



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113616539 A

(43) 申请公布日 2021.11.09

(21) 申请号 202110491297.6 *A61K 8/19* (2006.01)
(22) 申请日 2021.05.06 *A61K 8/44* (2006.01)
(30) 优先权数据 *A61K 8/86* (2006.01)
63/020,909 2020.05.06 US *A61K 8/894* (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01)
(71) 申请人 玫琳凯有限公司 *A61K 8/68* (2006.01)
地址 美国德克萨斯州 *A61K 8/9789* (2017.01)
(72) 发明人 蒂凡尼·卡尔 吉赛·卡拉哈斯蒂 *A61Q 19/00* (2006.01)
利沙·万佩尔特 大卫·甘 *A61Q 19/08* (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京柏杉松知识产权代理事
务所(普通合伙) 11413
代理人 邱俊霞 王庆艳
(51) Int. Cl.
A61K 8/49 (2006.01)
A61K 8/365 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)

权利要求书2页 说明书28页

(54) 发明名称

化妆品组合物

(57) 摘要

本发明一般涉及使用方法和组合物,其可用于破坏死皮细胞和新的、健康的细胞之间的连接,以刺激表皮剥落、增强皮肤屏障功能、改善皮肤光彩、改善皮肤纹理外观、加快皮肤更新、加快表皮剥落、提高皮肤平滑度、增加水分含量、吸引水、使表皮剥落、减少或消除表皮剥落造成的刺激、更新皮肤、增加皮肤光彩、使皮肤柔软、增加皮肤平滑度、使皮肤水合、使皮肤平滑、使皮肤变亮、减少皮肤老化的迹象和/或增加化妆品组合物表皮剥落、减少或消除表皮剥落造成的刺激、更新皮肤、增加皮肤光彩、使皮肤柔软、增加皮肤平滑度、使皮肤水合、使皮肤平滑、使皮肤变亮和/或减少皮肤老化的迹象的功效。组合物包含乙醇酸和葡糖酸内酯的组合。

1. 包含有效量的乙醇酸和葡糖酸内酯的组合物在制备用于刺激人的表皮剥落、去除死皮细胞、增加细胞更新、改善皮肤光彩、改善皮肤纹理和/或加快皮肤更新的制剂中的用途,其中所述组合物被局部施用至人的皮肤,其中组合物的局部施用刺激表皮剥落、去除死皮细胞、增加细胞更新、改善皮肤光彩、提高皮肤纹理和/或加快皮肤更新。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中组合物包含0.1重量%至15重量%的乙醇酸和0.1重量%至10重量%的葡糖酸内酯。

3. 根据权利要求1所述的用途,其中在向皮肤施用所述组合物之前,将至少第二皮肤护理组合物施用至皮肤。

4. 根据权利要求1所述的用途,其中在向皮肤施用所述组合物之前,将所述组合物与第三皮肤护理组合物组合。

5. 根据权利要求4所述的用途,其中第三皮肤护理组合物对皮肤的平滑作用有影响。

6. 根据权利要求4所述的用途,其中第三皮肤护理组合物对皮肤的平滑作用没有影响。

7. 根据权利要求1所述的用途,其中组合物还包含有效量的水、甘油、丁二醇、氢氧化钾和/或甜菜碱中的一种或多种,以保湿和/或增强皮肤产品的平滑作用。

8. 根据权利要求7所述的用途,其中组合物还包含:

1重量%至95重量%的水;

0.1重量%至20重量%的甘油;

0.1重量%至10重量%的丁二醇;

0.1重量%至5重量%的氢氧化钾;和/或

0.01重量%至3重量%的甜菜碱。

9. 根据权利要求1所述的用途,其中组合物还包含甲基葡糖醇聚醚-20、PEG-8聚二甲基硅氧烷、苯氧乙醇、羟乙基纤维素和/或辛甘醇中的一种或多种。

10. 根据权利要求9所述的用途,其中组合物还包含:

0.01重量%至5重量%的甲基葡糖醇聚醚-20;

0.01重量%至5重量%的PEG-8聚二甲基硅氧烷;

0.01重量%至1重量%的苯氧乙醇;

