



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103442678 A

(43) 申请公布日 2013. 12. 11

(21) 申请号 201180048047. X

A61Q 19/08 (2006. 01)

(22) 申请日 2011. 10. 03

A61K 8/02 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/389, 290 2010. 10. 04 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 04. 03

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IL2011/000769 2011. 10. 03

(87) PCT申请的公布数据

W02012/046229 EN 2012. 04. 12

(71) 申请人 卡普龙股份有限公司

地址 美国弗吉尼亚

(72) 发明人 J·S·加贝

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 李华英

(51) Int. Cl.

A61K 8/19 (2006. 01)

权利要求书2页 说明书16页 附图4页

(54) 发明名称

化妆护肤组合物

(57) 摘要

本发明涉及用于预防、减轻或消除受试者的皮肤老化或皮肤缺陷、为局部施用而配制的组合物。所述组合物包含作为其中主要活性成分的不溶性铜氧化物,其中所述不溶性铜氧化物以在约0.15%—约0.75% w/w之间的浓度存在,所述不溶性铜氧化物以粒度在从约0.5至约10微米的范围内的颗粒的形式存在,或者其组合。



1. 用于预防、减轻或消除受试者的皮肤老化或皮肤缺陷的组合物,所述组合物是为局部施用而配制的,并且所述组合物包含作为其中主要活性成分的不溶性铜氧化物,其中所述不溶性铜氧化物以在约 0.15%—约 0.75% w/w 之间的浓度存在。

2. 权利要求 1 的组合物,其中所述不溶性铜氧化物以在约 0.15%—约 0.5% w/w 之间的浓度存在。

3. 权利要求 1 的组合物,其中所述不溶性铜氧化物以在约 0.15%—约 0.3% w/w 之间的浓度存在。

4. 权利要求 1 的组合物,其中所述不溶性铜氧化物以在约 0.20%—约 0.25% w/w 之间的浓度存在。

5. 权利要求 1 的组合物,其中所述铜氧化物是氧化铜。

6. 权利要求 1 的组合物,其中所述铜氧化物是氧化亚铜。

7. 权利要求 1 的组合物,其中所述组合物是包含粒度小于 10 微米的铜氧化物颗粒的混悬剂。

8. 权利要求 1 或权利要求 7 的组合物,其中所述铜氧化物是包入胶囊的。

9. 权利要求 8 的组合物,其中所述铜氧化物被包入包含丙烯酸类树脂、纤维素或其组合的壳内。

10. 权利要求 1 的组合物,其中所述组合物是粉末、乳霜、液体、喷雾剂、凝胶、泡沫、软膏、油或面膜。

11. 权利要求 1 的组合物,进一步包含皮肤治疗剂,该皮肤治疗剂与所述不溶性铜氧化物有协同效应。

12. 权利要求 11 的组合物,其中所述皮肤治疗剂包含脂氧合酶抑制剂、缓激肽抑制剂、前列腺素和它们的衍生物、前列腺素受体激动剂或拮抗剂、非前列腺的前列腺素类似物、环孢菌素和它们的类似物、抗微生物剂、抗炎剂、类视黄醇、雌二醇、蛋白激酶 C 激活剂、25 糖苷酶抑制剂、糖胺聚糖酶抑制剂、蛋白聚糖酶抑制剂、雌激素激动剂和拮抗剂、假蝶呤类、维生素类、视黄酸、止痒剂、抗雄激素剂、5-还原酶的甾体或非甾体抑制剂、或其混合物。

13. 用于预防、减轻或消除受试者的皮肤老化或皮肤缺陷的方法,该方法包括使受试者的受到侵染的皮肤与包含作为其中主要活性成分的不溶性铜氧化物的组合物局部地接触,其中所述不溶性铜氧化物以在约 0.15%—约 0.75% w/w 之间的浓度存在于所述组合物中。

14. 权利要求 13 的方法,其中所述铜氧化物是氧化铜。

15. 权利要求 13 的方法,其中所述铜氧化物是氧化亚铜。

16. 权利要求 13 的方法,其中所述组合物是包含粒度在约 0.5 至约 10 微米之间的铜氧化物颗粒的混悬剂。

17. 权利要求 13 的方法,其中所述组合物是粉末、乳霜、液体、喷雾剂、凝胶、泡沫、软膏、油或面膜。

18. 权利要求 13 的方法,其中所述铜氧化物是包入胶囊的。

19. 权利要求 13 的方法,进一步包括使所述受到侵染的皮肤与第二皮肤治疗剂接触的步骤,所述第二皮肤治疗剂与所述不溶性铜氧化物有协同效应。

20. 权利要求 19 的方法,其中所述第二皮肤治疗剂包含脂氧合酶抑制剂、缓激肽抑制剂、前列腺素和它们的衍生物、前列腺素受体激动剂或拮抗剂、非前列腺的前列腺素类似

物、环孢菌素和它们的类似物、抗微生物剂、抗炎剂、类视黄醇、雌二醇、蛋白激酶 C 激活剂、25 糖苷酶抑制剂、糖胺聚糖酶抑制剂、蛋白聚糖酶抑制剂、雌激素激动剂和拮抗剂、假蝶呤类、维生素类、视黄酸、止痒剂、抗雄激素剂、5- 还原酶的甾体或非甾体抑制剂、或其混合物。

21. 用于预防、减轻或消除受试者的皮肤老化或皮肤缺陷的组合物,所述组合物是为局部施用而配制的并且所述组合物包含作为其中主要活性成分的不溶性铜氧化物,其中所述不溶性铜氧化物以粒度在从约 0.5 至约 10 微米的范围内的颗粒的形式存在。

22. 权利要求 21 的组合物,其中所述铜氧化物是氧化铜。

23. 权利要求 21 的组合物,其中所述铜氧化物是氧化亚铜。

24. 权利要求 21 的组合物,其中所述组合物是包含粒度在约 0.5 至约 10 微米之间的铜氧化物颗粒的混悬剂。

25. 权利要求 21 的组合物,其中所述组合物是粉末、乳霜、液体、喷雾剂、凝胶、泡沫、软膏、油或面膜。

26. 权利要求 21 的组合物,其中所述铜氧化物是包入胶囊的。

27. 权利要求 1 的组合物,进一步包含皮肤治疗剂,该皮肤治疗剂与所述不溶性铜氧化物有协同效应。

28. 权利要求 27 的组合物,其中所述皮肤治疗剂包括脂氧合酶抑制剂、缓激肽抑制剂、前列腺素和它们的衍生物、前列腺素受体激动剂或拮抗剂、非前列腺的前列腺素类似物、环孢菌素和它们的类似物、抗微生物剂、抗炎剂、类视黄醇、雌二醇、蛋白激酶 C 激活剂、25 糖苷酶抑制剂、糖胺聚糖酶抑制剂、蛋白聚糖酶抑制剂、雌激素激动剂和拮抗剂、假蝶呤类、维生素类、视黄酸、止痒剂、抗雄激素剂、5- 还原酶的甾体或非甾体抑制剂、或其混合物。

29. 用于预防、减轻或消除受试者的皮肤老化或皮肤缺陷的方法,该方法包括使受试者的受到侵染的皮肤与包含作为其中主要活性成分的不溶性铜氧化物的组合物局部地接触,其中所述不溶性铜氧化物以粒度在从约 0.5 至约 10 微米的范围内的颗粒的形式存在。

30. 权利要求 29 的方法,其中所述铜氧化物是氧化铜。

31. 权利要求 29 的方法,其中所述铜氧化物是氧化亚铜。

32. 权利要求 29 的方法,其中所述组合物是包含粒度小于 10 微米的铜氧化物颗粒的混悬剂。

33. 权利要求 29 的方法,其中所述组合物是粉末、乳霜、液体、喷雾剂、凝胶、泡沫、软膏、油或面膜。

34. 权利要求 29 的方法,其中所述铜氧化物是包入胶囊的。

35. 权利要求 29 的方法,进一步包括使所述受到侵染的皮肤与第二皮肤治疗剂接触的步骤,所述第二皮肤治疗剂与所述不溶性铜氧化物有协同效应。

36. 权利要求 35 的方法,其中所述第二皮肤治疗剂包括脂氧合酶抑制剂、缓激肽抑制剂、前列腺素和它们的衍生物、前列腺素受体激动剂或拮抗剂、非前列腺的前列腺素类似物、环孢菌素和它们的类似物、抗微生物剂、抗炎剂、类视黄醇、雌二醇、蛋白激酶 C 激活剂、25 糖苷酶抑制剂、糖胺聚糖酶抑制剂、蛋白聚糖酶抑制剂、雌激素激动剂和拮抗剂、假蝶呤类、维生素类、视黄酸、止痒剂、抗雄激素剂、5- 还原酶的甾体或非甾体抑制剂、或其混合物。

化妆护肤组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及用于预防、减轻或消除受试者的皮肤老化或皮肤缺陷、为局部施用而配制的组合物。一方面,所述组合物包含作为其中主要活性成分的不溶性铜氧化物,其中所述不溶性铜氧化物以在约 0.25%—约 3.0% w/w 之间的浓度存在。另一方面,所述组合物包含作为其中主要活性成分的不溶性铜氧化物,其中所述不溶性铜氧化物以粒度在从约 0.5 至约 10 微米的范围内的颗粒的形式存在。

背景技术

[0002] 皮肤偶尔暴露于日光、污染和其它毒性作用,或者多次和 / 或极端的暴露会导致对皮肤的损伤。紫外辐射、环境污染和大气污染、风、热、低相对湿度水平、与家用表面活性剂和其它化学药品接触、磨料、吸烟、酒精、药品、饮食、应激、机械应力、剧烈的大气条件等等,对皮肤的外观和健康产生影响,而增加的暴露往往导致增大的皮肤损伤。其它因素,例如皮肤的衰老和其它生物化学改变、激素剧变、疲乏、痤疮、肥胖、晒黑、饮食、疾病、血肿和血液微循环的紊乱,也会有害地影响皮肤。所导致的结果可能包括皮肤的外观、临床和身体性质以及生理学和组织学功能的美容上不希望有的损害,甚至引起可见的皮肤老化迹象。

[0003] 这类对皮肤的有害作用中的一些例子包括干燥以及细线和皱纹的出现、弹性的损失、皮肤的消瘦和下垂、坚实度的损失、皮肤变薄、肤色均匀性的损失、暗淡的肤色、色素沉着过多、老年斑、红斑、不光滑、粗糙的表面纹理以及大理石花纹状的色素沉着。

