺 I; N-己酰基-D-鞘氨醇; 氯硝柳胺; 来自吸水链霉菌 (*Streptomyces hygroscopicus*) 的雷帕霉素; 咖马林 (Rottlerin), 其也被称为(1-[6-[(3-乙酰基-2,4,6-三羟基-5-甲基苯基)甲基]-5,7-二羟基-2,2-二甲基-2H-1-苯并吡喃-8-基]-3-苯基-2-丙烯-1-酮, Mallotoxin); STF-62247, 也被称为5-吡啶-4-基-噻唑-2-基-m-甲苯基-胺; 他莫昔芬 (Tamoxifen); 替西罗莫司 (Temsirrolimus), 其也被称为42-[3-羟基-2-甲基丙酸酯, CCI-779, 雷帕霉素; ATG1自体吞噬相关1同源物; ATG1, 丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶ULK1, UNC-51-样激酶; 或Z36, 其也被称为((Z)-5-氟-1-(3'-二甲基氨基)丙基-3-[(5'-甲氧基吡啶-3-亚基)甲基]-吡啶啉-2-酮; 或1-[3-(二甲基氨基)丙基]-5-氟-1,3-二氢-3-[(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)亚甲基]-2H-吡啶啉-2-酮); 蟾蜍灵 (Bufalin), 也被称为3 β ,14-二羟基-5 β ,20(22)-蟾蜍二烯羧酸内酯 (bufadienolide), 5 β ,20(22)-蟾蜍二烯羧酸内酯-3 β ,14-二醇。此类成分可购自Sigma-Aldrich化学公司。

[0033] III. DNA修复酶

所述组合物含有一种或多种DNA修复酶。建议的范围为约0.00001%至约35%, 优选约0.00005%至约30%, 更优选约0.0001%至约25%的一种或多种DNA修复酶。

[0034] 如美国专利号5,077,211; 5,190,762; 5,272,079; 和 5,296,231 (其中所有在此以其整体通过引用并入) 中公开的DNA修复酶适合于在本发明的组合物和方法中使用。此类DNA修复酶的一个实例可以在商品名Roxisomes[®] 下购自AGI/Dermatics, 并且具有INCI名称拟南芥 (*Arabidopsis Thaliana*) 提取物。它可以单独或与卵磷脂和水混合存在。这种DNA修复酶已知在修复8-氧代-鸟嘌呤碱基损伤中是有效的。

[0035] 可以使用的另一类DNA修复酶是已知在修复O⁶-甲基鸟嘌呤碱基损伤中有效的酶。它由AGI/Dermatics在商品名Adasomes[®] 下销售, 并且具有INCI名称乳杆菌属 (*Lactobacillus*) 发酵物, 其可以自身或与卵磷脂和水混合添加至本发明的组合物。

[0036] 可以使用的另一类DNA修复酶是已知在修复T-T二聚体中有效的酶。该酶存在于生物学或植物材料的混合物中。此类成分的实例由AGI/Dermatics在商品名Ultrasomes[®] 或 Photosomes[®] 下销售。Ultrasomes[®] 包含微球菌属 (*Micrococcus*) 裂解物 (微球菌属的各个种的控制裂解的最终产物)、卵磷脂和水的混合物。Photosomes[®] 包含浮游生物提取物 (其为海洋生物物质的提取物, 所述海洋生物物质包括下述生物体中的一种或多种: 海洋浮游生物、绿色微藻、硅藻、绿蓝和固氮海藻)、水和卵磷脂的混合物。

[0037] 另一类DNA修复酶可以是各种灭活的细菌裂解物的组分, 所述细菌裂解物诸如如双歧杆菌 (*Bifida*) 裂解物或双歧杆菌发酵物裂解物, 后者是来自双歧杆菌细菌的裂解物, 其含有代谢产物和细胞质级分 (当双歧杆菌细菌进行培养、灭活且随后分解时)。这种材料具有INCI名称双歧杆菌发酵物裂解物。

[0038] 其它合适的DNA修复酶包括内切核酸酶V, 其可以通过噬菌体T4的denV基因产生。还合适的是T4内切核酸酶; O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶; 光解酶诸如尿嘧啶和次黄嘌呤-DNA糖基化酶; 脱嘧啶/脱嘌呤内切核酸酶; DNA外切核酸酶、损伤碱基糖基化酶 (例如3-甲基腺嘌呤-DNA糖基化酶); 单独或在复合物中的校正内切核酸酶 (例如大肠杆菌 (*E. coli*) uvrA/uvrB/uvrC内切核酸酶复合物); APEX核酸酶, 这是通常称为“APE”的多功能DNA

修复酶；二氢叶酸还原酶；末端转移酶；拓扑异构酶； O^6 苄基鸟嘌呤；DNA糖基化酶。

[0039] 其它类型的合适DNA修复酶可以通过促进的修复类型进行分类，并且包括BER（碱基切除修复）或BER因子酶诸如尿嘧啶-DNA糖基化酶（UNG）；单链选择性单功能尿嘧啶DNA糖基化酶（SMUG1）；3,N(4)-亚乙烯基胞嘧啶糖基化酶（MBD4）；胸腺嘧啶DNA-糖基化酶（TDG）；A/G-特异性腺嘌呤DNA糖基化酶（MUTYH）；8-氧鸟嘌呤DNA糖基化酶（OGG1）；内切核酸酶III-样（NTHL1）；3-甲基腺嘌呤DNA糖苷酶（MPG）；DNA糖基化酶/AP裂解酶（NEIL1或2）；AP内切核酸酶（APEX 1和2）、DNA连接酶（LIG3）、连接酶辅助因子（XRCC1）；DNA 5'-激酶/3'-磷酸酶（PNKP）；ADP-核糖基转移酶（PARP1或2）。

[0040] 另一个类别的DNA修复酶包括据信直接逆转损伤的那些，诸如 O^6 -MeG烷基转移酶（MGMT）；1-meA双加氧酶（ALKBH2或ALKBH3）。

[0041] 可操作地修复DNA/蛋白交联的又一个类别的酶包括Tyr-DNA磷酸二酯酶（TDP1）。

[0042] 还合适的是MMR（错配切除修复）DNA修复酶，诸如MutS蛋白同系物（MSH2）；错配修复蛋白（MSH3）；mutS同系物4（MSH4）；MutS同系物5（MSH5）；或G/T错配结合蛋白（MSH6）；DNA错配修复蛋白（PMS1、PMS2、MLH1、MLH3）；减数分裂后分离增加的2-样蛋白（PMS2L3）；或减数分裂后分离增加的2-样4假基因（PMS2L4）。

[0043] 还合适的DNA修复酶是称为核苷酸切除修复（NER）酶的那些，且包括那些诸如着色性干皮病C组-互补蛋白（XPC）；RAD23（酿酒酵母（*S. cerevisiae*）同系物（RAD23B）；钙牵蛋白同种型（CETN2）；RFA蛋白1、2或3（RPA1、2或3）；3'至5' DNA解旋酶（ERCC3）；5'至3' DNA解旋酶（ERCC2）；基础转录因子（GTF2H1、GTF2H2、GTF2H3、GTF2H4、GTF2H5）；CDK活化激酶（CDK7、CCNH）；细胞周期蛋白G1相互作用蛋白（MNAT1）；DNA切除修复蛋白ERCC-51；切除修复交叉互补1（ERCC1）；DNA连接酶1（LIG1）；ATP-依赖性解旋酶（ERCC6）；等。

[0044] 还合适的可以是在促进同源重组的类别中的DNA修复酶，并且包括但不限于DNA修复蛋白RAD51同系物（RAD51、RAD51L1、RAD51B等）；DNA修复蛋白XRCC2；DNA修复蛋白XRCC3；DNA修复蛋白RAD52；ATP酶（RAD50）；3'外切核酸酶（MRE11A）；等。

[0045] 作为DNA聚合酶的DNA修复酶也是合适的，并且包括DNA聚合酶 β 亚单位（POLB）；DNA聚合酶 γ （POLG）；DNA聚合酶亚单位 δ （POLD1）；DNA聚合酶II亚单位A（POLE）；DNA聚合酶 δ 辅助蛋白（PCNA）；DNA聚合酶 ζ （POLZ）；MAD2同系物（REV7）；DNA聚合酶 η （POLH）；DNA聚合酶 κ （POLK）；等。