0.01重量%至1重量%的羟乙基纤维素;和/或

0.01重量%至1重量%的辛甘醇。

11. 根据权利要求1所述的用途,其中组合物还包含保湿剂、润肤剂、皮肤调理剂和/或pH调节剂中的一种或多种。

12. 根据权利要求1所述的用途,其中组合物包含1重量%至10重量%的葡糖酸内酯。

13. 根据权利要求12所述的用途,其中组合物包含3重量%至7重量%的葡糖酸内酯。

14. 根据权利要求1所述的用途,其中组合物包含1重量%至7重量%的乙醇酸。

15. 根据权利要求14所述的用途,其中组合物包含2重量%至5重量%的乙醇酸。

16. 根据权利要求1所述的用途,其中组合物还包含40重量%至85重量%的水、2重量%至15重量%的甘油和/或仙人果提取物。

17. 一种增强皮肤护理组合物的活性的方法,所述方法包括使增强组合物与皮肤护理组合物组合,其中增强组合物包含有效量的乙醇酸和葡糖酸内酯,以增加或提升皮肤护理组合物刺激表皮剥落、去除死皮细胞、增加细胞更新、改善皮肤光彩、改善皮肤纹理和/或加

快皮肤更新的能力。

18. 根据权利要求17所述的方法,其中皮肤护理组合物对皮肤的平滑作用有影响。

19. 根据权利要求17所述的方法,其中皮肤护理组合物对皮肤的平滑作用没有影响。

20. 一种产品增强组合物,其包含有效量的乙醇酸和葡糖酸内酯的组合,以刺激表皮剥落、去除死皮细胞、增加细胞更新、改善皮肤光彩、改善皮肤纹理和/或加快皮肤更新。

化妆品组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年5月6日提交的美国临时专利申请序列第63/020909号的优先权权益,其通过引用整体并入本文。

技术领域

[0003] 本发明一般涉及可用于刺激皮肤表皮剥落、去除使皮肤看起来粗糙和暗淡的死皮细胞、增加细胞更新、改善皮肤光彩、改善皮肤纹理、加快皮肤更新和/或增加化妆品刺激皮肤表皮剥落、去除使皮肤看起来粗糙和暗淡的死皮细胞、增加细胞更新、改善皮肤光彩、改善皮肤纹理、加快皮肤更新的功效的化妆品组合物和方法。特别地,组合物可以包含乙醇酸和/或葡糖酸内酯。

背景技术

[0004] 各种因素都可以对皮肤造成不同的压力,举例来说,其包括衰老、长期暴露于不利环境因素、营养不良、疲劳、压力、季节变化和可能损害皮肤的其他外在因素和内在因素。这些压力会以被认为是视觉上不希望的方式改变皮肤和组织的视觉外观、物理性能或生理功能。显著和明显的变化包括干燥的皮肤、粗糙的表面纹理、细纹和皱纹的出现、弹性的丧失、皮肤屏障功能的下降、肤色均匀性或皮肤色调的丧失以及斑状色素沉着。这些压力中有许多是难以避免或不可避免的。

[0005] 随着皮肤和组织老化或经历长期的环境损害而发生的不是很明显但可测量的变化包括细胞和组织活性的普遍降低、细胞复制速度的降低、减少的皮肤血流、降低的水分含量、结构和功能的累积错误、普通生化过程正常调节的变化以及皮肤和组织重塑和修复自身的能力下降。皮肤的外观和功能的许多变化由皮肤的外表皮层的改变引起,而其他的变化由下面真皮的改变引起。无论造成皮肤损伤的刺激是什么,当发生损伤时,许多自然和复杂的生化机制都开始发挥作用,以试图修复损伤。

[0006] 皮肤细胞更新是自然的,也是给皮肤表面带来新鲜的新细胞并取代使皮肤看起来粗糙和暗淡并使皮肤摸起来粗糙的死细胞所必需的。随着老化,皮肤细胞更新的过程减慢,皮肤会看起来和摸起来更粗糙、干燥和暗淡。表皮剥落和保湿可以有助于皮肤细胞更新。维持皮肤水分还可以有助于克服皮肤中的一些不想要的改变。然而,保持皮肤水分会很困难。对于皮肤比平均水平(干性皮肤类型)更干燥的对象来说尤其如此。暴露于化学物质、溶剂、洗剂、化妆品、织物或干燥环境是皮肤可能失去水分的许多方式中的一些。