[0004] 对很多人来说,受损的或老化的皮肤提醒着他们青春的消逝。因此,我们的社会认为外表上的年轻是非常重要的,而对抗劣化的 / 受损的 / 有缺陷的皮肤已经成为一个经济问题。提出的处理手段从功能性美容乳霜至美容手术不等。

[0005] 因此,仍然需要用于改进受试者皮肤的形态、色调(tone)、纹理和 / 或外观的廉价、安全且可靠的方法 / 产品。

发明内容

[0006] 在一个实施方案中,本发明提供了用于预防、减轻或消除受试者的皮肤老化或皮肤缺陷或者降低受试者的皮肤老化或皮肤缺陷的发生率的组合物,所述组合物是为局部施用而配制的并且所述组合物包含作为其中主要活性成分的不溶性铜氧化物,其中所述不溶性铜氧化物以在约 0.25%—约 0.75% w/w 之间的浓度存在。

[0007] 在另一个实施方案中,本发明提供了用于预防、减轻或消除受试者的皮肤老化或皮肤缺陷的组合物,所述组合物是为局部施用而配制的并且所述组合物包含作为其中主要活性成分的不溶性铜氧化物,其中所述不溶性铜氧化物以粒度在从约 0.5 至约 10 微米的范围内的颗粒的形式存在。

[0008] 在另一个实施方案中,本发明提供了用于预防、减轻或消除受试者的皮肤老化或皮肤缺陷的方法,该方法包括使受试者的受到侵染的(affected)皮肤与包含作为其中主要活性成分的不溶性铜氧化物的组合物局部地接触,其中所述不溶性铜氧化物以在约

0.15%—约 0.75% w/w 之间的浓度存在于所述组合物中,或者在其它实施方案中,其中所述不溶性铜氧化物以粒度在从约 0.5 至约 10 微米的范围内的颗粒的形式存在。

附图说明

[0009] 图 1 是用含铜制剂处理过的一名受试者的照片,分别显示了在基线时(图片 A、B 和 C)和在四周的处理方案之后(图片 D、E 和 F)的正面图(图片 A 和 D)和侧面图(图片 B、C、E 和 F)。

[0010] 图 2 是用含铜制剂处理过的另一名代表性受试者的照片,分别显示了在基线时(图片 A、B 和 C)和在四周的处理方案之后(图片 D、E 和 F)的正面图(图片 A 和 D)和侧面图(图片 B、C、E 和 F)。

[0011] 图 3 是用含铜制剂处理过的另一名代表性受试者的照片,分别显示了在基线时(图片 A、B 和 C)和在四周的处理方案之后(图片 D、E 和 F)的正面图(图片 A 和 D)和侧面图(图片 B、C、E 和 F)。

[0012] 图 4 是用含铜制剂处理过的另一名代表性受试者的照片,分别显示了在基线时(图片 A、B 和 C)和在四周的处理方案之后(图片 D、E 和 F)的正面图(图片 A 和 D)和侧面图(图片 B、C、E 和 F)。

[0013] 发明详述

[0014] 本公开文本涉及用于预防、减轻或消除受试者的皮肤老化或皮肤缺陷的方法、产品和组合物。

[0015] 本公开文本尤其提供了包含有效量的不溶性铜氧化物的组合物,所述不溶性铜氧化物作为所述组合物中的主要活性成分,并且或者以在约 0.25%—约 0.75% w/w 之间的浓度存在,或者以粒度在从约 0.5 至约 10 微米的范围内的颗粒的形式存在。

[0016] 虽然已经把包含作为其中活性成分的不溶性铜氧化物的组合物称为有效的伤口愈合剂,但是迄今为止还没有明确描述过所述组合物对预防、减轻或消除受试者的皮肤老化或皮肤缺陷的任何积极效果。

[0017] 出乎预料地,当包含不溶性铜氧化物(该不溶性铜氧化物作为组合物中的主要活性成分,并且或者以在约 0.15%—约 0.75% w/w 之间的浓度存在,或者以粒度在从约 0.5 至约 10 微米的范围内的颗粒的形式存在)时,本发明的组合物就它们对皮肤外表、皮肤老化和皮肤缺陷的积极效果而言产生优良的结果。在本发明的一些方面,包含不溶性铜氧化物(该不溶性铜氧化物作为组合物中的主要活性成分,并且或者以在约 0.15%—约 0.5% w/w 之间的浓度存在,或者以在约 0.20%—约 0.25% w/w 之间的浓度存在)的组合物就它们对皮肤外表、皮肤老化和皮肤缺陷的积极效果而言产生最优良的结果。具体描述的低浓度范围和粒度范围与包含其它粒度范围的组合物相比是独特有益的,并且至少与包含更高重量百分比组分的不溶性铜氧化物的组合物是同样有益的(即使不是更加有益的)。

[0018] 在本发明的一些方面,包含不溶性铜氧化物的组合物(所述不溶性铜氧化物作为组合物中的主要活性成分,并且或者以在约 0.15%—约 0.75% w/w 之间的浓度存在,和/或其中所述不溶性铜氧化物以粒度在从约 0.5 至约 10 微米的范围内的颗粒的形式存在),以及在一些实施方案中,组合物具有一种粒度分布,其中 d_{50} 小于或等于 10 微米。

[0019] 在本发明的一些方面,组合物包含不溶性铜氧化物,该不溶性铜氧化物作为组合

物中的主要活性成分,并且或者以在约 0.15%—约 3.0% w/w 之间的浓度存在,和/或其中所述不溶性铜氧化物以颗粒的形式存在,所述颗粒的粒度在从约 0.5 至约 10 微米的范围内并具有一种粒度分布,所述粒度分布中 d_{50} 小于或等于 10 微米。

[0020] 在一个实施方案中,基于总体积,所述含有不溶性铜氧化物颗粒的组合物具有这样的粒度分布,即, d_{50} 小于或等于 10 μm ,例如约 0.5 至 8 μm ,或约 2 至 6 μm ,以及 d_{50} 小于或等于 10 μm ,并且在一些实施方案中小于或等于约 8 μm 。在另一个优选的实施方案中,含有不溶性铜氧化物颗粒的组合物具有小于 6 μm 的 d_{90} 。术语“ d_{50} ”和“ d_{90} ”在本领域中是熟知的。例如,8 μm 的 d_{90} 是指 90% (按体积)的颗粒具有小于或等于 8 微米的粒度;6 μm 的 d_{50} 是指 50% (按体积)的颗粒具有小于或等于 6 微米的粒度,它们是通过任何常规上被接受的方法(例如激光衍射法)测定的。 d_{50} 和 d_{90} 值可以通过本领域中已知的各种技术(例如激光衍射)来确定。用于例如激光衍射的合适的方法是公知的并且可以从各种来源获得。

[0021] 于是,本发明的药物组合物可用于预防、减轻或消除男子和妇女两者的皮肤老化或皮肤缺陷。

[0022] 在一个实施方案中,本公开文本提供了用于预防、减轻或消除受试者的皮肤老化或皮肤缺陷的、易于使用的局部用处理组合物和处理方法(treatment)。

[0023] 在一个实施方案中,提到“预防、减轻或消除受试者的皮肤老化或皮肤缺陷”,指的是就显现缺陷或衰老的迹象而言皮肤外观或质量的定性差异。在一个实施方案中,提到“预防、减轻或消除受试者的皮肤老化或皮肤缺陷”,指的是就显现缺陷或衰老的迹象而言皮肤外观或质量的定量差异。

[0024] 在一个实施方案中,提到“预防”,指的是,当例如在全部人数中观察时,降低随着时间的过去受试者出现皮肤老化或皮肤缺陷的发生率。

[0025] 在一个实施方案中,提到“减轻受试者的皮肤老化或皮肤缺陷”,指的是定性或定量减少随着时间的过去受试者皮肤老化或皮肤缺陷的迹象的出现。

[0026] 在一个实施方案中,提到“消除受试者的皮肤老化或皮肤缺陷”,指的是丧失随着时间的过去受试者皮肤老化或皮肤缺陷的迹象。

[0027] 本发明的另一方面是本文所述的组合物,该组合物通过局部施用本文所述的为局部施用而设计的各种制剂而用于预防、减轻或消除受试者的皮肤老化或皮肤缺陷,该组合物任选地与至少第二皮肤治疗或刺激剂组合,所述第二皮肤治疗或刺激剂包含脂氧合酶抑制剂、缓激肽抑制剂、前列腺素和它们的衍生物、前列腺素受体激动剂或拮抗剂、非前列腺的(non-prostanoid)前列腺素类似物、血管扩张药、环孢菌素和它们的类似物、抗微生物剂、抗炎剂、类视黄醇、20 苯扎氯铵、苄索氯铵、苯酚、雌二醇、马来酸氯苯那敏、叶绿酸衍生物、胆固醇、半胱氨酸、甲硫氨酸、薄荷醇、薄荷油、泛酸钙、泛醇、间苯二酚、蛋白激酶 C 激活剂、25 糖苷酶抑制剂、糖胺聚糖酶抑制剂、焦谷氨酸酯、己糖酸(hexosaccharidic acid)或酰基己糖酸(acylhexosaccharic acid)、芳基取代的 6 乙烯类、N-酰化氨基酸、黄酮类化合物、子囊霉素衍生物和类似物、组胺拮抗剂、皂苷类、蛋白聚糖酶抑制剂、雌激素激动剂和拮抗剂、假蝶呤类、细胞因子和生长因子促进剂、IL-1 或 IL-6 抑制剂、IL-10 促进剂、TNF 抑制剂、维生素类、二苯甲酮类、己内酰胺、羟甲辛吡酮、视黄酸、止痒剂、抗寄生虫剂、抗真菌剂、烟酸酯、钙拮抗药、激素类、三萜类、抗雄激素剂、5-还原酶的甾体或非甾体抑制剂、钾通道激动剂、FP 受体激动剂,或它们的混合物。

[0028] 可以将本发明的组合物配制成洗剂、软膏、乳霜、贴剂、喷雾剂、粉末、囊剂、混悬剂、乳剂、溶液或油。

[0029] 特别地,可以通过直接喷洒或涂布本发明的组合物来使用它。施用本发明的组合物的皮肤表面包括脸的任何区域以及身体的任何区域,例如,在受试者的颈上。因此,本发明可以被用作洗剂、乳霜、喷雾剂、摩丝、凝胶剂等。