[0046] 通常称为“编辑和加工核酸酶”的各种类型的DNA修复酶包括3'-核酸酶；3'-外切核酸酶；5'-外切核酸酶；内切核酸酶；等。

[0047] DNA修复酶的其它实例包括DNA解旋酶，包括诸如ATP DNA解旋酶等。

[0048] DNA修复酶可以作为植物提取物、细菌裂解物、生物学材料等的组分存在。例如，植物提取物可以含有DNA修复酶。

[0049] 本发明的组合物可含有一种或多种DNA修复酶。

[0050] IV. 其它成分

A. 蛋白酶体活化剂

所述组合物可以含有范围为约0.0001%-65%、优选约0.0005%-50%、更优选约0.001%-40%的量的一种或多种蛋白酶体活化剂。

[0051] 合适的蛋白酶体活化剂是刺激角蛋白表面的细胞中的蛋白酶体活性的任何化合物、分子或活性成分。

[0052] 合适的蛋白酶体活化剂的实例包括,但不限于,藻胶、藻酸盐、水解藻胶、糖蜜提取物、栓菌属提取物,包括来自变色栓菌(*Trametes versicolor*)的提取物,油橄榄hydroxol (olea hydroxol)。

[0053] 本发明的组合物可以是乳液、水溶液或分散体、凝胶或无水组合物的形式。如果是乳液的形式,则其可以是油包水或水包油乳液。如果是乳液的形式,则组合物可以含有约1%-99%、优选约5%-90%、更优选约10%-85%的水,和约1%-99%、优选约5%-90%、更优选约5%-75%的油。如果是水性悬液或分散体的形式,则组合物通常可以含有约1%-99.9%、优选约5%-95%、更优选约10%-90%的水,其余成分是活性成分或其它配方成分。

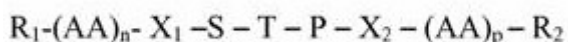
[0054] 所述组合物可以另外含有其它成分,包括但不限于本文记载的那些。

[0055] B. CLOCK、PER1基因活化剂

本发明的组合物可以含有CLOCK或PER1细胞的基因活化剂。建议的范围是约0.000001%-约40%,优选约0.000005%-35%,更优选约0.00001%-25%。合适的CLOCK或PER1活化剂可以以植物提取物、多肽、肽、氨基酸等的形式存在。

[0056] 1. 肽CLOCK或PER1基因活化剂

特别优选的CLOCK和/或PER1基因活化剂包含式(I)的肽:



其中 $(AA)_n-X_1-S-T-P-X_2-(AA)_p$ 是 (SEQ ID No. 1) 且:

X_1 代表苏氨酸、丝氨酸,或等于不存在,

X_2 代表异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸、缬氨酸、丙氨酸、甘氨酸,或等于不存在,

AA代表任何氨基酸或其衍生物,并且n和p是0 - 4之间的整数,

R_1 代表游离或由保护基团取代的N末端氨基酸的伯胺官能团,所述保护基团可以选自乙酰基、苯甲酰基、甲苯磺酰基或苄氧羰基,

R_2 代表由保护基团取代的C末端氨基酸的羧基官能团的羟基,所述保护基团可以选自 C_{12} 至 C_{20} 烷基链或 NH_2 、 NH_Y 或 NY_Y 基团,其中Y代表 C_1 至 C_4 烷基链,

其中通式(I)的序列包含约3 - 13个氨基酸残基,

所述通式(I)的序列可能含有氨基酸 X_1 和 X_2 由其它化学等价氨基酸的取代;

其中所述氨基酸是:

丙氨酸(A)

精氨酸(R)

天冬酰胺(N)

天冬氨酸(D)

半胱氨酸(C)

谷氨酸(E)

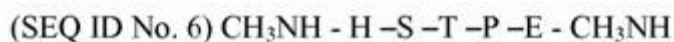
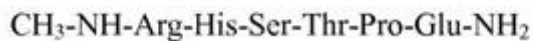
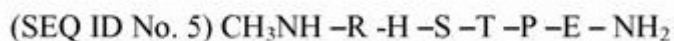
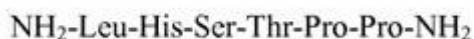
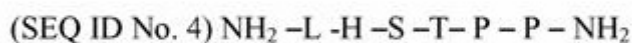
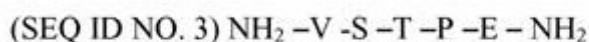
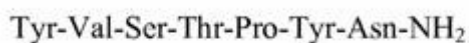
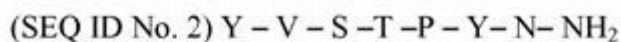
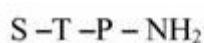
谷氨酰胺(Q)

甘氨酸(G)

组氨酸(H)

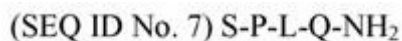
异亮氨酸(I)
亮氨酸(L)
赖氨酸(K)
甲硫氨酸(M)
苯丙氨酸(F)
脯氨酸(P)
丝氨酸(S)
苏氨酸(T)
色氨酸(W)
酪氨酸(Y)
缬氨酸(V)。

[0057] 更优选的是上式的肽,如下:



更优选的是S-T-P-NH₂肽SEQ ID No. 4或其混合物。

[0058] 最优选的是在商品名Chronolux®下具有INCI名称三肽-32或在商品名Chronogen®下具有INCI名称四肽-26的由ISP-Vinscience制造的肽,其具有以下氨基酸序列:



[0059] 2. 植物提取物

还合适作为CLOCK或PER1基因活化剂的是菊苣酸或其异构体或衍生物。菊苣酸可以是合成或天然衍生的。合成菊苣酸可从许多商业制造商(包括Sigma Aldrich)购得。菊苣酸也可从已知含有菊苣酸的植物来源(诸如紫锥花属(*Echinacea*)、菊苣属(*Cichorium*)、蒲公英属(*Taraxacum*)、罗勒属(*Ocimum*)、蜜蜂花属(*Melissa*))或从藻类或海草提取。更具体地,植物提取物,诸如紫花紫锥菊(*Echinacea purpurea*)、菊苣(*Cichorium intybus*)、西洋蒲公英(*Taraxacum officinale*)、罗勒(*Ocimum basilicum*)或蜜蜂花(*Melissa officinalis*)。术语“菊苣酸”当在本文中使用时还包括其可操作地增加皮肤细胞中的PER1基因表达的任何异构体。

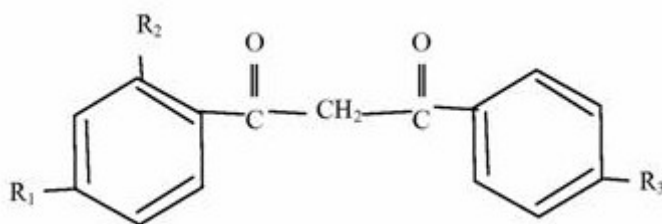
[0060] 具体实例包括由Symrise以商品名Symfinity™ 1298销售的来自紫花紫锥菊的植物提取物,其是在提取工艺期间经标准化以含有总提取物组合物的约3重量%的菊苣酸的紫花紫锥菊的提取物。来自不同来源的紫锥花属提取物的菊苣酸含量将有所变化,且因此将在诱导PER1基因表达方面获得可变的的结果。例如,我们已观察到通常在紫锥花属的提取物中发现的另一组分、具体地咖啡酸不增加皮肤细胞中的PER1基因表达。而且,紫锥花属的每个种在酚醛酸和菊苣酸的含量方面将不同。紫花紫锥菊根的乙醇提取物将提供比狭叶紫锥菊(*Echinacea angustifolia*)或淡紫紫锥菊(*Echinacea pallida*)的乙醇提取物更多的菊苣酸。任何提取物中的活性成分的含量还极大地取决于提取方法。例如,已知在许多情况中,提取工艺期间的酶促褐变将减少所得提取物的酚醛酸含量。

[0061] C. 防晒剂

在本发明的组合物中包括一种或多种防晒剂也是期望的。此类防晒剂包括微粒形式的化学UVA或UVB防晒剂或物理防晒剂。在含有美白活性成分的组合物中包括防晒剂将在白天小时期间向皮肤提供额外的保护,并且促进美白活性成分在皮肤上的有效性。如果存在,该防晒剂可在约0.1%至50%范围内,优选约0.5%至40%,更优选约1%至35%。