[0007] 其他人已经尝试制造使皮肤表皮剥落和/或使皮肤更新的组合物和方法。然而,许多尝试都是无效的,仅解决了一种或几种不希望的结果,或者本身引起了不可接受的副作用,例如皮肤刺激。因此,需要有效地使皮肤表皮脱落和/或使皮肤更新而不造成皮肤刺激的新产品。

发明内容

[0008] 发明人已经确定了与当前化妆品相关的问题的解决方案。解决方案基于包含乙醇酸和葡糖酸内酯的成分的组合。该组合可用于刺激皮肤表皮剥落、去除使皮肤看起来粗糙和暗淡的死皮细胞、增加细胞更新、改善皮肤光彩、改善皮肤纹理、加快皮肤更新和/或提高其他化妆品刺激皮肤表皮剥落、去除使皮肤看起来粗糙和暗淡的死皮细胞、增加细胞更新、改善皮肤光彩、改善皮肤纹理、加快皮肤更新的功效。另外的益处可包括减少或减轻不需要的副作用。在一些方面,有效量的乙醇酸和葡糖酸内酯的组合与有效量的甘油进行组合,以增加皮肤水分含量和/或进一步改善表皮剥落。

[0009] 在一些方面,公开了包含乙醇酸和葡糖酸内酯的局部用组合物。在一些方面,公开了包含乙醇酸、葡糖酸内酯和/或甘油中的任意一种、任意组合或全部的局部用组合物。组合物内成分的量可以改变(例如,量可以低至0.000001重量%至高达99重量%,或其间任意范围)。在一些方面,局部用组合物包含0.1重量%至15重量%的葡糖酸内酯和0.1重量%至15重量%的乙醇酸。在一些方面,局部用组合物包含0.1重量%至10重量%的葡糖酸内酯和0.1重量%至10重量%的乙醇酸。在一些方面,局部用组合物包含0.1重量%至10重量%的葡糖酸内酯、0.1重量%至10重量%的乙醇酸以及0.1重量%至10重量%的甘油。

[0010] 在一些方面,组合物包含有效量的乙醇酸和葡糖酸内酯,其中组合物的局部施用刺激表皮剥落、去除死皮细胞、增加细胞更新、改善皮肤光彩、改善皮肤纹理和/或加快皮肤更新。在一些情况下,组合物包含0.1重量%至15重量%的乙醇酸和0.1重量%至10重量%的葡糖酸内酯。在一些情况下,在对皮肤施用组合物之前,将第二皮肤护理组合物施用至皮肤。在一些情况下,在对皮肤施用组合物之前,将多于一种皮肤护理组合物施用至皮肤。在一些情况下,在对皮肤施用组合物之前,将组合物与第三皮肤护理组合物组合。在一些情况下,第三皮肤护理组合物对皮肤的平滑作用有影响。在一些情况下,第三皮肤护理组合物对皮肤的平滑作用没有影响。

[0011] 在一些情况下,组合物还包含有效量的水、甘油、丁二醇、氢氧化钾和/或甜菜碱中的一种或多于一种,以保湿和/或增强皮肤产品的平滑作用。在一些情况下,组合物包含1重量%至95重量%的水、0.1重量%至20重量%的甘油、0.1重量%至10重量%的丁二醇、0.1重量%至5重量%的氢氧化钾和/或0.01重量%至3重量%的甜菜碱中的一种或多于一种。

[0012] 在一些情况下,组合物还包含甲基葡糖醇聚醚-20、PEG-8聚二甲基硅氧烷、苯氧乙醇、羟乙基纤维素和/或辛甘醇中的一种或多于一种。在一些情况下,组合物包含0.01重量%至5重量%的甲基葡糖醇聚醚-20、0.01重量%至5重量%的PEG-8聚二甲基硅氧烷、0.01重量%至1重量%的苯氧乙醇、0.01重量%至1重量%的羟乙基纤维素和/或0.01重量%至1重量%的辛甘醇中的一种或多于一种。