[0030] 应该考虑到性别、年龄、皮肤的状况等,适当地确定根据本发明的铜氧化物的剂量。一般来说,对于成年人的每日剂量为约 .01 至约 1mg/cm²,该剂量可以每天 1 至 5 次施用。在一些实施方案中,所述剂量是少量的乳霜,每 6 至 12 小时一次,或者在一些实施方案中,正如技术人员能理解的那样,可以对该剂量进行调整,以适合接受处理的受试者,例如,一些受试者可以施用更少的乳霜或者频度更少地施用乳霜,而另一些受试者可以频度更多地施用更多的乳霜。

[0031] 如本文中所述,在一些实施方案中,本发明提供了为局部施用而配制的组合物,该组合物包含作为其中活性成分的不溶性铜氧化物。在一些实施方案中,所述铜氧化物是氧化铜,而在一些实施方案中,所述铜氧化物是氧化亚铜;在一些实施方案中,这项发明的所述组合物和 / 或织物可以既包含氧化铜又包含氧化亚铜。

[0032] 在一些实施方案中,所述组合物是包含粒度小于 10 微米的铜氧化物颗粒的混悬剂,而在一些实施方案中,所述颗粒的粒度在约 0.5 至约 10 微米之间。

[0033] 在一些实施方案中,所述组合物包含从约 0.15% 至约 3% 铜氧化物 w/w。

[0034] 在本发明的另一个方面中,本发明的组合物将进一步包含合适的载体,在一些实施方案中,所述载体适合于局部给予受试者。在另一个实施方案中,合适的载体可以包含至少一种润肤剂。在进一步的实施方案中,所述合适的载体可以是皮肤渗透载体。在优选的实施方案中、所述皮肤渗透载体可以是 DMSO、脂质体、亲脂性溶剂、卵磷脂、乙二醇单乙醚(transcutol)、褪黑激素、纳米球、纳米壳、陶瓷型脂质体(cerasome)、和 / 或微脂囊体(rovisome)。

[0035] 在其它实施方案中,所述皮肤渗透载体包含空心的固液结构。在另一个实施方案中,所述皮肤渗透载体包含纳米结构。

[0036] 在进一步的实施方案中,所述合适的载体选自由下列物质组成的组:透皮贴剂、洗剂、软膏剂、糊剂、泡沫、乳剂、乳霜、浆液、气雾剂、喷雾剂、滚珠制剂、面膜(masque)、洗净剂、洗发剂、调理剂、凝胶剂、油或保湿剂。在附加的实施方案中,合适的载体可以是润滑制剂、基于水的制剂、基于硅酮的制剂、基于石油的制剂、基于天然油脂的制剂,和 / 或按摩制剂。

[0037] 在本发明的另一个方面中,所述组合物进一步包含至少一种附加剂。在一些实施方案中,所述至少一种附加剂可以选自由下列物质组成的组:矿物质、抗微生物剂、抗氧化剂、抗原、镇痛药、抗炎剂、皮脂减少剂(sebum-reducing agents)、激素类、酶类、肽类、蛋白质、脂质、类视黄醇、维生素类、伤口恢复剂、植物提取物、MMP 抑制剂、体表(integument)和皮肤支持组分、或按摩油。

[0038] 本发明的组合物可以包含(开放式)本发明的各组分以及本文中所述的其它成分或者本质上由它们组成。这里的措词“本质上由……组成”指的是这样的情况:所述组合物或组分可以包含附加的成分,但唯一的条件是所述附加的成分不会实质上改变请求保护

的组合物或方法的基本和新的特征。在一些实施方案中,当所述组合物本质上由不溶性铜氧化物(以在约 0.25%—约 3.0% w/w 之间的浓度作为其中主要活性成分存在,或者以粒度在从约 0.5 至约 10 微米范围内的颗粒的形式存在)组成时,虽然组合物中也可以包含其它治疗剂,但是主要负责对皮肤的改善作用的物质是所包含的指定浓度或粒度的不溶性铜氧化物。这类组合物可以进一步包含其它添加剂,而且可能包含至多约 10% 重量的会实质上改变本发明的基本和新的特征的物质,只要化合物的有用性(而不是有用性的程度)得以保持。

[0039] 在一些实施方案中,所述组合物可以进一步包含其它添加剂的掺入,例如其它金属化合物,然而,对本领域技术人员显而易见的是,不希望这种掺入会改变或实质上影响所述本发明的含铜组合物的基本和新的特征。

[0040] 在一个实施方案中,在所述组合物要与人或哺乳动物角质组织接触的情况下,所述附加的成分应该适合于施用到角质组织上,也就是说,当将它们掺入组合物时,在可靠的医学判断范围内,它们适合用于与人角质组织(指甲、皮肤、唇)接触,而不会有过度的毒性、配伍禁忌、不稳定性、过敏反应等等。The CTFA Cosmetic Ingredient Handbook, 第九版(2002)描述了各种各样的常用于护肤用品工业的非限定性的化妆品和药物用成分,这些成分适合作为本发明的组合物中的附加成分。这些附加成分类型的非限定性实例包括:愈合剂,抗衰老剂,抗皱剂,保湿剂,抗菌剂,杀虫剂,抗真菌剂,消炎药,止痒剂,麻醉剂,抗病毒剂,角质溶解药,自由基清除剂,抗皮脂溢药,去头屑药,抗痤疮药,调节皮肤的分化、增生或色素沉着的药剂以及加速渗透的药剂,清洁剂,头发调理剂,皮肤调理剂,头发定型剂,去头屑药,头发生长促进剂,日用香料,防晒和 / 或遮光化合物,色素,成膜剂,染发剂,化妆剂,洗涤剂,医疗用药,增稠剂,乳化剂,保湿剂,润肤剂,防腐剂,祛臭活性物质,皮肤病学上可接受的载体,表面活性剂,磨料,吸收剂,美容组分例如日用香料,着色剂 / 色料,精油,皮肤紧致剂(skin sensates),收敛剂,等等。(例如,丁香油,薄荷醇,樟脑,桉叶油,丁香油酚,乳酸薄荷酯,金缕梅馏出物),防结块剂,止泡药,抗微生物剂(例如丁基氨基甲酸碘代丙基酯),抗氧化剂,粘合剂,生物添加剂,酶类,酶促抑制剂,酶诱导剂,辅酶,植物提取物,神经酰胺,肽类,缓冲剂,填充剂,螯合剂,化学添加剂,色料,化妆用收敛剂,化妆用生物杀伤剂,变性剂,药物收敛剂,外用镇痛药,成膜剂或材料,例如,聚合物,用来辅助组合物的成膜性能和直接性(例如,二十碳烯(eicosene)和乙烯基吡咯烷酮的共聚物),季铵衍生物(quaternary derivatives),提高直接性的物质,遮光剂,pH 调节剂,推进剂,还原剂,多价螯合剂,皮肤漂白和增白剂(例如,氢醌,曲酸,抗坏血酸,磷酸抗坏血酸酯镁,抗坏血酸基葡萄糖胺),皮肤调理剂(例如,保湿剂,包括混杂性的和吸留性的),皮肤滋润和 / 或愈合剂和衍生物(例如,泛醇和衍生物(例如,乙基泛醇),真芦荟,泛酸及其衍生物,尿囊素,没药醇,和甘草酸二钾),皮肤处理剂,增稠剂,和维生素类及其衍生物,和木酚素。

[0041] 本发明的组合物一般含有至少一种附加成分。本发明的组合物也可以含有多种附加成分。

[0042] 在一些实施方案中,所述组合物进一步包含选自下组的抗微生物剂:三氯生、聚维酮、碘、原黄素、蜂蜜、过氧化氢、克霉唑或硫黄。

[0043] 在其它实施方案中,所述组合物进一步包含抗氧化剂,该抗氧化剂选自由下例物质组成的组: β 葡聚糖、姜黄素、肌肽、多酚类、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶、谷胱甘

肽过氧化物酶、低聚原花青素,生物黄酮类化合物、低聚原花青素复合物(procyanidolic complexes)、无色花色素、花色素、 α -硫辛酸、辅酶Q-10、硒、维生素E、维生素C、番茄红素、生育三烯酚类、或谷胱甘肽。

[0044] 在进一步的实施方案中,所述组合物进一步包含镇痛药,该镇痛药包含含胺的局部麻醉剂。在其它实施方案中,所述组合物进一步包含抗组胺镇痛药。在更进一步的实施方案中,所述组合物进一步包含选自下组的镇痛药:扑热息痛,NSAIDs,苯佐卡因,苦味酸氨苯丁酯,地布卡因,盐酸地布卡因,盐酸奎尼卡因,盐酸达克罗宁,利多卡因,盐酸利多卡因,盐酸普莫卡因,丁卡因,盐酸丁卡因,醇类和酮类,苯甲醇,樟脑,樟脑和苯酚的组合,樟脑间甲酚,杜松焦油,薄荷醇,苯酚,苯酚钠,间苯二酚,抗组胺,盐酸苯海拉明,盐酸曲吡那敏,氢化可的松制剂,氢化可的松,醋酸氢化可的松,异硫氰酸烯丙酯,氨溶液,水杨酸甲酯,松节油,二盐酸组胺,烟酸甲酯,辣椒辣素,辣椒,或辣椒油树脂。

[0045] 在一些实施方案中,根据本发明的组合物进一步包含选自下组的抗炎剂:海索草、甘草提取物、芦荟、水杨酸,尿囊素、没药醇或富马酸。

[0046] 在其它实施方案中,所述组合物进一步包含选自下组的脂肪减少剂:壬二酸、revivogen或MK-386(4,7-二甲基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-酮)。

[0047] 在进一步的实施方案中,所述组合物进一步包含选自下组的肽:棕榈酰基五肽、泛素、寡肽、神经肽Y、五肽、六肽、乙酰基六肽-3、棕榈酰基五肽-3、表皮生长因子(Egf)、铜和含铜肽类、凝血酶、或成纤维细胞生长因子(Fgf)。