[0062] 1. UVA化学防晒剂

如果需要,所述组合物可包含一种或多种UVA防晒剂。术语“UVA防晒剂”意指阻断波长在约320至400nm范围内的UV照射的化学化合物。优选的UVA防晒剂是下式的二苯甲酰基甲烷化合物:



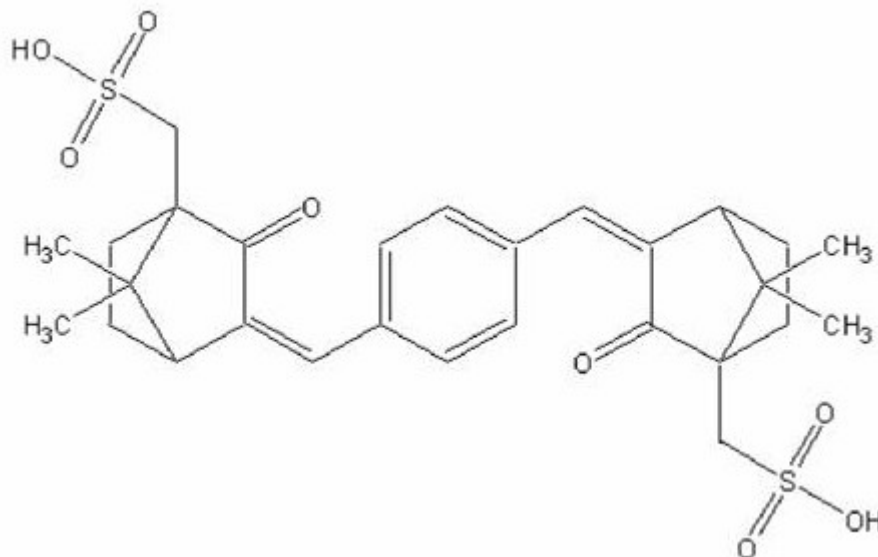
其中R₁是H、OR和NRR,其中每个R独立地是H、C₁₋₂₀直链或支链烷基;R₂是H或OH;并且R₃是H、C₁₋₂₀直链或支链烷基。

[0063] 优选的是其中R₁是OR,其中R是C₁₋₂₀直链或支链烷基,优选甲基;R₂是H;并且R₃是C₁₋₂₀直链或支链烷基,更优选地,丁基。

[0064] 该通式的合适的UVA防晒化合物的实例包括4-甲基二苯甲酰基甲烷、2-甲基二苯甲酰基甲烷、4-异丙基二苯甲酰基甲烷、4-叔丁基二苯甲酰基甲烷、2,4-二甲基二苯甲酰基

甲烷、2,5-二甲基二苯甲酰基甲烷、4,4'-二异丙基苯甲酰基甲烷、4-叔丁基-4'-甲氧基二苯甲酰基甲烷、4,4'-二异丙基苯甲酰基甲烷、2-甲基-5-异丙基-4'-甲氧基二苯甲酰基甲烷、2-甲基-5-叔丁基-4'-甲氧基二苯甲酰基甲烷、等。特别优选的是4-叔丁基-4'-甲氧基二苯甲酰基甲烷,也被称为阿伏苯宗。阿伏苯宗以商品名Parsol® 1789商购自Givaudan-Roure,和以商品名Eusolex® 9020商购自Merck & Co.。

[0065] 其它类型的UVA防晒剂包括二樟脑磺酸衍生物,诸如依茨舒(ecamsule),以商品名Mexoryl® 销售的防晒剂,其是具有下式的对苯二亚甲基二樟脑磺酸:

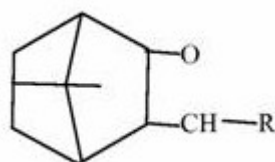


所述组合物可含有以组合物的重量计约0.001%-20%、优选0.005%-5%,更优选约0.005%-3%的UVA防晒剂。在本发明的优选实施方案中,UVA防晒剂是阿伏苯宗,并且其以总组合物的重量计不超过约3%存在。

[0066] 2. UVB化学防晒剂

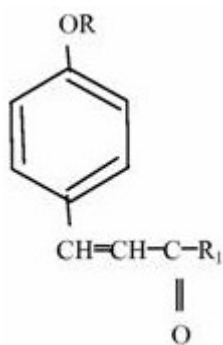
术语“UVB防晒剂”意指阻断波长在约290至320nm范围内的UV照射的化合物。存在多种UVB化学防晒剂,包括如美国专利号3,215,724中所述的 α -氰基- β,β -二苯基丙烯酸酯,所述专利在此以其整体通过并入。 α -氰基- β,β -二苯基丙烯酸酯的一个具体实例是奥克利宁(Octocrylene),其是2-氰基-3,3-二苯基丙烯酸2-乙基己基酯。在某些情况下,所述组合物可含有以总组合物的重量计不超过约10%的奥克利宁。合适的量在以重量计约0.001%-10%范围内。奥克利宁可以商品名Uvinul® N-539购自BASF。

[0067] 其它合适的防晒剂包括如美国专利号3,781,417中所述的亚苄基樟脑衍生物,所述专利在此以其整体通过并入。此类亚苄基樟脑衍生物具有通式:



其中R是对-甲苯基或苯乙烯基,优选苯乙烯基。特别优选的是4-甲基亚苄基樟脑,其是脂溶性UVB防晒化合物,以商品名Eusolex 6300由Merck销售。

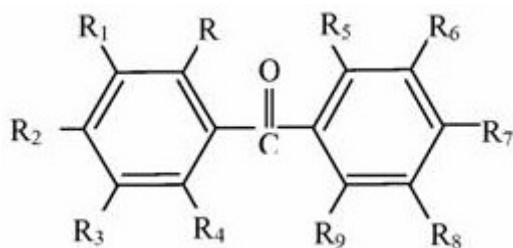
[0068] 同样合适的是具有以下通式的肉桂酸酯衍生物:



其中R和R₁各自独立地是C₁₋₂₀直链或支链烷基。优选的是其中R是甲基并且R₁是支链C₁₋₁₀,优选C₈烷基。优选的化合物是甲氧基肉桂酸乙基己基酯,也称为Octoxinate或甲氧基肉桂酸辛酯。该化合物可以商品名Parsol® MCX购自Givaudan Corporation,或以商品名Uvinul® MC 80购自BASF。

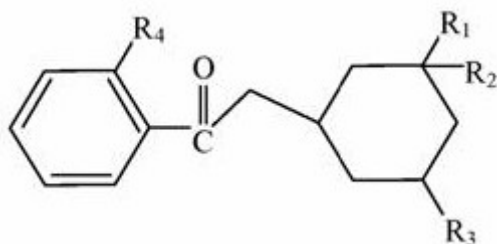
[0069] 同样合适的是此类甲氧基肉桂酸酯的单、二和三乙醇胺衍生物,包括二乙醇胺甲氧基肉桂酸酯。西诺沙酯(Cinoxate),上述化合物的芳香醚衍生物也是可接受的。如果存在,西诺沙酯应以总组合物的重量计不超过约3%存在。

[0070] 同样适合作为UVB遮蔽剂的是各种具有以下通式的二苯甲酮衍生物:



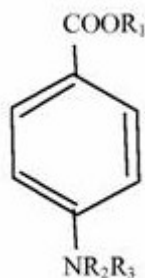
其中R至R₉各自独立地为H、OH、NaO₃S、SO₃H、SO₃Na、Cl、R'、OR',其中R'是C₁₋₂₀直链或支链烷基。此类化合物的实例包括二苯甲酮1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11和12。特别优选的是其中二苯甲酮衍生物是二苯甲酮3(也称为氧苯酮)、二苯甲酮4(也称为硫异苯酮)、二苯甲酮5(硫异苯酮钠),等。最优选的是二苯甲酮3。

[0071] 同样合适的是某些具有以下通式的水杨酸薄荷酯衍生物:



其中R₁、R₂、R₃和R₄各自独立地为H、OH、NH₂或C₁₋₂₀直链或支链烷基。特别优选的是其中R₁、R₂和R₃是甲基并且R₄是羟基或NH₂,具有名称水杨酸高薄荷酯(homomenthyl salicylate)(也称为胡莫柳酯)或邻氨基苯甲酸薄荷酯的化合物。胡莫柳酯可以商品名Eusolex® HMS商购自Merck,并且邻氨基苯甲酸薄荷酯可以商品名Heliopan®商购自Haarmann & Reimer。如果存在,胡莫柳酯应以总组合物的重量计不超过约15%存在。

[0072] 各种氨基苯甲酸衍生物是合适的UVB吸收剂,包括具有以下通式的那些:



其中 R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地为H、可被一个或多个羟基基团取代的 C_{1-20} 直链或支链烷基。特别优选的是其中 R_1 是H或 C_{1-8} 直链或支链烷基，并且 R_2 和 R_3 是H、或 C_{1-8} 直链或支链烷基。特别优选的是PABA、乙基己基二甲基PABA (Padimate 0)、乙基二羟基丙基PABA，等。如果存在，Padimate 0应以总组合物的重量计不超过约8%存在。

[0073] 水杨酸酯衍生物也是可接受的UVB吸收剂。此类化合物具有通式：其中R为直链或支链烷基，包括由单乙醇胺、二乙醇胺或三乙醇胺形成的上述化合物的衍生物。特别优选的是水杨酸辛酯、TEA-水杨酸酯、DEA-水杨酸酯、及其混合物。

[0074] 通常，以总组合物重量计，存在的UVB化学防晒剂的量可在约0.001%-45%范围内，优选0.005%-40%，更优选约0.01%-35%。

[0075] 如果需要，本发明的组合物可配制成具有某些SPF (防晒因子) 值，其在约1-50的范围内，优选约2-45，最优选约5-30。SPF值的计算是本领域众所周知的。

[0076] D. 表面活性剂

可期望所述组合物含有一种或多种表面活性剂，尤其是如果呈乳液形式。然而，如果所述组合物还是溶液、悬浮液或无水的，则可使用此类表面活性剂，并且将帮助分散具有极性的成分，例如色素。此类表面活性剂可以是基于硅氧烷或有机的。表面活性剂还将帮助油包水或水包油形式的稳定的乳液的形成。如果存在，则该表面活性剂以总组合物的重量计可在约0.001至30%范围内，优选约0.005至25%，更优选约0.1至20%。

[0077] 1. 有机非离子型表面活性剂

所述组合物可包含一种或多种非离子型有机表面活性剂。合适的非离子型表面活性剂包括通过醇与亚烷基氧化物 (通常是环氧乙烷或环氧丙烷) 的反应形成的烷氧基化的醇，或醚。合适的醇包括一元、二元或多元短链 (C_{1-6}) 醇；芳香族或脂肪族饱和或不饱和脂肪 (C_{12-40}) 醇、或胆固醇；等。

[0078] 在一个实施方案中，所述醇是胆固醇或可具有6至40、优选地约10至30、更优选地约12至22个碳原子的芳香族或脂肪族饱和或不饱和脂肪醇。实例包括油醇、鲸蜡硬脂醇、鲸蜡醇、硬脂醇、异硬脂醇、山嵛醇等。此类成分的实例包括油醇聚醚 (Oleth) 2-100；硬脂醇聚醚 (Steareth) 2-100；山嵛醇聚醚 (Beheneth) 5-30；鲸蜡硬脂醇聚醚 (Ceteareth) 2-100；鲸蜡醇聚醚 (Ceteth) 2-100；胆固醇聚醚 (Choleth) 2-100，其中数范围意指重复环氧乙烷单元的数量，例如鲸蜡醇聚醚2-100意指其中重复环氧乙烷单元的数量在2至100范围内的鲸蜡醇聚醚。烷氧基化醇的衍生物也是合适的，诸如其磷酸酯。

[0079] 一些优选的有机非离子型表面活性剂包括油醇聚醚-3、油醇聚醚-5、油醇聚醚-3磷酸酯、胆固醇聚醚-24；鲸蜡醇聚醚-24等。

[0080] 还合适的是与一元、二元或多元短链醇 (例如具有约1至6个碳原子的那些) 形成的

烷氧基化醇。实例包括葡萄糖、甘油或其烷基化衍生物。实例包括甘油聚醚(glycereth) 2-100; 葡糖聚醚(gluceth) 2-100; 甲基葡糖聚醚2-100等。最优选的是甲基葡糖聚醚-20; 甘油聚醚-26等。

[0081] 其它类型的烷氧基化醇是合适的表面活性剂, 包括具有不同数量的重复EO基团的环氧乙烷聚合物, 通常称为PEG12至200。更优选的是PEG-75, 其可以商品名Carbowax PEG-3350购自Dow Chemical。

[0082] 其它合适的非离子型表面活性剂包括烷氧基化山梨聚糖和烷氧基化山梨聚糖衍生物。例如, 山梨聚糖的烷氧基化、特别是乙氧基化提供聚烷氧基化山梨聚糖衍生物。聚烷氧基化山梨聚糖的酯化提供山梨聚糖酯, 诸如聚山梨醇酯。例如, 所述聚烷氧基化山梨聚糖可被C6-30、优选C12-22脂肪酸酯化。此类成分的实例包括聚山梨醇酯20-85、山梨聚糖油酸酯、山梨聚糖倍半油酸酯、山梨聚糖棕榈酸酯、山梨聚糖倍半异硬脂酸酯、山梨聚糖硬脂酸酯, 等。

[0083] 2. 硅氧烷或甲硅烷表面活性剂

还合适的是各种类型的基于硅氧烷或甲硅烷的表面活性剂。实例包括被环氧乙烷或环氧丙烷基团取代的有机硅氧烷, 诸如作为被聚乙二醇取代的聚二甲基硅氧烷的PEG聚二甲基硅氧烷, 包括具有INCI名称PEG-1聚二甲基硅氧烷; PEG-4聚二甲基硅氧烷; PEG-8二甲聚硅氧烷; PEG-12聚二甲基硅氧烷; PEG-20聚二甲基硅氧烷; 等的那些。

[0084] 还合适的是被乙氧基或丙氧基或二者取代的甲硅烷, 诸如各种类型的PEG甲基醚甲硅烷, 诸如双(bis)-PEG-18甲基醚二甲基甲硅烷; 等。

[0085] 基于硅氧烷的表面活性剂的其它实例包括具有通用名聚二甲基硅氧烷共聚醇; 鲸蜡基聚二甲基硅氧烷共聚醇; 等的那些。

[0086] F. 植物提取物

可期望将一种或多种额外植物提取物掺入组合物中。如果存在, 则建议的范围为约0.0001%至20%、优选地约0.0005%至15%、更优选地约0.001%至10%。合适的植物提取物包括来自植物(草、根、花、果实、种子), 诸如花、果实、蔬菜等的提取物, 包括酵母发酵物提取物、粉团扇藻(*Padina pavonica*)提取物、嗜热栖热菌(*Thermus Thermophilis*)发酵物提取物、亚麻荠(*Camelina Sativa*)籽油、齿叶乳香树(*Boswellia Serrata*)提取物、橄榄提取物、银荆(*Acacia Dealbata*)提取物、银槭(*Acer Saccharinum*) (糖枫)、嗜酸菌(*Acidopholus*)、菖蒲属(*Acorus*)、七叶树属(*Aesculus*)、伞菌属(*Agaricus*)、龙舌兰属(*Agave*)、龙牙草属(*Agrimonia*)、藻类、芦荟属(*aloe*)、柑桔属(*citrus*)、芸苔属(*Brassica*)、樟属(*cinnamon*)、柑橘、苹果、蓝莓、蔓越莓、桃、梨、柠檬、酸橙、豌豆、海草、咖啡因、绿茶、黄春菊(*chamomile*)、杨柳(*willowbark*)、桑树(*mulberry*)、白罂粟(*poppy*)和CTFA化妆品成分手册(CTFA Cosmetic Ingredient Handbook), 第8版, 第2卷的第1646至1660页中记载的那些。进一步特定实例包括, 但不限于光果甘草(*Glycyrrhiza Glabra*)、黑柳(*Salix Nigra*)、巨藻(*Macrocystis Pyrifera*)、苹果(*Pyrus Malus*)、草莓虎耳草(*Saxifraga Sarmentosa*)、酿酒葡萄(*Vitis Vinifera*)、黑桑(*Morus Nigra*)、黄芩(*Scutellaria Baicalensis*)、白花春黄菊(*Anthemis Nobilis*)、鼠尾草(*Salvia Sclarea*)、迷迭香(*Rosmarinus Officianalis*)、柠檬(*Citrus Medica Limonum*)、人参(*Panax Ginseng*)、豨莶草(*Siegesbeckia Orientalis*)、乌梅(*Fructus Mume*)、泡叶藻