[0013] 在一些情况下,组合物还包含保湿剂、润肤剂、皮肤调理剂和/或pH调节剂中的一种或多于一种。在一些情况下,组合物包含1重量%至10重量%的葡糖酸内酯。在一些情况下,组合物包含3重量%至7重量%的葡糖酸内酯。在一些情况下,组合物包含1重量%至7重量%的乙醇酸。在一些情况下,组合物包含2重量%至5重量%的乙醇酸。

[0014] 在一些情况下,组合物还包含40重量%至85重量%的水。在一些情况下,组合物还包含2重量%至15重量%的甘油。在一些情况下,组合物还包含仙人掌果(仙人掌果, *Opuntia tuna*) 提取物。在一些情况下,组合物包含0.001重量%至2重量%的仙人掌果(仙人掌果)提取

物。在一些情况下,组合物是增强组合物,其能够通过将增强组合物与皮肤护理组合物组合来增强皮肤护理组合物的活性,其中增强组合物包含有效量的乙醇酸和葡糖酸内酯,以提高或提升化妆品组合物刺激表皮剥落、去除死皮细胞、增加细胞更新、改善皮肤光彩、改善皮肤纹理和/或加快皮肤更新的能力。在一些情况下,皮肤护理组合物对皮肤的平滑作用有影响。在一些情况下,皮肤护理组合物对皮肤的平滑作用没有影响。

[0015] 在一些情况下,组合物是产品增强组合物,其包含有效量的乙醇酸和葡糖酸内酯的组合,以刺激表皮剥落、去除死皮细胞、增加细胞更新、改善皮肤光彩、改善皮肤纹理和/或加快皮肤更新。

[0016] 在一些方面,将组合物每周多次施用至皮肤。在一些情况下,可以将组合物每周2次至3次施用至皮肤。在一些情况下,可以将组合物每周2次施用至皮肤。在一些情况下,可以将组合物每周3次施用至皮肤。在一些情况下,可以将组合物每周多于3次施用至皮肤。在一些方面,可以将组合物与第二组合物组合用于处理皮肤。在一些方面,用于处理皮肤的第二组合物不包含视黄醇。在一些方面,用于处理皮肤的第二组合物不是去角质产品。在一些方面,用于处理皮肤的第二组合物是产品增强组合物。在一些情况下,产品增强组合物包含神经酰胺、透明质酸和/或马鞭草(*Verbena officinalis*)提取物。

[0017] 在一些方面,将组合物施用至干净的皮肤。在一些情况下,将组合物留在皮肤上以待吸收。在一些情况下,施用组合物,然后施用精华或保湿剂。在一些情况下,在组合物被皮肤吸收后施用精华或保湿剂。

[0018] 在一些方面,本发明的组合物还可以包含表面活性剂、含硅酮的化合物、UV剂、油和/或本说明书所确定的其他成分或本领域中已知的成分。组合物可以是润肤露、霜、身体乳、面膜、磨砂膏、洗剂、凝胶、精华、乳液(例如,水包油、油包水、水包硅酮、硅酮包水、水包油包水、油包水包油、硅酮包水包油等)、溶液(例如水溶液或水醇溶液)、无水基质(例如口红或粉)、软膏、乳状物、糊状物、气溶胶、固体形式、眼部凝胶、凝胶精华、凝胶乳液等。在一些情况下,组合物是精华、霜、凝胶、霜凝胶、水包油乳液、油包水乳液或液体。在一些情况下,组合物是液体。在一些情况下,组合物包含在安瓿中。组合物可以配制为用于在使用期间每天局部皮肤施用至少1次、2次、3次、4次、5次、6次、7次或多于7次。在本发明的一些方面中,组合物可以是储存稳定或颜色稳定的,或是两者。还预期可以选择组合物的黏度以达到期望的结果,例如根据期望的组合物类型,这种组合物的黏度可以为约1cp至远超过1百万cp,或是其中可获得的任意范围或整数(例如,在25°C下在Brookfield黏度计上用TC轴以2.5rpm测量的2cp、3cp、4cp、5cp、6cp、7cp、8cp、9cp、10cp、20cp、30cp、40cp、50cp、60cp、70cp、80cp、90cp、100cp、200cp、300cp、400cp、500cp、600cp、700cp、800cp、900cp、1000cp、2000cp、3000cp、4000cp、5000cp、6000cp、7000cp、8000cp、9000cp、10000cp、20000cp、30000cp、40000cp、50000cp、60000cp、70000cp、80000cp、90000cp、100000cp、200000cp、300000cp、400000cp、500000cp、600000cp、700000cp、800000cp、900000cp、1000000cp、2000000cp、3000000cp、4000000cp、5000000cp、10000000cp等)。