[0048] 在其它实施方案中,所述组合物进一步包含选自下组的脂质:甘油酯类、磷脂类、磷脂酰胆碱或卵磷脂。

[0049] 另外,在一些实施方案中,所述组合物进一步包含选自下组的视黄醇类:维A酸、视黄醇、蔷薇果、或9-顺式视黄酸。

[0050] 另外,一些特殊的实施方案可以进一步包含维生素类,其中所述所述维生素选自下组:维生素A、B1、B2、B3、B5、B6、B7、B9、B12、C、酯-C、D、E、F、或K。其它实施方案可以包含含有维生素的复合体(compounds),例如蔷薇果。

[0051] 进一步的实施方案提供选自下组的伤口恢复剂:尿囊素、 β -葡聚糖、老鹳草提取物、壬二酸、姜黄素、富马酸、 γ -亚麻酸、法尼春(farsenol)、或角鲨烯。

[0052] 在另一个实施方案中,本发明提供包含MMP抑制剂的组合物,所述MMP抑制剂选自下组:最小-结构域MMPs,含有单纯血液结合素结构域的MMPs,明胶-结合MMPs,费林蛋白酶-激活的MMPs,和玻连蛋白样的插入MMPs,I型跨膜MMPs,糖基-磷脂酰肌醇(GPI)-连接的MMPs,或II型跨膜MMPs。

[0053] 在进一步的实施方案中,本发明提供了包含多糖(例如 β -葡聚糖或葡聚糖)的组合物。

[0054] 另外,一些实施方案包含体表以及体表和皮肤支持组分,所述组分选自下组:维生素K,琉璃苣油,亚麻籽,鳕鱼肝油,黑加仑, α 和 β -羟酸,葡萄籽,碧萝芷,蔷薇果,防晒剂,茶树油,乙酰基葡萄糖胺藻类,胶原,弹性蛋白,铜PCA,死海矿物质,甘油,激素乳霜,人生长因子,激动素,羊毛脂,矿物油,橄榄油,氧,全氟萘烷(Rejuvenox),大豆卵磷脂磷脂类,过氧化氢,三氯生,水杨酸,木瓜蛋白酶,真芦荟,薰衣草油,老鹳草油,春黄菊,金盏花,角鲨烷,氧化镁晶体,澳洲坚果油(macademia nut oil),半乳糖阿拉伯聚糖(galactoarabinan),硅酸

镁铝,甜扁桃仁油,芝麻油,棕榈酰基-五肽-3,肽类,苯甲酸,丁二醇,卡波姆,余甘子果实提取物,豚,积雪草提取物,紫锥花(*echinacea angustifolia*,金花菊)提取物,水解小麦蛋白质,丙二醇,熊果提取物,甘草,肌肽,咖啡因,可可脂,夏威夷果(*kukui nut*),雪亚脂,艾蒿提取物(北艾(*artemesia vulgaris*)),芒果奶油,披针形车前草(*plantago lanceolata*)叶提取物,黄原胶,十二烷基硫酸钠,乙醇酸,乳酸,苹果酸,柠檬酸,酒石酸,全一反式视黄酸,尿囊素,翠绿芦荟,氨基丁酸,熊果苷,精氨酸氨基酸,壬二酸,咖啡酸,肌肽,视黄醛(*refin-A*),神经酰胺,葡萄糖酸铜,超氧化物歧化酶,姜黄素,胞嘧啶,β-葡聚糖,脱氢表雄酮, DHEA,二硝基氯苯,甘草酸二钾,己内酰胺, DMSO,弹性蛋白,酯-C,菠萝蛋白酶,红细胞生成素(EPO),月见草油,法尼醇,富马酸, GABA (γ-氨基丁酸/γ-氨基-丁酸), γ-亚麻酸,老鹳草提取物,谷胱甘肽,洋甘草甘草亭酸(*glycyrrhiza glabra glycyrrhetic acid*),橙皮苷,透明质酸, N6-呋喃甲基腺嘌呤激素,曲酸,基质金属蛋白酶的抑制组织抑制剂(TIMPS),维生素 E, 维生素 C,黄酮类化合物,棕榈酰基人参根提取物,泛酸,碧萝芷清除剂,磷脂酰胆碱,白藜芦醇,视黄醇,硅酮,大豆提取物,角鲨烯,硫黄,沙巴棕,生育三烯酚类,泛醌,辅酶 Q10, A 型肉毒毒素制剂(*botox*),肉毒杆菌毒素, EGF, IGF,金盏花成药,不凋花(蜡菊, *immortelle*),绿茶提取物,白茶(*white tea*),红茶,葡糖胺,藻类,酵母,镁,天冬氨酸镁,甘油,孕酮,雌激素,薰衣草,黄瓜, DNA,泛醇,葡萄糖酸锌,油茶(*camellia oleifera*)叶提取物,或石榴。

[0055] 在附加的实施方案中,所述组合物包含至少一种选自下组的附加剂:基础组分、表面活性剂、增稠剂、胶凝剂、稳定剂、乳化剂、分散剂、悬浮剂、保湿剂、润肤剂、酸性或碱性物质、缓冲剂、抗结晶剂、润滑剂、着色剂、香水、赋形剂、起泡剂、稀释剂、填料、粘合剂、或防腐剂。

[0056] 在本发明的另一个方面中,组合物的所述各组分被保护膜所包封。在一些实施方案中,所述保护膜可以是脂质体、纳米球、微脂囊体(*rovisome*)、陶瓷型脂质体(*cerasome*)或纳米壳。在另一个实施方案中,所述保护膜包封一部分所述组分。在进一步的实施方案中,保护性的脂质体膜包封一部分所述组分。

[0057] 组合物 pH 优选地在从约 5 至约 8、更优选从约 6 至约 7 的范围内。它可以通过添加酸(例如,盐酸或柠檬酸)来调节。

[0058] 根据本发明的组合物可以是所有常规用于局部施用的盖伦型医学形式,包括如下的形式:水溶液,含水酒精溶液或油性溶液,水包油型乳剂(O/W),或油包水型乳剂(W/O),或复合型乳剂,例如水性或油性凝胶的、液体无水产物的水包油包水型乳剂(W/O/W),糊状的或固态的,或者在小球或脂质小囊泡的存在下油脂相在水相中的混悬剂,所述小球例如是适合作为聚合纳米颗粒诸如纳米球或纳米囊的小球,所述脂质小囊泡是离子型的和/或非离子型的。这类组合物是根据通常的方法制备的。

[0059] 此外,根据本发明使用的组合物可以大体上是流体并且显示白色或彩色乳霜、香脂、乳、洗剂、浆液、糊剂或泡沫的外观。

[0060] 可以将它们以气雾剂的形式施用到皮肤上。它们也可以是固体形式的,例如棒状。

[0061] 在一些实施方案中,本发明的组合物将包含药物上可接受的和/或合适的载体。

[0062] 在一些实施方案中,措词“药物上可接受的”、“可接受的”和/或“合适的”载体包括任何和/或所有的溶剂、分散介质、涂料、等渗剂、和/或吸收延迟剂和/或诸如此类。用

语“药物上”、“药理上”、“合适的”和 / 或“可接受的”适用于当被给予受试者时不会产生不良的、过敏性的或其它不利的反应的材料、物质或组合物。这类材料的选择和使用可以由本领域技术人员容易地确定。

[0063] 载体可以任选地包括一种或多种组分,所述组分可以是有生物活性的或者无生物活性的。这类任选的无活性组分的实例包括基础组分(例如,水,丙二醇,甘油,聚乙二醇类,硅酮,和 / 或油,例如液体石蜡,植物油,花生油,蓖麻油,和可可脂),表面活性剂,增稠剂(例如,硬脂酸铝和氢羊毛脂),胶凝剂,稳定剂,乳化剂,分散剂,悬浮剂,保湿剂,润肤剂,酸性或碱性物质,缓冲剂,抗结晶剂,润滑剂,着色剂,香水,赋形剂(例如,淀粉,黄蓍胶,和纤维素衍生物),起泡剂,稀释剂,填料,粘合剂,和防腐剂(例如,对羟基苯甲酸甲酯,对羟基苯甲酸丙酯,甲基氯异噻唑啉酮,和甲基异噻唑啉酮)。合适的载体还包括基于水的、基于硅酮的、基于石油的、基于天然油脂的制剂,以及按摩制剂。

[0064] 在一些实施方案中,所述载体可以包含适合于把活性物质、日用香料、色料、闪亮剂(glitter)等施用到皮肤和体表上的胶囊。适合于施用的胶囊包括,例如,由甘露醇、乳糖纤维素和羟丙基甲基纤维素制成的胶囊。合适的胶囊是,例如,采用 Inducehm, Dubendorf, Switzerland 的 Unispheres 方法在市场销售的。

[0065] 本发明还提供了皮肤渗透或皮肤渗入载体。这些载体包括,例如,DMSO、脂质体、亲油性溶剂、卵磷脂、乙二醇单乙醚(transcutol)、纳米球、纳米壳、和微脂囊体(rovisome)。

[0066] 在本发明的其它实施方案中,所述组合物的不溶性铜氧化物被包封在保护膜结构中。所述保护膜结构可以是,例如,中空和固体脂质结构、纳米壳、纳米球、陶瓷型脂质体(cerasome)、微脂囊体(rovisome)或纳米结构。

[0067] 举例来说,在特殊的实施方案中,所述包封用保护性结构是脂质体。脂质体是一个上位概念,包括各种通过产生被包封的脂质双层或聚集体而形成的单层和多层的脂质囊泡。脂质体可以被认为具有带有双层膜的囊泡结构,所述双层膜一般包含磷脂,以及可包含水性组合物的内部介质。

[0068] 在一些实施方案中,本发明的一些或所有组分可以被包封在脂质体的内部,散布在脂质体的脂质双层内,借助于与脂质体相连的连接分子而附着到脂质体上,截留在脂质体中,与脂质体相络合,等等。脂质体的大小根据合成方法的不同而变化。本发明中的脂质体可以是各种大小的。在制备这种脂质体时,可以使用本领域普通技术人员已知的任何方案。

[0069] 在本发明的上下文中,用语“Protegenetic 脂质体”或“Protegenetic 脂质体复合物”一般是指本发明的一些实施方案,在这些实施方案中,保护性的脂质体膜包封着所述皮肤和体表组合物中的一些或所有组分。

[0070] 在进一步的实施方案中,可以使用多于一种保护膜。

[0071] 例如,在一些实施方案中,本发明的组合物包含包封着所述组合物的一种或多种组分的第一保护膜以及包封着所述第一保护膜和没有被第一保护膜所包封的附加组分的第二保护膜。在另一个实施方案中,所述组合物包含包封着所述组合物的一种或多种组分的第一保护膜以及至少一个包封着所述组合物的一种或多种组分的附加保护膜。不管使用单一保护膜还是多个保护膜,都可以对每个膜进行设计以包封所述组合物的一部分组分或所述组合物的所有组分。