(*Ascophyllum Nodosum*)、野毛豆(*Glycine Soja*)提取物、甜菜(*Beta Vulgaris*)、巴尔干苜蓿(*Haberlea Rhodopensis*)、虎杖(*Polygonum Cuspidatum*)、甜橙(*Citrus Aurantium Dulcis*)、酿酒葡萄(*Vitis Vinifera*)、卷柏(*Selaginella Tamariscina*)、啤酒花(*Humulus Lupulus*)、柑橘(*Citrus Reticulata*)皮、石榴(*Punica Granatum*)、钥形毛藻(*Asparagopsis*)、姜黄(*Curcuma Longa*)、睡菜(*Menyanthes Trifoliata*)、向日葵(*Helianthus Annuus*)、大麦(*Hordeum Vulgare*)、黄瓜(*Cucumis Sativus*)、扁枝衣(*Evernia Prunastri*)、粉屑扁枝衣(*Evernia Furfuracea*)、苏丹可乐果(*Kola Acuminata*)和其混合物。如果期望,此类植物提取物可以发酵以增加效力或活性。发酵可以通过标准发酵技术使用细菌或酵母来完成。

[0087] G. 生物材料

还合适的是各种类型的生物材料,诸如源自细胞、发酵材料等的那些。如果存在,则此类材料可在约0.001%至30%、优选地约0.005%至25%、更优选地约0.01%至20%的范围内。实例包括细胞RNA或DNA的片段,益生菌微生物,或微生物的发酵物和来自植物诸如叶、种子、提取物、花等的有机材料。特别优选的是RNA片段。

[0088] H. 水相结构化剂

在所述组合物是水溶液、分散液或乳液形式的情况下,除了水,水相可含有一种或多种水相结构化剂,即,增加组合物的粘度或增稠组合物的水相的试剂。当组合物为精华液或凝胶形式时,这是特别期望的。如果存在,水相结构化剂的合适的范围为以总组合物的重量计约0.01%至30%,优选约0.1%至20%,更优选约0.5%至15%。此类试剂的实例包括各种基于丙烯酸酯的增稠剂、天然或合成的胶、多糖,等,包括但不限于下文所述的那些。

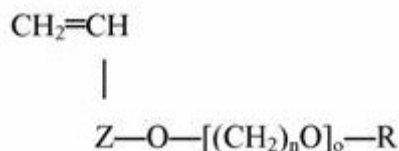
[0089] 1. 多糖

多糖可以是合适的水相增稠剂。此类多糖的实例包括天然衍生物,诸如琼脂、琼脂糖、产碱杆菌(*alcaligenes*)多糖、藻胶、藻酸、阿拉伯树胶、支链淀粉、甲壳素、葡聚糖、肉硅胶、纤维素胶、明胶、结冻胶、透明质酸、羟乙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、果胶、菌核胶、黄原胶、果胶、海藻糖(*trehalose*)、明胶,等。

[0090] 2. 丙烯酸酯聚合物

还合适的是不同类型的合成聚合增稠剂。一类包括由单体A和B构成的丙烯酸聚合增稠剂,其中A选自丙烯酸、甲基丙烯酸和其混合物;且B选自丙烯酸C₁₋₂₂烷基酯、甲基丙烯酸C₁₋₂₂烷基酯、及其合适的混合物。在一个实施方案中,A单体包含丙烯酸或甲基丙烯酸中的一种或多种,并且B单体选自丙烯酸C₁₋₁₀烷基酯,最优选丙烯酸C₁₋₄烷基酯;甲基丙烯酸C₁₋₁₀烷基酯,最优选甲基丙烯酸C₁₋₄烷基酯,及其混合物。最优选地,B单体是丙烯酸甲酯或乙酯,或甲基丙烯酸甲酯或乙酯中的一种或多种。丙烯酸共聚物可以在水溶液中提供,所述水溶液具有的固体含量范围为以聚合物的重量计约10%-60%,优选20%-50%,更优选25%-45%,其余为水。丙烯酸共聚物的组合物可含有约0.1-99份的A单体,和约0.1-99份的B单体。丙烯酸聚合物溶液包括由Seppic, Inc.,以商品名Capigel销售的溶液。

[0091] 还合适的是作为A、B和C单体的共聚物的丙烯酸聚合增稠剂,其中A和B如上文所定义,并且C具有通式:



其中Z是 $-(\text{CH}_2)_m$ ；其中m是1-10，n是2-3，o是2-200，并且R是 C_{10-30} 直链或支链的烷基。上文的第二增稠剂的实例是共聚物，其中A和B如上文所定义，并且C是CO，其n、o和R如上文所定义。此类第二增稠剂的实例包括丙烯酸酯/硬脂醇聚醚-20甲基丙烯酸酯共聚物，其由Rohm & Haas以商品名Acrysol ICS-1销售。

[0092] 还合适的是含有至少一个亲水单元和至少一个含有脂肪链的烯丙基醚单元的基于丙烯酸酯的阴离子两亲聚合物。优选的是那些，其中亲水单元含有乙烯基不饱和阴离子单体，更具体地乙烯基羧酸，诸如丙烯酸、甲基丙烯酸或其混合物；并且其中含有脂肪链的烯丙基醚单元对应于下式的单体：



其中R'表示H或 CH_3 ，B表示亚乙基氧基基团，n是0或范围为1至100的整数，R表示选自烷基、芳基烷基、芳基、烷基芳基和环烷基基团的烃基团，其含有8至30个碳原子，优选10至24个，甚至更特别地12至18个碳原子。在该情况下更优选：其中R'表示H，n等于10并且R表示硬脂酰基(C_{18})基团。在美国专利号4,677,152和4,702,844(其两者在此以其整体通过引用并入)中描述且制备了该类阴离子两亲聚合物。在这些阴离子两亲聚合物中，由以重量计20%至60%的丙烯酸和/或甲基丙烯酸，以重量计5%至60%的甲基丙烯酸低级烷基酯，以重量计2%至50%的含有如上文所述的脂肪链的烯丙基醚，和以重量计0%至1%的作为众所周知的可共聚聚乙烯不饱和单体的交联剂，例如邻苯二甲酸二烯丙酯、(甲基)丙烯酸烯丙酯、二乙烯基苯、(聚)乙二醇二甲基丙烯酸酯和亚甲基双丙烯酰胺形成的聚合物。此类聚合物的一个商业实例是甲基丙烯酸、丙烯酸乙酯、硬脂醇或硬脂醇聚醚-10的聚乙二醇(具有10个EO单元)醚的交联三元共聚物，特别是由公司Allied Colloids以商品名SALCARE SC80和SALCARE SC90销售的那些，其是含有30%甲基丙烯酸、丙烯酸乙酯和硬脂醇聚醚-10烯丙基醚(40/50/10)的交联三元共聚物的水性乳液。

[0093] 还合适的是丙烯酸酯共聚物诸如聚丙烯酸酯-3，其是甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯、甲基苯乙烯异丙基异氰酸酯和PEG-40山嵛酸单体的共聚物；聚丙烯酸酯-10，其是丙烯酰二甲基牛磺酸钠、丙烯酸钠、丙烯酰胺和乙烯基吡咯烷酮的共聚物；或者聚丙烯酸酯-11，其是丙烯酰二甲基丙烯酰二甲基牛磺酸钠、丙烯酸钠、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸月桂酯、丙烯酸丁酯和丙烯酰胺单体的共聚物。

[0094] 还合适的是交联的基于丙烯酸酯的共聚物，其中一个或多个丙烯酸基团可具有取代的长链烷基(诸如6-40、10-30，等)基团，例如丙烯酸酯/丙烯酸 C_{10-30} 烷基酯共聚物，其是丙烯酸 C_{10-30} 烷基酯和丙烯酸、甲基丙烯酸、或它们与蔗糖的烯丙醚或季戊四醇的烯丙醚交联的简单的酯之一中的一种或多种单体的共聚物。此类共聚物通常以Carbopol或Pemulen的商品名销售并且具有CTFA名称卡波姆。