[0019] 在非限制性方面,组合物的pH可以为约6至约9。在一些方面,pH可以为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14。组合物可以包含甘油三酯。非限制性实例包含短链、中链和长链甘油三酯。在某些方面,甘油三酯是中链甘油三酯(例如辛酸癸酸甘油三酯)。组合物还可以包含防腐剂。防腐剂的非限制性实例包括苯氧乙醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙

酯、碘丙炔醇丁基氨甲酸酯、山梨酸钾、苯甲酸钠,或其任意混合物。在一些实施方案中,组合物不含对羟基苯甲酸酯。

[0020] 本发明的组合物可以具有UVA和UVB吸收性质。组合物可以具有2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60或大于60,或是其中任意整数或导数的防晒指数(SPF)。组合物可以是防晒露、防晒喷雾或防晒霜。

[0021] 本发明的组合物还可包含以下附加成分中的任何一种、任何组合或全部:调理剂、保湿剂、pH调节剂、结构化剂、无机盐、防腐剂、增稠剂、含硅酮的化合物、精油、香料、维生素、药物成分或抗氧化剂,或这些成分的任何组合或这些成分的混合物。在某些方面,组合物可以包含在之前句子中确定的这些附加成分中的至少两种、至少三种、至少四种、至少五种、至少六种、至少七种、至少八种、至少九种、至少十种或或多于十种、或全部。这些附加成分的非限制性实例在本说明书全文确定并通过引用并入本部分。如在本说明书其它部分所公开的,这类成分的量以组合物的重量或体积计可以为0.0001%至99.9%,或其间任何整数或范围,其通过引用并入本段。

[0022] 还公开了本文公开的组合物的使用方法。在一些方面,公开了刺激皮肤表皮剥落、去除使皮肤看起来粗糙和暗淡的死皮细胞、增加细胞更新、改善皮肤光彩、改善皮肤纹理、加快皮肤更新和/或提高化妆品刺激皮肤表皮剥落、去除使皮肤看起来粗糙和暗淡的死皮细胞、增加细胞更新、改善皮肤光彩、改善皮肤纹理、加快皮肤更新的功效的方法。在一些情况下,方法包括将本文公开的任意一种组合物局部施用于有此需要的皮肤。在一个方面,将本文公开的任意一种组合物局部施用,并将组合物留在施用区域上,在一段时间后从施用区域除去,和/或在施用后直接除去。

[0023] 在一些方面,本文公开的组合物用于改善天然皮肤细胞更新,这可以用新鲜的新细胞代替死皮细胞并改善皮肤纹理和光彩。在一些方面,与其他去角质产品相比,本文公开的组合物可用于减少的刺激使皮肤表皮剥落。在一些方面,本文公开的组合物用于增加皮肤上层的水分含量。