[0072] 在某些实施方案中,所述的组合物包含可用于局部施用到皮肤、体表和粘膜上的载体组分。该组合物可以是,例如,乳霜、软膏剂、洗剂、美容剂、肥皂、洗涤剂、面部用喷雾剂、滚珠制剂、面膜、洗净剂、保湿剂以及含组合物的垫、贴剂、条或绷带等。局部用制剂可以包括其它成分,例如降低乳霜或洗剂的干燥速率的保湿剂。

[0073] 已知的是,本发明的美容或皮肤病学组合物还可以含有美容或皮肤病学领域中常见的辅助剂,例如亲水性或亲脂性胶凝剂,亲水性或亲脂性活性物质,防腐剂,抗氧化剂,溶剂,香水,填料,亲脂性或亲水性的滤光剂(sun filters),杀细菌剂,气味吸收剂,色料,盐和聚合物。这些各种辅助剂的量是有关领域中常用的量,例如,在所述组合物总重量的约 0.01 至约 30% 范围内。可以根据这类辅助剂的性质将其引入油脂相中、水相中和 / 或脂质小球中。

[0074] 适合用于本发明组合物的填料可以包括,例如,色素,纤维;滑石;聚酰胺颗粒,更特别是由 Atochem 公司以商标 ORGASOL™ 销售的那些;聚乙烯粉末;基于丙烯酸共聚物的微球,例如由 Dow Corning 公司以商标 POLYTRAP™ 销售的、用乙二醇二甲基丙烯酸酯和甲基丙烯酸月桂酯的共聚物制成的;膨胀的粉末,例如中空的微球,更特别是由 Kemanord Plast 公司以商标 EXPANCEL™ 或者由 Matsumoto 公司以商标 MICROPEARL F80ED™ 销售的微球;交联或非交联的来自天然有机材料(例如玉米、小麦或大米淀粉)的粉末,例如由 National Starch 公司以商标 DRY-FLO™ 销售的、用辛烯基琥珀酸酐(octenylsuccinate anhydride)交联的淀粉粉末;硅酮树脂微球,例如由 Toshiba Silicone 公司以商标 TOSPEARL™ 销售的那些;及其混合物。这类填料可以以基于所述组合物的总重量计在从 0 至 20% wt,更优选从 1 至 10% wt 的量存在。

[0075] 亲水性胶凝剂可以包括,例如,羧乙烯基聚合物例如由 Goodrich 公司以商标 CARBOPOL™ (CTFA 名称:卡波姆)销售的产品,丙烯酸类共聚物例如丙烯酸酯/甲基丙烯酸酯共聚物,聚丙烯酰胺类,以及,例如,以商品名 SEPIGEL™ 销售的混合物,2-丙烯酰氨基 2-甲基丙烷磺酸聚合物和共聚物,不管是交联的还是非交联的,是中和的还是非中和的,例如由 Hoechst 公司以商标“Hostacerin AMPS”(CTFA 名称:聚丙烯酰二甲基牛磺酰胺铵,ammonium polyacryl-dimethyltauramide)销售的产品,多糖例如纤维素衍生物,且更特别是羟乙基纤维素,天然树胶例如黄原胶(xanthane gum),和粘土。

[0076] 亲脂性胶凝剂可以包括改性粘土例如膨润土(bentones),脂肪酸金属盐,乙烯基甲基醚和马来酸酐的聚合物和共聚物例如由 ISP 公司以商标 STABILEZE™ 销售的产品(CTFA 名称:PVM/MA 癸二烯交叉聚合物),以及聚乙烯。

[0077] 活性物质可以包括尤其是因其对皮肤衰老的活性而众所周知的所有活性物质,例如角质层分离剂或脱屑剂(prodesquamant agents),例如, α -羟基-酸,例如乙醇酸、乳酸、苹果酸、柠檬酸、酒石酸、苦杏仁酸及其衍生物; β -羟基-酸,例如水杨酸及其衍生物; α -乙酰-酸,例如抗坏血酸或维生素 C 及其衍生物; β -酮酸(β -ceto-acids);视黄醇类例如视黄醇(维生素 A)及其酯类(palmitate),视黄醛,视黄酸及其衍生物。

[0078] 活性物质还可以包括维生素类,例如,维生素类 B3 或 PP (烟酰胺),B5 (泛醇),E (生育酚),K1 以及那些维生素类的衍生物,更特别是其酯类;抗自由基剂;滤光剂;保湿剂例如多元醇类;神经酰胺;以及绷紧聚合物(tensing polymer),包括有机物例如胶乳,蛋白质水解物和甲壳质衍生物;DHEA 及其衍生物例如 α -羟基-DHEA;Q10 辅酶,漂白脱色剂,

例如曲酸对氨基苯酚衍生物,熊果苷及其衍生物,以及它们的混合物。

[0079] 作为可用于本发明组合物的化学滤光剂,本发明的组合物可以包含可用于美容领域的每种 UVA 和 UVB 滤除剂。

[0080] UVB 滤除剂可以包括例如:1. 水杨酸衍生物,更特别是水杨酸高~~苯~~酯和水杨酸辛酯;肉桂酸衍生物,更特别是由 Givaudan 公司以商标 PARSOL MCX™ 销售的对甲氧基肉桂酸 2-乙基己酯;液体(β' - β -二苯基丙烯酸酯)衍生物,更特别是 α -氰基- α - β -二苯基丙烯酸 2-乙基己基酯或由 BASF 公司以商标 UVINUL N539™ 销售的氰双苯丙烯酸辛酯;对氨基苯甲酸衍生物;由 Merck 公司以商标 EUSOLEX6300™ 销售的 4-甲基苯亚甲基樟脑;由 Merck 公司以商标 EUSOLEX232™ 销售的 2-苯基苯并咪唑 5-磺酸;1,3,5-三嗪衍生物,更特别是:由 BASF 公司以商标 UVINUL T150™ 销售的 2,4,6-三[p-2'-乙基己基-1'-氧羰基]苯胺基]-1,3,5-三嗪,和由 Sigma3V 公司以商标 UVASORB HEB™ 销售的二辛基丁酰胺三嗪酮,以及这类滤除剂的混合物。

[0081] UVA 滤除剂可以包括例如:二苯甲酰甲烷衍生物,更特别是由 Givaudan 公司以商标 PARSOL1789™ 销售的 4-(叔丁基)4'-甲氧基二苯甲酰甲烷;苯 1,4[二(3-亚甲基樟脑-10-磺)]酸,可能是部分或全部中和形式的,由 Chimex 公司以商标 MEXORYL SX™ 销售;二苯甲酮衍生物,例如:2,4-二羟基二苯甲酮(benzophenone-1),2,2',4,4'-四-羟基二苯甲酮(benzophenone-2),由 BASF 公司以商标 UVINULM40™ 销售的 2-羟基-4-甲氧基-二苯甲酮(benzophenone-3),由 BASF 公司以商标 UVINUL MS40™ 销售的 2-羟基-4-甲氧基-二苯甲酮-5-磺酸(benzophenone-4) 以及其磺酸盐形式(benzophenone-5),2,2'-二羟基-4,4'-二甲氧基-二苯甲酮(benzophenone-6),5-氯-2-羟基二苯甲酮(benzophenone-7),2,2'-二羟基-4-甲氧基-二苯甲酮(benzophenone-8),2,2'-二羟基-4,4'-二甲氧基-二苯甲酮-5,5'-二磺二酸的二钠盐(benzophenone-9),2-羟基-4-甲氧基-4'-甲基-二苯甲酮(benzophenone-10), benzophenone-11,2-羟基-4-(辛氧基)二苯甲酮(benzophenone-12);甲硅烷衍生物或带有二苯甲酮基的聚有机硅氧烷;邻氨基苯甲酸酯类,特别是由 Haarman&Reimer 公司以商标 NEO HELIOPAN MA™ 销售的邻氨基苯甲酸~~苯~~酯;每个分子中具有至少两个苯并噁唑基(benzoazoly1)或至少一个苯并二噁唑基(benzodiazoly1)的化合物,更特别是由 Haarman&Reimer 公司销售的 14-双-苯并咪唑基-亚苯基-3,3',5,5'-四磺酸及其盐;N-取代的苯并咪唑基-苯并噁唑或苯并咪唑基-苯并噁唑的基于二氧化硅的衍生物,且特别是:2-[1-[3-[1,3,3,3-四甲基-1-[(三甲基甲硅烷基)氧基]-二硅氧烷基]-丙基]-1H-苯并咪唑-2-基]-苯并噁唑,2-[1-[3-[1,3,3,3-四甲基-1-[(三甲基甲硅烷基)氧基]-二硅氧烷基]-丙基]-1H-苯并咪唑-2-基]-苯并噁唑,2-[1-(3-三甲基甲硅烷基-丙基)-1H-苯并咪唑-2-基]-苯并噁唑,6-甲氧基-1,1'-双(3-三甲基甲硅烷基-丙基)-1H,1'H-[2,2']二苯并咪唑基-苯并噁唑,2-[1-(3-三甲基甲硅烷基-丙基)-1H-苯并咪唑-2-基]-苯并噁唑,它们被描述于专利申请 EP-A-1028120;三嗪衍生物,且更特别是由 Ciba Geigy 公司以商标 TINOSORB S™ 销售的 2,4-双{[4-(2-乙基-己基氧基)-2-羟基]-苯基}-6-(4-苯基)-1,3,5-三嗪和由 Ciba Geigy 公司以商标 TINOSORB M™ 销售的 2,2'-亚甲基双-[6-(2H 苯并三唑-2-基)4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚];及其混合物。

[0082] 也可以使用这类滤除剂中数种的混合物,以及 UVB 和 UVA 滤除剂的混合物,还可以

使用与物理滤除剂的混合物。

[0083] 物理滤除剂可以包括钛(无定形的或晶态的二氧化钛,为金红石或锐钛矿形式的),锌,铁,锆,铈氧化物或其混合物。这类金属氧化物可以是具有微米粒度或纳米粒度的颗粒形式的(纳米色素)。在纳米色素形式中,颗粒平均粒度在例如从约 5 至约 100nm 的范围内。纳米色素优选地用在本发明的组合物中。