[0095] 还合适的是基于丙烯酸酯的聚合增稠剂，其由Clariant以Aristoflex商品名销售，诸如Aristoflex AVC，其是丙烯酰二甲基牛磺酸钠/VP共聚物；Aristoflex AVL，其是与

分散在含有辛酸/癸酸甘油三酯、trilaureth-4和聚甘油基-2倍半异硬脂酸的混合物中的AVC中发现的相同的聚合物;或者Aristoflex HMB,其是丙烯酰二甲基牛磺酸铵/山嵛醇聚醚(beheneth)-25甲基丙烯酸交联聚合物,等。

[0096] 3. 亚烷基二醇

还合适作为水相增稠剂的是各种聚合度在1,000至200,000范围内的聚乙二醇(PEG)衍生物。此类成分通过名称“PEG”接着以千计的聚合度表示,诸如PEG-45M,其意指具有45,000个重复环氧乙烷单元的PEG。合适的PEG衍生物的实例包括PEG 2M、5M、7M、9M、14M、20M、23M、25M、45M、65M、90M、115M、160M、180M,等。

[0097] 还合适的是聚甘油,其是重复的甘油部分,其中重复部分的数量在15至200范围内,优选约20-100。合适的聚甘油的实例包括具有CTFA名称聚甘油-20,聚甘油-40等的那些。

[0098] I. 润湿剂

组合物可含有一种或多种润湿剂。如果存在,它们可在约0.01%至75%范围内,优选约0.5%至70%,更优选约0.5%至40%。合适的润湿剂的实例包括二醇类、糖类、等。合适的二醇类呈单聚或多聚形式,并且包括聚乙二醇和聚丙二醇,诸如PEG 4-10,其是具有4至10个重复环氧乙烷单元的聚乙二醇;以及C₁₋₆亚烷基二醇,诸如丙二醇、丁二醇、戊二醇、等。其中一些也是多元醇的合适的糖也是合适的润湿剂。此类糖的实例包括葡萄糖、果糖、蜂蜜、氢化蜂蜜、肌醇、麦芽糖、甘露醇、麦芽糖醇、山梨糖醇、蔗糖、木糖醇、木糖等。同样合适的是尿素。优选地,在本发明组合物中使用的润湿剂是C₁₋₆,优选C₂₋₄亚烷基二醇、最具体地是丁二醇。

[0099] J. 油类

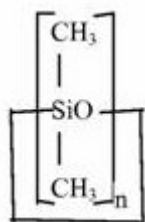
在本发明的组合物是乳液形式的情况下,所述组合物将包含油相。油性成分对于皮肤保湿和防护性能是所需的。合适的油包括聚硅氧烷、酯、植物油、合成油,包括但不限于本文所述的那些。所述油可以是挥发性的或非挥发性的,并且优选在室温为可流动液体形式。术语“挥发性的”意指油具有可测量的蒸汽压或在20℃至少约2 mm汞柱的蒸汽压。术语“非挥发性的”意指油具有在20℃小于约2 mm汞柱的蒸汽压。如果存在,此类油的范围可以是约0.01%-85%,优选约0.05%-80%,更优选约0.1%-50%。

[0100] 1. 挥发油

合适的挥发性油通常在25℃具有约0.5至5厘沱范围内的粘度,并且包括线性硅氧烷、环状硅氧烷、链烷烃、或其混合物。

[0101] (a). 挥发性硅氧烷

环状硅氧烷是一类可用在组合物中的挥发性硅氧烷。此类硅氧烷具有通式:



其中n=3-6,优选4、5或6。

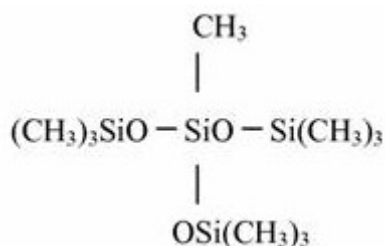
[0102] 还合适的是线性挥发性硅氧烷,例如,具有以下通式的那些:



其中 $n=0,1,2,3,4$ 或 5 ,优选 $0,1,2,3$ 或 4 。

[0103] 环状和线性挥发性硅氧烷可得自各种商业来源,包括Dow Corning Corporation和General Electric。Dow Corning线性挥发性硅氧烷以商品名Dow Corning 244、245、344和200流体销售。这些流体包括六甲基二硅氧烷(粘度0.65厘沱(简称cst))、八甲基三硅氧烷(1.0 cst)、十甲基四硅氧烷(1.5 cst)、十二甲基五硅氧烷(2 cst)及其混合物,其中所有粘度测量均在 25°C 。

[0104] 合适的支链挥发性硅氧烷包括烷基聚三甲基硅氧烷,诸如甲基聚三甲基硅氧烷,其具有如下通式:



甲基聚三甲基硅氧烷可以商品名TMF-1.5购自Shin-Etsu Silicones,其在 25°C 具有1.5厘沱的粘度。

[0105] (b). 挥发性链烷烃

还合适作为挥发性油的是各种直链或支链的链烷烃,其具有5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个碳原子,更优选8至16个碳原子。合适的烃类包括戊烷、己烷、庚烷、癸烷、十二烷、十四烷、十三烷、和 C_{8-20} 异链烷烃,如美国专利号3,439,088和3,818,105(其两者在此通过引用并入)中所公开。优选的挥发性链烷烃具有70-225、优选160至190的分子量,和 30 至 320°C 、优选 60 至 260°C 的沸点范围,以及在 25°C 小于约10 cst.的粘度。此类链烷烃可以ISOPARS商标得自EXXON,以及得自Permethyl Corporation。合适的 C_{12} 异链烷烃是由Permethyl Corporation以商品名Permethyl 99A制造的。通常商购可得的各种 C_{16} 异链烷烃,诸如异十六烷(具有商品名Permethyl R),也是合适的。

[0106] 2. 非挥发性油

多种非挥发性油也适用于本发明的组合物中使用。非挥发性油在 25°C 通常具有大于约5至10厘沱的粘度,并且粘度范围可为在 25°C 高达约1,000,000厘泊。非挥发性油的实例包括但不限于:

(a). 酯

合适的酯是单、二、和三酯。所述组合物可包含一种或多种选自如下组的酯,或其混合物。

[0107] (i) 单酯

单酯被定义为通过一元羧酸和醇反应形成的酯,所述一元羧酸具有式 $\text{R}-\text{COOH}$,其中R是具有2至45个碳原子的直链或支链饱和或不饱和烷基,或苯基;所述醇具有式 $\text{R}-\text{OH}$,其中R是具有2-30个碳原子的直链或支链饱和或不饱和烷基,或苯基。所述醇和酸两者均可被一个或多个羟基基团取代。所述酸或醇中的任一者或两者可以是“脂肪”酸或醇,并且可具有约6至30个碳原子,更优选12、14、16、18或22个碳原子,呈直链或支链、饱和或不饱和形式。可用

于本发明的组合物中的单酯油的实例包括月桂酸己酯、异硬脂酸丁酯、异硬脂酸十六烷基酯、棕榈酸十六烷基酯、新戊酸异硬脂基酯、庚酸硬脂基酯、异壬酸异硬脂基酯、乳酸硬脂基酯、辛酸硬脂基酯、硬脂酸硬脂基酯、异壬酸异壬基酯，等。

[0108] (ii). 二酯

合适的二酯是二元羧酸与脂肪醇或芳香醇，或者具有至少2个取代的羟基基团的脂肪醇或芳香醇与一元羧酸的反应产物。所述二元羧酸可含有2至30个碳原子，可以是直链或支链的、饱和的或不饱和形式。该二元羧酸可被一个或多个羟基基团取代。所述脂肪醇或芳香醇也可含有2至30个碳原子，可以是直链或支链的、饱和的或不饱和形式。优选地，所述酸或醇中的一种或多种是脂肪酸或醇，即，含有12-22个碳原子。二元羧酸还可是 α -羟基酸。所述酯可以是二聚体或三聚体形式。可用于本发明的组合物中的二酯油的实例包括苹果酸二异硬脂基酯、新戊二醇二辛酸酯、癸二酸二丁酯、二鲸蜡硬脂基二聚亚油酸酯、己二酸二鲸蜡基酯、己二酸二异鲸蜡基酯、己二酸二异壬基酯、二异硬脂基二聚亚油酸酯、富马酸二异硬脂基酯、苹果酸二异硬脂基酯、苹果酸二辛酸酯，等。