[0024] 还预期本说明书全文所公开的组合物可以用作免洗型或洗去型组合物。举例来说,免洗型组合物可以是局部施用至皮肤并在皮肤上保留一段时间(例如,至少5分钟、至少6分钟、至少7分钟、至少8分钟、至少9分钟、至少10分钟、至少20分钟或至少30分钟,或至少1小时、至少2小时、至少3小时、至少4小时、至少5小时、至少6小时、至少7小时、至少8小时、至少9小时、至少10小时、至少11小时、至少12小时、至少13小时、至少14小时、至少15小时、至少16小时、至少17小时、至少18小时、至少19小时、至少20小时、至少21小时、至少22小时、至少23小时或至少24小时,或者整夜或全天)的组合物。或者,洗去型组合物可以是待施用于皮肤然后在一段时间内,例如小于5分钟、小于4分钟、小于3分钟、小于2分钟或小于1分钟,(例如用水)从皮肤上除去或洗去的产品。在一些情况下,组合物设计为在30秒、1分钟、2分钟、3分钟、4分钟、5分钟、6分钟、7分钟、8分钟、9分钟、10分钟、11分钟、12分钟、13分钟、14分钟、15分钟、20分钟、30分钟、40分钟、50分钟、60分钟或其间任意数或范围之后洗去。洗去型组合物的实例可以是洗面奶、洗发水、护发素或肥皂。免洗型组合物的实例可以是皮肤保湿剂、防晒剂、面膜、晚霜或日霜。

[0025] 还预期了包含本发明的组合物的试剂盒。在某些实施方案中,组合物被包含在容器中。容器可以是瓶子、分配器或包装。容器可以分配预定量的组合物。在某些方面,组合物

以喷雾、薄雾、团块或液体形式分配。容器可以在其表面上包含标记。标记可以是词、缩写、图片或符号。

[0026] 预期对于本发明的任何方法或组合物,可以实施本说明书中所讨论的任何实施方案,反之亦然。此外,本发明的组合物可以用于实现本发明的方法。

[0027] 在一些实施方案中,本发明的组合物可以是可药用的或可化妆用的,或可以具有舒适的触觉性质。“可药用的”、“可化妆用的”和/或“舒适的触觉性质”描述了具有令皮肤感觉舒适的特定的触觉性质的组合物(例如,不是太水或太油的组合物、具有丝滑质地的组合物、非黏性或黏性的组合物等)。可药用的或可化妆用的还可以涉及组合物的乳脂状或润滑性能,或组合物的水分保留性能。

[0028] 还预期了包含本发明的组合物的产品。在非限制性方面,产品可以是化妆品。化妆品可以是本说明书其他部分所述的那些,或是本领域技术人员已知的那些。产品的非限制性实例包括保湿剂、霜、润肤露、柔肤水、精华、凝胶、洗剂、身体乳、磨砂膏、粉底、晚霜、口红、洗面奶、爽肤水、防晒霜、面膜、抗老化产品、除臭剂、止汗剂、香水、古龙水等。

[0029] 在本发明的上下文中,描述了至少以下39个方面。方面1包括刺激人的表皮剥落、去除死皮细胞、增加细胞更新、改善皮肤光彩、改善皮肤纹理和/或加快皮肤更新的方法。方法包括将有效量的乙醇酸和葡糖酸内酯局部施用至人的皮肤,其中组合物的局部施用刺激表皮剥落、去除死皮细胞、增加细胞更新、改善皮肤光彩、改善皮肤纹理和/或加快皮肤更新。方面2从属于方面1,其中组合物包含0.1重量%至15重量%的乙醇酸和0.1重量%至10重量%的葡糖酸内酯。方面3从属于方面1和2中任一项,其中在将组合物施用至皮肤之前,将第二皮肤护理组合物施用至皮肤。方面4从属于方面1至3中任一项,其中在将组合物施用至皮肤之前,将多于一种皮肤护理组合物施用至皮肤。方面5从属于方面1至4中任一项,其中在施用至皮肤之前,将组合物与第三皮肤护理组合物组合。方面6从属于方面5,其中第三皮肤护理组合物对皮肤的平滑作用有影响。方面7从属于方面5,其中第三皮肤护理组合物对皮肤的平滑作用没有影响。方面8从属于方面1至7中任一项,其中组合物还包含有效量的水、甘油、丁二醇、氢氧化钾和/或甜菜碱中的一种或多种,以保湿和/或增强皮肤产品的平滑作用。方面9从属于方面8,其中组合物还包含1重量%至95重量%的水、0.1重量%至20重量%的甘油、0.1重量%至10重量%的丁二醇、0.1重量%至5重量%的氢氧化钾和/或0.01重量%至3重量%的甜菜碱。方面10从属于方面1至9中任一项,其中组合物还包含甲基葡糖醇聚醚-20、PEG-8聚二甲基硅氧烷、苯氧乙醇、羟乙基纤维素和/或辛甘醇中的一种或多种。方面11从属于方面10,其中组合物还包含0.01重量%至5重量%的甲基葡糖醇聚醚-20、0.01重量%至5重量%的PEG-8聚二甲基硅氧烷、0.01重量%至1重量%的苯氧乙醇、0.01重量%至1重量%的羟乙基纤维素和/或0.01重量%至1重量%的辛甘醇。方面12从属于方面1至11中任一项,其中组合物还包含保湿剂、润肤剂、皮肤调理剂和/或pH调节剂中的一种或多种。方面13从属于方面1至12中任一项,其中组合物包含1重量%至10重量%的葡糖酸内酯。方面14从属于方面13,其中组合物包含3重量%至7重量%的葡糖酸内酯。方面15从属于方面1至14中任一项,其中组合物包含1重量%至7重量%的乙醇酸。方面16从属于方面15,其中组合物包含2重量%至5重量%的乙醇酸。方面17从属于方面1至16中任一项,其中组合物还包含40重量%至85重量%的水。方面18从属于方面1至17中任一项,其中组合物还包含2重量%至15重量%的甘油。方面19从属于方面1至18中任一项,其中组合物