[0084] 通常用于本发明的组合物中的滤除剂包括由 Hoffmann-Laroche 公司以商标 Parsol MCX 销售的对甲氧基肉桂酸 2-乙基己基酯,由 Chimex 公司以商标 MEXORYL SX™ 销售的苯 1,4[二(3-亚甲基樟脑-10-磺)]酸,由 BASF 公司以商标 UVINUL M40™ 销售的 2-羟基-4-甲氧基-二苯甲酮,由 Merck 公司以商标 EUSOLEX232™ 销售的 2-苯基苯并咪唑-5-磺酸,及其混合物。

[0085] 本发明使皮肤得以平滑,使皮肤皱纹和细皱纹得以弱化。

[0086] 于是,本发明还提供了美容处理方法,该方法用于使皮肤绷紧(tensing)和平滑从而立即使皱纹和/或细纹弱化,该方法的特征在于将例如上文所述的组合物涂敷到所述皮肤上。

[0087] 本发明还提供了用于起皱纹的皮肤的美容处理方法,其中以使皱纹或细纹或者其它皮肤衰老迹象弱化的有效量将例如上文所述的组合物涂敷到所述起皱纹的皮肤上。

[0088] 诸如“皮肤衰老”、“皮肤衰老的迹象”、“局部施用”之类的所有用语都以它们在开发、测试和市场化美容和个人护理产品的领域中通常和广泛使用的意义上使用。根据本发明的用语“美容组合物”或更简洁地只有“组合物”涉及一种制剂,该制剂可以用于美容目的或者用作递送一种或多种药物成分的基础。也有可能的是,将这些制剂同时用于所述这些目的中的两种或更多种目的。

[0089] 在一些实施方案中,将本发明的组合物作为美容产品的一部分进行配制。

[0090] 本文所使用的“美容品”包括但不限于:唇膏、睫毛油、胭脂、粉底化妆品、腮红、眼线膏、唇线笔、透明高光亮唇膏、面部用或身体用清爽粉(facial or body powder)、防晒剂和遮光剂、摩丝、喷雾剂;可以是如下形式的:乳霜、洗剂、凝胶剂、软膏剂、乳剂、胶体、溶液、混悬剂、小粉盒(compact)、固体、笔、喷射制剂、刷涂制剂(brush-on formulation)等。

[0091] 本发明的组合物可用于预防、减轻或消除受试者的皮肤老化或皮肤缺陷。

[0092] “皮肤老化或皮肤缺陷的迹象”包括但不限于由于皮肤衰老导致的所有表面上看得见且摸得着的可察觉的现象以及任何其它宏观或微观结果。这类迹象可以由内因或外因(例如,岁年龄老化和/或环境伤害)诱导或引起。这些迹象可能起因于各种过程,所述过程包括但不限于结构不连续性的发展例如皱纹和粗深皱纹,皮肤线,缝隙,肿块,大孔(例如,与皮肤附件结构有关,所述结构例如汗腺管、皮脂腺或毛囊),或者不平度或粗糙度,皮肤弹性的损失(功能性皮肤弹性蛋白的损失和/或失活),下垂(包括眼区和下颊的浮肿),皮肤坚实度的损失,皮肤绷紧度的损失,皮肤变形回弹性的损失,变色(包括黑眼圈),斑点,灰黄色,色素沉着过度的皮肤区域例如老人斑和雀斑,角化病,异常的分化,角化过度,弹性组织变性,胶原分解,以及角质层、真皮、表皮、皮肤血管系统(例如,毛细管扩张或蜘蛛形脉管,spider vessels)和下面组织(特别是那些接近于皮肤的组织)中的其它组织学变化。

[0093] 用于预防性地调节皮肤状况的本发明组合物包括延迟、最小化和/或防止皮肤的看得见的和/或能触知的不连续性(例如,可以凭视觉或靠触觉来发觉的皮肤纹理不规则

性),包括皮肤老化的迹象。

[0094] 用于治疗性地调节皮肤状况的本发明组合物包括改善(例如,减少、最小化和/或消除)皮肤的不连续性,包括皮肤衰老的迹象。采用本发明的组合物生产的产品中有一些产品以及实际上所述组合物自身都可以用于预防性地或治疗性地调节皮肤状况。

[0095] 本发明的产品和组合物中有一些能用于改善皮肤外观和/或肤感。例如,通过将优选的本发明的组合物涂敷到皮肤上之后提供立即看得见的皮肤改善,这些组合物可用于改善有缺陷的或受到侵害的皮肤的状态。一般而言,进一步含有颗粒材料的本发明的组合物对于提供立即看得见的改善来说会是最有用的。

[0096] 本发明的组合物中有一些还可以提供附加的益处,包括稳定性,没有显著的(消费者不能接受的)皮肤刺激,抗炎活性以及良好的审美学效果。

[0097] 在一些实施方案中,本发明提供了预防、减轻或消除受试者皮肤老化或皮肤缺陷的方法,所述方法包括使受试者的受到侵染的皮肤与包含作为其中主要活性成分的不溶性铜氧化物的组合物局部地接触,其中所述不溶性铜氧化物以在约 0.25%—约 3% w/w 之间的浓度存在于所述组合物中。在一些实施方案中,本发明提供了预防、减轻或消除受试者皮肤老化或皮肤缺陷的方法,所述方法包括使受试者的受到侵染的皮肤与包含作为其中主要活性成分的不溶性铜氧化物的组合物局部地接触,其中所述不溶性铜氧化物以粒度在从约 0.5 至约 10 微米的范围内的颗粒的形式存在。

[0098] 在一些实施方案中,在 24 小时期间内,皮肤暴露于制剂达到在至少约 6 小时—8 小时之间的时段。在一些实施方案中,为获得最好的结果,这种暴露是每天。在一些实施方案中,本文中所述的皮肤外观的改善在开始处理之后只不过 7 天就可以看到,而在一些实施方案中,受试者会在不到 28 天之内看到减少鱼尾纹(crow's feet)、鱼尾皱纹(crow's feet wrinkles)方面的改善,整体皮肤红光焕发,以及皮肤皱纹外观的整体降低。

[0099] 局部用乳霜

[0100] 在一个实施方案中,本发明提供了局部用乳霜组合物,该组合物包含水,辛基十二烷醇。三(辛酸/癩酸)甘油酯,聚二甲基硅氧烷,澳洲坚果油酸乙酯(Ethyl Macadamate),十六烷基酯,三山嵛精(Tribehenin),三山嵛精 PEG-20 酯类,二甲基月桂胺油酸盐,牛油树帕金(乳木果油, shea butter),棕榈酰基寡肽(生物肽(Biopeptide) CL™),聚山梨酸酯 80 (Polysorbate80),环状聚二甲基硅氧烷,辛酸十六/十八烷酯,丙二醇,可溶性胶原,藻类提取物,透明质酸钠,胶体金,不凋花(蜡菊, Immortelle), β 葡聚糖,胶态痕量矿物质,黄金球(Gold Uniphères),聚二甲基硅氧烷 PEG-8 白池花籽油酸酯(Meadowfoamate),钠 PCA,羟基乙基脲,棕榈酸视黄酯(维生素 A 棕榈酸酯),生育酚乙酸酯(维生素 E 乙酸酯),泛醇(维生素 B5),翠绿芦荟(真芦荟)叶汁液,积雪草(雷公根 Gotu Kola)提取物,金盏花(万寿花, Marigold)花提取物,洋甘草(甘草)根提取物,山茶(绿茶)叶提取物,核桃(胡桃)籽提取物,玫瑰果(Rosa Mosqueta)(野玫瑰果, rose hip)油,葡糖胺 HCl,酵母提取物,脲,日用香料,硬脂酸甘油酯,蜂蜡,生育酚,没药醇,黄原胶,丙烯酰二甲基牛磺酸铵(Ammonium Acryloyldimethyltaurate)/VP 共聚物,丙烯酸钠/丙烯酰二甲基牛磺酸钠(Sodium Acryloyldimethyl Taurate)共聚物,乙基己基甘油,以及苯氧基乙醇。

[0101] 面膜

[0102] 在另一个实施方案中,本发明提供了面膜组合物,该组合物包含至少一种选自

下组的组分:水,硅酸镁钠,甘油,云母,二氧化钛, polyquaternium-7, 羟基乙基脲, 聚丙烯酰胺, C13-14 异链烷烃, 月桂基聚氧乙烯 (7) 醚, 不凋花(蜡菊, Immortelle) 精油, 胶体金, 二棕榈酰基羟基脯氨酸, 抗坏血酸四己基癸酯, 苯甲酸 C12-15 烷基酯, 三山嵛精(Tribehenin), 神经酰胺 II, PEG-40 油菜籽甾醇, 棕榈酰基寡肽, 氯化铋, 硫酸镁, 碳酸钙, 氧化锌, 丙二醇, 对羟基苯甲酸甲酯, 对羟基苯甲酸丙酯, 山梨酸钾, 和日用香料。优选地, 在一些非限制性的实施方案中, 所述面膜组合物包含下列重量百分数的各组分:

[0103] 水从约 QS 至 100.00%; 硅酸镁钠从约 2.0-10.00%; 甘油从约 1.0-10.00%; 云母从约 0.05-3.000%; 二氧化钛从约 0.05-5.000%; Polyquaternium-7 从约 0.05-1.000%; 羟基乙基脲从约 0.05-5.000%; 聚丙烯酰胺从约 0.05-0.500%; C13-14 异链烷烃从约 0.10-1.000%; 月桂基聚氧乙烯 (7) 醚从约 0.05-1.000%; 白叶蜡菊(Helichrysum Angustifolium) (不凋花, 蜡菊, Immortelle) 提取物从约 0.001-1.00%; 胶体金从约 0.001-1.00%; 二棕榈酰基羟基脯氨酸从约 0.001-1.00%; 抗坏血酸四己基癸酯从约 0.001-1.00%; 苯甲酸 C12-15 烷基酯从约 0.001-1.00%; 三山嵛精(Tribehenin) 从约 0.001-0.50%; 神经酰胺 II 从约 0.001-0.50%; PEG-40 油菜籽甾醇从约 0.001-0.50%; 棕榈酰基寡肽从约 0.0001-0.5%; 氯化铋从约 0.05-1.000%; 硫酸镁从约 0.0001-1.0%; 碳酸钙从约 0.0001-1.0%; 氧化锌从约 0.0001-1.0%; 丙二醇从约 0.01-2.000%; 对羟基苯甲酸甲酯从约 0.05-0.300%; 对羟基苯甲酸丙酯从约 0.05-0.300%; 山梨酸钾从约 0.01-0.300%; 日用香料从约 0.01-0.500%。