[0109] (iii). 三酯

合适的三酯包含三元羧酸与脂肪醇或芳香醇的反应产物，或者替代地具有3个或更多个取代的羟基基团的脂肪醇或芳香醇与一元羧酸的反应产物。如上文提到的单酯和二酯，所述酸和醇含有2至30个碳原子，可以是饱和的或不饱和、直链或支链，并且可被一个或多个羟基基团取代。优选地，所述酸或醇中的一种或多种是含有12至22个碳原子的脂肪酸或醇。三酯的实例包括花生四烯酸、柠檬酸、或山萘酸的酯，诸如甘油三花生酸酯、柠檬酸三丁酯、柠檬酸三异硬脂基酯、柠檬酸三 C_{12-13} 烷基酯、三辛酸甘油酯、柠檬酸三辛酰基酯、山萘酸十三烷基酯、柠檬酸三辛基十二烷基酯、山萘酸十三烷基酯、或椰油酸十三烷基酯、异壬酸十三烷基酯，等。

[0110] 在C.T.F.A. Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, 第11版, 2006 (其文本在此以其整体通过引用并入) 中在“酯类”的分类下进一步描述了适用于组合物中的酯类。

[0111] (b). 烃类油

可期望将一种或多种非挥发性烃类油掺入组合物中。合适的非挥发性烃类油包括链烷烃和烯烃，优选具有多于约20个碳原子的那些。此类烃类油的实例包括 C_{24-28} 烯烃、 C_{30-45} 烯烃、 C_{20-40} 异链烷烃、氢化聚异丁烯、聚异丁烯、聚癸烯、氢化聚癸烯、矿物油、五氢角鲨烯、角鲨烯、角鲨烷、及其混合物。在一个优选实施方案中，此类烃类具有约300至1000道尔顿范围内的分子量。

[0112] (c). 脂肪酸的甘油酯

合成的或天然存在的脂肪酸的甘油酯或甘油三酯也适用于组合物中使用。植物和动物来源均可使用。

[0113] 此类油的实例包括蓖麻油、羊毛脂油、 C_{10-18} 甘油三酯、辛酸/癸酸/甘油三酯、甜杏仁油、杏仁油、芝麻油、亚麻荠油、琼崖籽油、椰子油、玉米油、棉花籽油、亚麻籽油、油墨油、橄榄油、棕榈油、雾冰草脂、菜籽油、大豆油、葡萄籽油、葵花籽油、核桃油，等。

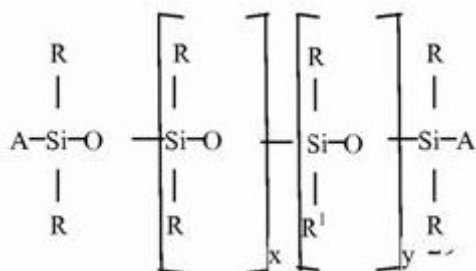
[0114] 还合适的是合成或半合成甘油酯，诸如脂肪酸甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯，其为已被修饰的天然脂肪或油，例如多元醇诸如甘油的单、二或三酯。在一个实例中，脂肪

(C₁₂₋₂₂) 羧酸与以下反应：一种或多种重复甘油基基团，硬脂酸甘油酯、二异硬脂酸二甘油酯、异硬脂酸聚甘油基-3酯、异硬脂酸聚甘油基-4酯、蓖麻醇酸聚甘油基-6酯、二油酸甘油酯、二异硬脂酸甘油酯、四异硬脂酸甘油酯、三辛酸甘油酯、二硬脂酸二甘油酯、亚油酸甘油酯、肉豆蔻酸甘油酯、异硬脂酸甘油酯、PEG蓖麻油、PEG油酸甘油酯、PEG硬脂酸甘油酯、PEG牛脂酸甘油酯，等。

[0115] (d). 非挥发性聚硅氧烷

水溶性和水不可溶的非挥发性聚硅氧烷油两者也适用于组合物中使用。此类聚硅氧烷优选地在25℃具有约大于5至800,000 cst, 优选20至200,000 cst范围内的粘度。合适的水不溶性聚硅氧烷包括胺官能聚硅氧烷，诸如氨基封端的聚二甲基硅氧烷(amodimethicone)。

[0116] 例如，此类非挥发性聚硅氧烷可具有以下通式：



其中R和R'各自独立地为C₁₋₃₀直链或支链、饱和或不饱和的烷基、苯基或芳基、三烷基甲硅烷氧基，并且x和y各自独立地为1-1,000,000；条件是存在x或y中的至少一个，并且A是烷基甲硅烷氧基封端单元。优选的是其中A是甲基甲硅烷氧基封端单元；特别是三甲基甲硅烷氧基，并且R和R'各自独立地为C₁₋₃₀直链或支链烷基、苯基、或三甲基甲硅烷氧基，更优选C₁₋₂₂烷基、苯基或三甲基甲硅烷氧基，最优选甲基、苯基或三甲基甲硅烷氧基，并且所得聚硅氧烷是聚二甲基硅氧烷、聚苯基二甲基硅氧烷、聚二苯基二甲基硅氧烷、聚苯基三甲基硅氧烷、或聚三甲基甲硅烷氧基苯基二甲基硅氧烷。其它实例包括聚烷基二甲基硅氧烷，诸如聚十六烷基二甲基硅氧烷等，其中至少一个R是脂肪烷基(C₁₂、C₁₄、C₁₆、C₁₈、C₂₀或C₂₂)，并且另一个R是甲基，并且A是三甲基甲硅烷氧基封端单元，条件是此类聚烷基二甲基硅氧烷在室温下是可流动液体。聚苯基三甲基硅氧烷可以商品名556流体购自Dow Corning Corporation。聚三甲基甲硅烷氧基苯基二甲基硅氧烷可以商品名PDM-1000购自Wacker-Chemie。还被称为液态聚硅氧烷蜡的聚十六烷基二甲基硅氧烷可作为流体2502购自Dow Corning，或者以商品名Abil Wax 9801或9814购自DeGussa Care & Surface Specialties。

[0117] K. 维生素和抗氧化剂

可期望将一种或多种维生素或抗氧化剂掺入组合物中。如果存在，则建议的范围为约0.001%至20%、优选地约0.005%至15%、更优选地约0.010%至10%。优选地，此类维生素、维生素衍生物和/或抗氧化剂可操作地清除呈单线态氧形式的自由基。此类维生素可包括生育酚或其衍生物，诸如生育酚乙酸酯、生育酚阿魏酸酯；抗坏血酸或其衍生物，诸如棕榈酸抗坏血酸基酯、抗坏血酸基磷酸镁；维生素A或其衍生物，诸如棕榈酸视黄基酯；或维生素D、K、B或其衍生物。

[0118] L. 优选组合物

优选组合物是水溶液或乳液形式,并且含有至少一种自体吞噬活化剂和至少一种DNA修复酶。所述组合物可任选含有至少一种CLOCK或PER1基因活化剂和/或至少一种蛋白酶体活化剂。

[0119] 更优选的是,当在组合物内时,自体吞噬活化剂是可发酵的酵母提取物,且DNA修复酶是拟南芥或其发酵物中的一种或多种。如果存在,所述蛋白酶体活化剂是藻胶、水解藻胶或藻酸盐。如果存在,非离子型有机表面活性剂是烷氧基化醇,化学防晒剂是UVB防晒剂,CLOCK或PER1角化细胞基因活化剂是三肽-32或四肽-26,DNA修复酶,如果存在,是拟南芥提取物、微球菌属裂解物、双歧杆菌发酵物裂解物、乳杆菌属发酵物和浮游生物提取物的混合物,并且至少一种油是有机酯或烃。

[0120] 方法

本发明还涉及通过用组合物处理细胞而改善正常细胞解毒过程的方法,所述组合物通过活化或增强细胞自体吞噬过程和/或修复细胞DNA而刺激选择性分解代谢。在其中CLOCK或PER1基因活化剂可以存在的情况下,其可以改善处理的细胞的代谢途径的同步性,这进而将改善自体吞噬和/或蛋白酶体活化过程的效率。