还包含仙人掌果(仙人掌果)提取物。方面20包括增强皮肤护理组合物的活性的方法。方法包括使增强组合物与皮肤护理组合物组合,其中增强组合物包含有效量的乙醇酸和葡糖酸内酯,以提高或提升化妆品组合物刺激表皮剥落、去除死皮细胞、增加细胞更新、改善皮肤光彩、改善皮肤纹理和/或加快皮肤更新的能力。方面21从属于方面20,其中皮肤护理组合物对皮肤的平滑作用有影响。方面22从属于方面20,其中皮肤护理组合物对皮肤的平滑作用没有影响。方面23包括产品增强组合物。产品增强组合物包含有效量的乙醇酸和葡糖酸内酯的组合,以刺激表皮剥落、去除死皮细胞、增加细胞更新、改善皮肤光彩、改善皮肤纹理和/或加快皮肤更新。方面24从属于方面23,其中产品增强组合物包含0.1重量%至15重量%的乙醇酸和0.1重量%至10重量%的葡糖酸内酯。方面25从属于方面23至24中任一项,其还包含有效量的水、甘油、丁二醇、氢氧化钾和/或甜菜碱中的一种或多种,以保湿和/或增强皮肤护理产品的平滑作用。方面26从属于方面25,其还包含1重量%至95重量%的水、0.1重量%至20重量%的甘油、0.1重量%至10重量%的丁二醇、0.1重量%至5重量%的氢氧化钾和/或0.01重量%至3重量%的甜菜碱。方面27从属于方面23至26中任一项,其还包含甲基葡糖醇聚醚-20、PEG-8聚二甲基硅氧烷、苯氧乙醇、羟乙基纤维素和/或辛甘醇中的一种或多种。方面28从属于方面27,其还包含0.01重量%至5重量%的甲基葡糖醇聚醚-20、0.01重量%至5重量%的PEG-8聚二甲基硅氧烷、0.01重量%至1重量%的苯氧乙醇、0.01重量%至1重量%的羟乙基纤维素和/或0.01重量%至1重量%的辛甘醇。方面29从属于方面23至28中任一项,其还包含保湿剂、润肤剂、皮肤调理剂和/或pH调节剂中的一种或多种。方面30从属于方面23至29中任一项,其中产品增强组合物包含1重量%至10重量%的葡糖酸内酯。方面31从属于方面30,其中产品增强组合物包含3重量%至7重量%的葡糖酸内酯。方面32从属于方面23至31中任一项,其中产品增强组合物包含1重量%至7重量%的乙醇酸。方面33从属于方面32,其中产品增强组合物包含2重量%至5重量%的乙醇酸。方面34从属于方面23至33中任一项,其中产品增强组合物包含40重量%至85重量%的水。方面35从属于方面23至34中任一项,其中产品增强组合物包含2重量%至15重量%的甘油。方面36从属于方面23至35中任一项,其中产品增强组合物是精华、霜、凝胶、霜凝胶、水包油乳液、油包水乳液或液体。方面37从属于方面36的产品增强组合物,其中产品增强组合物是液体。方面38从属于方面23至37中任一项,其中产品增强组合物包含在安瓿中。方面39从属于方面23至38中任一项,其还包含0.001重量%至2重量%的仙人掌果(仙人掌果)提取物。