[0104] 在进一步的非限制性的实施方案中, 所述面膜组合物包含下列重量百分数的各组分: 水 A; 硅酸镁钠 C; 甘油 C; 胶体金(24K) D; 云母(Gold) E; 二氧化钛 E; 聚季铵盐(Polyquaternium)-7E; 羟基乙基脲 E; 聚丙烯酰胺 E; C13-14 异链烷烃(isoparaffin) E; 月桂基聚氧乙烯 (7) 醚 E; 白叶蜡菊(Helichrysum Angustifolium) (不凋花, 蜡菊, Immortelle) 提取物 E; 氯化铋 E; 蓖麻(Castor) 籽油 E; 苯氧基乙醇 E; 乙基己基甘油 E; 二棕榈酰基羟基脯氨酸 F; 抗坏血酸四己基癸酯 F; 日用香料 F; 硫酸镁 F; 碳酸钙 F; 氧化锌 F; 组合物代号 A: 从约 30% 至约 100%; B: 从约 10% 至低于约 30%; C: 从约 3% 至低于约 10%; D: 从约 1% 至低于约 3%; E: 从约 0.1% 至低于约 1%; F: 低于约 0.1%。

[0105] 在附加的实施方案中, 所述面膜组合物进一步包含 Protegenetic 脂质体。在一些实施方案中, 所述 Protegenetic 脂质体占所述组合物重量的约 0.01-1.0%。

[0106] 浆液

[0107] 在另一个实施方案中, 本发明提供了浆液组合物, 该组合物包含至少一种选自下组的组分: 环状五硅氧烷(cyclopentasiloxane), 聚二甲基硅氧烷, 乙烯基聚二甲基硅氧烷共聚醇交联聚合物(copolyol crosspolymer), 不凋花(蜡菊, Immortelle) 精油, 胶体金, 金箔, 二棕榈酰基羟基脯氨酸, 和抗坏血酸四己基癸酯。优选地, 在一些非限制性的实施方案中, 所述浆液组合物包含下列重量百分数的各组分: 环状五硅氧烷从约 QS 至 100.00%; 聚二甲基硅氧烷 / 乙烯基聚二甲基硅氧烷交联聚合物从约 0.01-50.0000%; 白叶蜡菊(Helichrysum Angustifolium) (不凋花, 蜡菊, Immortelle) 提取物从约 0.0001-1.000%; 胶体金从约 0.0001-2.000%; 金箔从约 0.0001-1.000%; 二棕榈酰基羟基脯氨酸从约 0.0010-1.000%; 抗坏血酸四己基癸酯从约 0.0010-1.000%。

[0108] 在进一步的非限制性的实施方案中, 所述浆液组合物包含下列重量百分数的各

组分：环状五硅氧烷 A；聚二甲基硅氧烷 / 乙烯基聚二甲基硅氧烷交联聚合物 C；白叶蜡菊 (Helichrysum Angustifolium, 不凋花, 蜡菊, Immortelle) 提取物 F；金箔 (CI77480) F；二棕榈酰基羟基脯氨酸 F；抗坏血酸四己基癸酯 F；胶体金 (24K) F；组合物代号 A：从约 30 至约 100%；B：从约 10% 至低于约 30%；C：从约 3% 至低于约 10%；D：从约 1% 至低于约 3%；E：从约 0.1% 至低于约 1%；F：低于约 0.1%。

[0109] 在另外的实施方案中，所述浆液组合物进一步包含 Protegenetic 脂质体。在一些实施方案中，所述 Protegenetic 脂质体占所述组合物重量的约 0.01 — 1.0%。

[0110] 所谓“给予”或“施用”是指以一种能达到所需目的的方式将组合物递送给受试者。可以将本发明的组合物给予任何合适的受试者，包括动物、人类以及其它生物。在动物这个情形中，本发明的组合物也可以用于对任何合适的动物受试者（例如猫、狗或马）的兽医学给予。

[0111] 要理解的是，在本说明书和附图中重复使用的参考字符旨在表示本发明的相同或相似的特征。

[0112] 本领域技术人员能理解的是，在不背离所附权利要求书中限定的本发明实质和范围的情况下可以在此作出各种形式上和细节上的变化。本领域技术人员能认可或者仅仅通过例行试验就能确认本文中所述本发明具体实施方案的很多等同方式。这些等同方式旨在包含在权利要求书的范围内。

[0113] 在一个实施方案中，“约”这个措辞指的是与指明的数值相差 1 — 10%，或者在另一个实施方案中，相差 5 — 15%，或者在另一个实施方案中，相差至多 10%，或者在另一个实施方案中，相差至多 25%，除非那里的语境指出该差值不应导致大于 100% 的数值。

[0114] 在权利要求书中，诸如“一个”、“该”和“所述”是指一个或者多于一个，除非另有说明或者从上下文来看是明显的。如果一个组的各成员中的一个、多于一个或所有成员存在于给定产品或方法中，在给定产品或方法中使用，或者与给定产品或方法相关，那么在该组的各成员之间包括“或”或者“和 / 或”的各权利要求或表述就被认为是满足条件的，除非另有说明或者从上下文来看是明显的。本发明包括这样的实施方案，在这些实施方案中，所述组的恰好一个成员存在于给定产品或方法中，在给定产品或方法中使用，或者与给定产品或方法相关。本发明还包括这样的实施方案，在这些实施方案中，所述组的各成员中的多于一个或所有成员存在于给定产品或方法中，在给定产品或方法中使用，或者与给定产品或方法相关。此外，要理解的是，在各种实施方案中，本发明提供了所有的变化、组合和排列，其中把所列各权利要求中一个或多个权利要求中的一个或多个限定、要素、项目、描述性的术语等引入从属于同一基础权利要求的另一个权利要求，除非另有说明或者除非对于本领域技术人员而言明显会引起矛盾或不一致。在以清单的形式列出各要素的情形中，例如马库什组形式等，要理解的是，每个亚组的各要素也被公开，而且任何要素都可从所述组中删除。应当理解的是，一般而言，在所述发明或者所述发明的各个方面被称作包含特殊的要素、特征等的情形中，本发明的某些实施方案或者本发明的各个方面由或者实质上由这类要素、特征等组成。为简单起见，那些实施方案没有在每种情形中都被用这些文字在本文予以明确阐述。为方便起见，用从属权利要求的形式提出某些实施方案，但是本发明人保留以独立权利要求的形式重新撰写任何从属权利要求的权利，目的在于包含独立权利要求的各要素或限定以及所述从属权利要求所从属的任何其它权利要求的各要素或限定，而且这

样重新撰写过的权利要求应被视为在各个方面都等同于在以独立形式重新撰写之前呈任何形式(修改过的或者未修改的)的从属权利要求。

[0115] 虽然借助具体实施例描述了本发明,但是本发明提供了包含上述各组分的变化的一些实施方案。

[0116] 因此,在不背离本发明实质的情况下,本领域技术人员可以作出变化、省略、替换和改变。

[0117] 如下实施例描述了本发明的某些实施方案,而不应该以任何方式限制本发明包含的实施方案的范围。

具体实施方案

[0118] 实施例 1:

[0119] 含有不溶性铜氧化物的乳霜制剂

[0120] 在设计本发明的含有不溶性铜氧化物的制剂时,务必保持所述铜氧化物的离子储器(ionic reservoir)。

[0121] 用来保持所述储器的一种手段是通过将所述不溶性铜氧化物保持在隔离的隔室中,例如借助于对所述铜氧化物颗粒的包囊化,或者通过在乳液内分配,例如作为油包固体型的(soild-in-oil)或者水包油包固体型(solid-in-oil-in-water)的乳剂。

[0122] 在一些实施方案中,所述包囊化制剂或分配制剂具有一种触发释放机制,该机制促进了被分配的不溶性铜氧化物的释放,例如,通过在蜡组合物中配制,所述蜡组合物在所需温度下熔化,所需温度例如是与制剂接触的皮肤的温度,而不是室温或制剂的贮存温度。在另一个实施方案中,可以构造所述胶囊用材料,从而能在所需物理压力的存在下释放所述铜氧化物。

[0123] 在一些实施方案中,所述包囊化制剂取决于铜氧化物粉末在纤维素中的包囊化。在一些实施方案中,将几乎液体形式的所述纤维素作为涂料涂到所述粉末的各颗粒上,在干燥之后形成硬壳。当随着时间的过去在基于水的乳霜中配制时,所述纤维素变软,而且当手工操作时,可以导致局部施用期间纤维素中所含铜氧化物颗粒的有效释放。。

[0124] 在另一个实施方案中,胶囊用材料释放可以随时间变化。

[0125] 将微粒化的铜氧化物配制到水包油基乳剂中。有用的制剂由脂质、硅酮、诱导剂(derivatives)、乳化剂、防腐剂和所述铜氧化物组成。一种代表性的组合物列表如下:按重量硅酮 20 山嵛醇,稀释剂 10 乳化剂 5 保护性聚合物 1 防腐剂 1.0 铜氧化物 3.0 水 QS。

[0126] 在本发明的一些实施方案中,当铜氧化物物质颗粒被包入胶囊时,对离子释放和离子保留的控制得以维持。当需要离子释放时,包封所述铜氧化物颗粒的材料需要破裂,从而使尽可能多的离子会穿透皮肤各层,以便刺激毛发生长的必需生物学机制。

[0127] 实施例 2:

[0128] 含有不溶性铜氧化物的其它制剂

[0129] 按照本发明,含有不溶性铜氧化物的海绵或泡沫制剂也是适当的。

[0130] 将铜氧化物粉末加到适当的赋形剂中,而在聚乌拉坦泡沫这个实例中,在将这类赋形剂混合在一起以达到所需的泡沫形成反应之前,它们可以是异氰酸酯或羟基组分。

[0131] 也可使用不溶性铜氧化物的粉末制剂。利用本领域中已知的以及本文中所述的任

意方法,制剂是容易制备的。

[0132] 实施例 3:

[0133] 含有不溶性铜氧化物的制剂减少皮肤皱纹

[0134] 材料与方法

[0135] 将铜氧化物纯化至 99.9 % 并借助于改进的向量研磨法(vector grinding process)研磨至粒度为大约 1 微米的粉末。所述改进的向量研磨法使所述粉末在非常快的时间间隔内暴露于非常高和非常低的压力,导致所述粉末“爆炸”。务必防止粉末的研磨,使得粒度不低于 0.5 微米。

[0136] 将这样研磨过的铜氧化物粉末包入丙烯酸类树脂(acrylic)/纤维素硬套中,产生白色的胶囊化颗粒,该颗粒很好地悬浮于白色乳霜基料中。将铜氧化物包入硬的有机纤维素中。包封中的颗粒的粒度在 70 微米左右。颗粒的壳是硬的并且保持这种状态,直到它已经在所述乳霜中达 72 小时左右,在该时刻之前,它软化并且容易地破裂 { 参见例如, WO/2009/138978,通过引用的方式全文并入本文 }。

[0137] 胶囊化 72 小时之后,在手指之间轻轻地摩擦胶囊化颗粒,并且确认了胶囊化内容物的释放。

[0138] 制备了含有 0.4 % 不溶性铜氧化物的乳霜制剂。使用可商购的旁氏(Pond's)面部和手部用乳霜基料组合物。在室温下,将如上述制备的胶囊化铜氧化物颗粒混合入乳霜基料中。就在装瓶之前,将所需用量的活性成分加到现成的乳霜中,并在非常简单的混合器(如果需要,该混合器可以非常缓慢地运行)中混合少于 20 分钟。在 300 转 / 分钟下进行混合例如 20 分钟,将 200 毫升的乳霜与 7 克的粉末混合,最终载荷为 3 % 活性粉末。

[0139] 结果:

[0140] 评价含有不溶性铜的乳霜组合物对多于 30 名受试者的效果。给受试者涂敷少量的含铜乳霜或安慰剂,每天涂敷一次,持续 4 周,在早上涂敷。参与者证实了顺从性。15 名受试者局部施用了仅仅含有旁氏(Ponds)基料乳霜的安慰剂制剂,而多于 15 名受试者接受了所述含铜制剂。在基线时和在开始涂敷乳霜之后四周给受试者照相。图 1 — 4A — F 描述了用含铜制剂处理的四名受试者,并且在基线时(“之前”)和在四周的处理方案之后(“之后”)拍摄正面的和侧面的全脸部(full face)照片。正如从每张图可以看到的(将图片 D — F 与 A — C 进行对比,这些图片分别显示正面图、左侧面图和右侧面图),皮肤皱纹的数量减少了,而且皮肤质量得到改善,以致于剩下的皱纹显得模糊了并更浅表地位于皮肤中。随访研究表明,仅含 0.25 % 不溶性铜氧化物的可比较的乳霜制剂是有效的,而且产生了所需的结果,显示出皮肤皱纹数量的减少和皮肤质量的改善(数据未示出)。



图1A

图1B

图1C



图1D

图1E

图1F



图 2A

图 2B

图 2C



图 2D

图 2E

图 2F



图 3A

图 3B

图 3C



图 3D

图 3E

图 3F

图4A

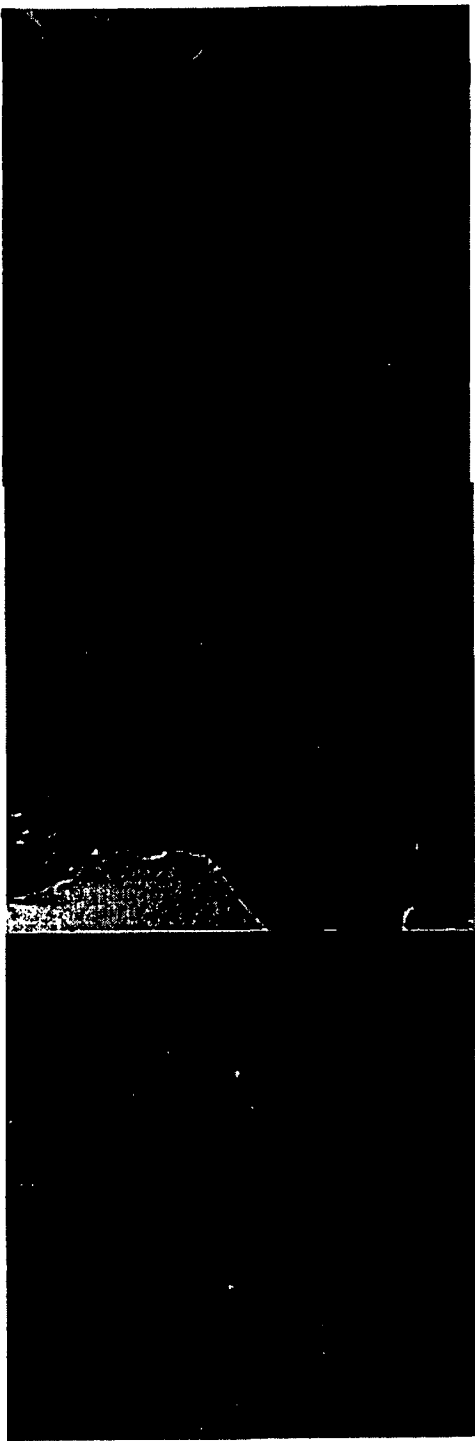


图4B

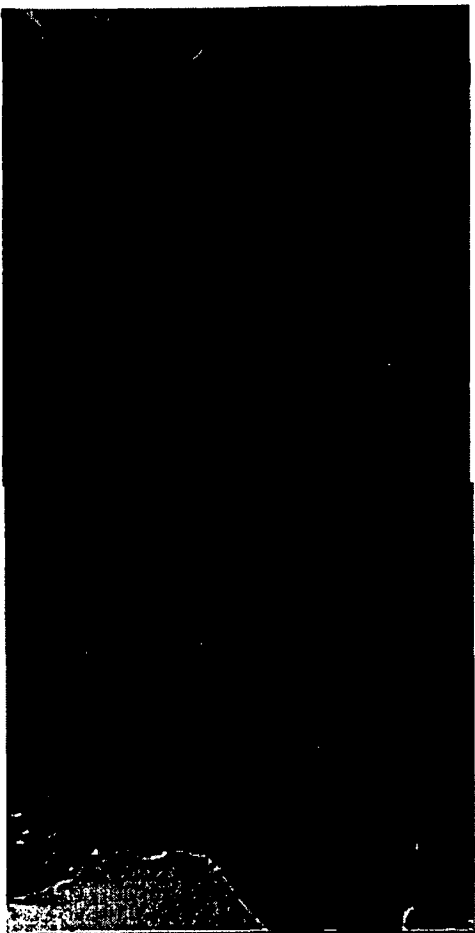


图4C

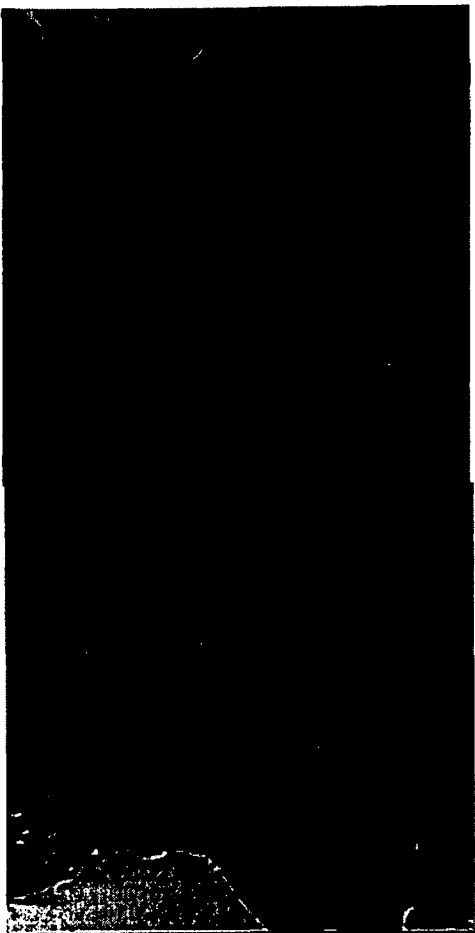


图4D

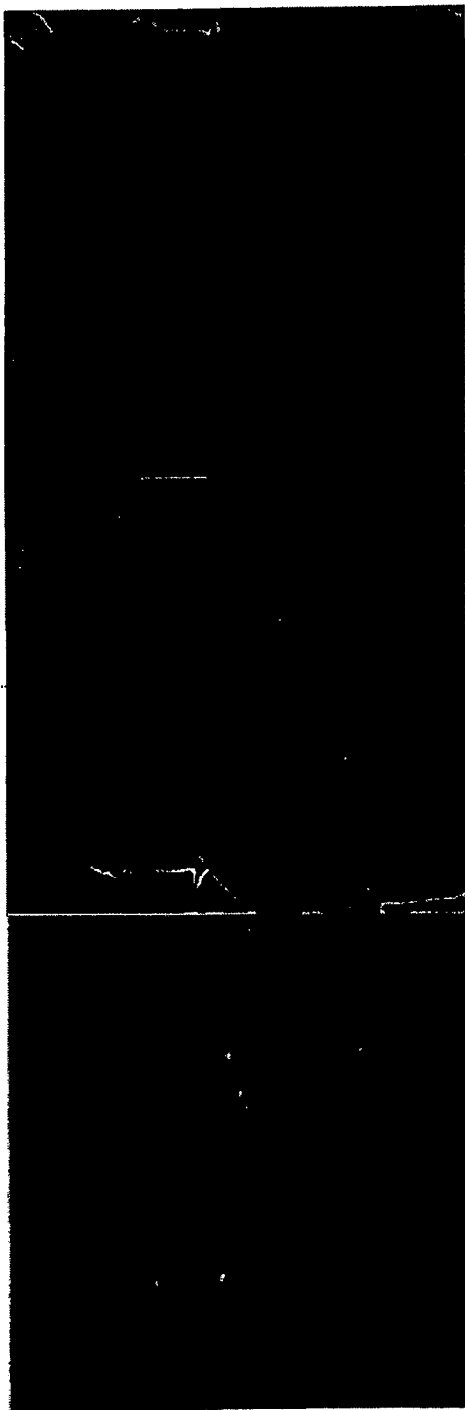


图4E



图4F