[0121] 在本发明的方法中,所述组合物可以每天一次或多次应用于角蛋白表面诸如皮肤、头皮、指甲或毛发。例如,所述组合物可以在早晨在开始每日活动之前和/或在晚上在就寝之前应用于皮肤。所述组合物可以作为方案的部分应用;即,将皮肤清洁且用化妆水(toner)处理,其后应用本发明的组合物。所述组合物可以是试剂盒的部分,所述试剂盒含有清洁剂、化妆水和本发明的组合物。

[0122] 优选地,所述组合物在就寝之前应用于面部和/或颈部和胸颈部(décolletage),以修复或消除受损的细胞物质且提供皮肤的总体改善。在晚上在就寝之前组合本发明的组合物最大限度地增加细胞解毒过程。通常,用本发明的组合物处理皮肤促进细胞活力、寿命和健康。

[0123] 本发明将与以下实施例结合进行进一步描述,所述实施例仅为了举例说明的目的而阐述。

实施例

[0124] 实施例1

收获正常的人真皮成纤维细胞,并且当未处理,用含有0.0025% DNA修复酶拟南芥提取物、1%酵母提取物形式的自体吞噬活化剂的溶液处理,和用含有0.025%拟南芥提取物和1%酵母提取物自体吞噬活化剂的混合物的溶液处理时,测定其细胞活力。

[0125] 将成纤维细胞在96孔板上以每板150,000个细胞的浓度放置用于48小时测试,和每板300,000个细胞的浓度放置用于24小时测试。将细胞在37℃、5% CO₂和95%湿度孵育24小时。如下制备测试组合物:

(a) 自体吞噬活化剂。1%酵母提取物:将300ul酵母提取物添加至14.7 ml培养基Dulbecco氏改良的Eagle培养基(DMEM),以生成2%储备溶液。然后将2.5 ml该储备溶液添加至2.5 ml DMEM以生成1重量%溶液。

(b) DNA修复酶。0.025%拟南芥提取物的溶液:将15ul Roxisomes®与14.985 ml DMEM

组合,且过滤以生成0.1%储备溶液。然后将2.5ml该储备溶液用2.5 ml DMEM稀释以生成0.05%溶液。然后将2.5 ml该0.05%溶液用2.5 ml DMEM稀释以制备所述提取物的0.025%溶液。

(c) 自体吞噬活化剂 + DNA修复酶。将5 ml 2%酵母提取物溶液与5 ml Roxisomes®的0.05%溶液混合,以形成含有1%酵母提取物和0.025% Roxisomes®的溶液。

[0126] 将正常的人真皮成纤维细胞以150,000/孔的浓度接种至96孔板中,并且在37°C在5% CO₂中孵育24小时,以使细胞适应环境。第二天,每个孔用200 μ l混合物处理,其中每种混合物被应用至6个孔。将板在37°C以5% CO₂孵育72小时。

[0127] 制备100 μ l DMEM中的阿尔玛蓝的10%溶液。将100 μ l阿尔玛蓝试剂的10%溶液添加至每个孔。将板在37°C、5% CO₂孵育2小时。在读板器上读取荧光。

[0128] 然后将细胞用10 J/cm²照射UV照射室(Dr. Groebel, UV-Electronic, GmbH)照射。抽吸DPBS,并且再一次应用处理组合物24小时。第二天早上,抽吸培养基,并且添加100 μ l 10%阿尔玛蓝溶液。将板在37°C孵育1.5至2小时。在530/590纳米使用Spectra Max Gemini阅读器测量荧光。计算细胞活力,并且表示为用过氧化氢处理的细胞的存活百分率。

	对照	1%酵母提取物	0.025% Roxisomes	1%酵母提取物 + 0.025% Roxisomes
平均值	2167.787	2564.93	1798.29	4393.74
标准偏差	358.51	219.54	194.95	308.16
P值	1	0.0008012	0.001132	4.60509E08
%变化	0	18.32	-17.0449	102.68

[0129] *表示为未处理的对照细胞的百分比增加(或减少,如果是负数)。

[0130] 上述结果表明,当细胞用自体吞噬活化剂和DNA修复酶的组合处理时,细胞活力增加102.68%。因此,自体吞噬和DNA修复酶的组合在用UV光照射之前和之后都显著改善细胞健康和活力。

[0131] 实施例2

如下制备根据本发明的皮肤处理组合物:

成分	w/w%
油醇聚醚-3磷酸酯	0.45
油醇聚醚-3	0.35
油醇聚醚-5	0.24
丁二醇	0.20
角鲨烷	0.50
BHT	0.10
甲氧基肉桂酸乙基己基酯	0.10
胆固醇聚醚-24/鲸蜡醇聚醚-24	0.10
三乙醇胺	0.11
棕榈酸视黄基酯/玉米(zea mays,corn)油/BHT/BHA	0.10
丁二醇	1.1
黄春菊	0.03
甜没药醇(Bisabolol)	0.10
水	QS

对羟基苯甲酸甲酯	0.46
PEG-75	4.00
Bis-PEG-18 甲基醚二甲基甲硅烷	2.00
甘油聚醚-26	1.00
甲基葡糖聚醚-20	4.00
EDTA三钠	0.10
泛硫乙胺 (Pantethine)	0.14
咖啡因	0.05
黄原胶 (Xanthan gum)	0.075
卡波姆 (Carbomer)	0.26
三乙醇胺	0.50
苯氧基乙醇	0.70
苾醇	0.10
双歧杆菌发酵物裂解物	9.40
水/双歧杆菌发酵物裂解物/氢化卵磷脂	3.00
丁二醇/水/苏丹可乐果提取物	3.00
核糖核酸钠	0.01
水/丁二醇/三肽-32*	0.20
乳杆菌发酵物/卵磷脂/水	0.05
水/拟南芥提取物/卵磷脂****	0.05
苯氧基乙醇	0.02
透明质酸钠	0.01
FD&C Red No. 4 (含有丁二醇的1 %水溶液)	0.04
FD&C Yellow No. 5 (含有丁二醇的1 %水溶液)	0.09
D&C Green No. 5 (含有丁二醇的0.1 %水溶液)	0.001
酵母提取物**	0.001
水解藻胶 (Phyko A1, Codif Recherche & Nature)	0.001
水	QS100

*CLOCK或PER1基因活化剂

**自体吞噬活化剂

***蛋白酶体活化剂

****DNA修复酶。

[0132] 通过将成分组合且充分混合以形成液体来制备组合物。所述组合物可以储存于棕色玻璃瓶中。

[0133] 虽然本发明已与优选实施方案结合进行描述,但不预期使本发明的范围限制于所述特定形式,但是相反,其预期涵盖如可以包括在由所附权利要求限定的本发明的精神和范围内的此类替代方案、改变和等价方案。

序列表

<110> ELC 管理有限责任公司
 <120> 用于改善角蛋白表面的细胞中的选择性分解代谢和活力的方法和组合物
 <130> 12.55P1
 <160> 7
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> CLOCK和/或PER1基因活化剂
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1) .. (4)
 <223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸或无氨基酸
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)
 <223> Xaa可以是苏氨酸或丝氨酸或无氨基酸
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)
 <223> Xaa可以是异亮氨酸、亮氨酸、脯氨酸、缬氨酸、丙氨酸、甘氨酸或无氨基酸
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (10) .. (13)
 <223> Xaa可以是任何天然存在的氨基酸或无氨基酸
 <400> 1
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Thr Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10
 <210> 2
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> CLOCK和/或PER1基因活化剂
 <400> 2

Tyr Val Ser Thr Pro Tyr Asn

1 5

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CLOCK和/或PER1基因活化剂

<400> 3

Val Ser Thr Pro Glu

1 5

<210> 4

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CLOCK和/或PER1基因活化剂

<400> 4

Leu His Ser Thr Pro Pro

1 5

<210> 5

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CLOCK和/或PER1基因活化剂

<400> 5

Arg His Ser Thr Pro Glu

1 5

<210> 6

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CLOCK和/或PER1基因活化剂

<400> 6

His Ser Thr Pro Glu

1 5

<210> 7

<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> CLOCK和/或PER1基因活化剂
<400> 7
Ser Pro Leu Gln
1 5