[0030] “局部施用”是指将组合物施用或涂敷到嘴唇或角质组织的表面上。“局部皮肤用组合物”包含适合在皮肤和/或角质组织局部施用的组合物。这类组合物一般为皮肤病学上可接受的,这是因为当施用至皮肤和/或角质组织时,其不具有过度毒性、不相容性、不稳定性、过敏反应等。本发明的局部皮肤用护理组合物可以具有选定的黏度以避免施用到皮肤和/或角质组织后明显的滴落或淤积。

[0031] “角质组织”包括配置为哺乳类动物最外保护层的含角蛋白的层,并且包括但不限于嘴唇、皮肤、毛发和指甲。

[0032] 术语“约”或“近似”被定义为本领域普通技术人员所理解的接近于。在一个非限制性实施方案中,该术语定义为10%以内,优选5%以内,更优选1%以内,最优选0.5%以内。

[0033] 术语“基本上”及其变体是指10%以内、5%以内、1%以内或0.5%以内的范围。

[0034] 术语“抑制”或“减少”或这些术语的任何变体包括为了实现期望结果的任何可测量的减少或完全的抑制。术语“促进”或“增加”或这些术语的任何变体包括为了实现期望结果的任何可测量的增加,例如蛋白质或分子(例如,基质蛋白如纤连蛋白、层黏连蛋白、胶原蛋白或弹性蛋白,或者分子如透明质酸)的可测量的增加。

[0035] 如本说明书和/或权利要求所使用的,术语“有效的”表示足以实现期望的、预期的或想要的结果。

[0036] 当在权利要求和/或说明书中与术语“包含”、“包括”、“含有”或“具有”或这些术语的任何变体的一起使用时,要素前面不使用数量词可以表示“一个”,但是其也符合“一个或多个”、“至少一个”和“一个或多个”的意思。

[0037] 如本说明书和权利要求所使用的,词语“包含”、“具有”、“包括”或“含有”是包括性的或开放式的,并且不排除附加的、未列举的要素或方法步骤。

[0038] 使用的组合物和方法可以“包含”本说明书全文所公开的任意成分或步骤,“主要由其组成”或“由其组成”。关于短语“基本上由……组成”,本发明的组合物和方法的基本和新颖的性质是刺激皮肤表皮剥落、去除使皮肤看起来粗糙和暗淡的死皮细胞、增加细胞更新、改善皮肤光彩、改善皮肤纹理、加快皮肤更新和/或提高其他化妆品刺激皮肤表皮剥落、去除使皮肤看起来粗糙和暗淡的死皮细胞、增加细胞更新、改善皮肤光彩、改善皮肤纹理、加快皮肤更新的功效的能力。

[0039] 本发明的其它目的、特征和优点通过以下详细描述将会变得明显。然而,应理解详细的描述和实施例在表明本发明的具体实施方案时仅以举例说明的方式给出。另外,预期通过该详细描述,本发明的精神和范围内的变化和修改对于本领域技术人员将会变得明显。

具体实施方式

[0040] 如上所述,本发明提供了与当前化妆品相关的问题的解决方案。在一些实施方案中,发现有效量的包含乙醇酸、葡糖酸内酯和/或甘油中任意一种、任意组合或全部的组合物比传统方法较少刺激地使皮肤表皮剥落、改善皮肤光彩、改善皮肤纹理的外观、减少皮肤粗糙度、增强皮肤平滑度和/或提高皮肤水分。还显示成分的组合破坏了死皮细胞和新的、健康的细胞之间的连接,以刺激表皮剥落、增强皮肤屏障功能以及吸引水来提高皮肤水分。

[0041] 还显示葡糖酸内酯破坏了死皮细胞和新的、健康的细胞之间的连接,以刺激表皮剥落、增强皮肤屏障功能、改善皮肤光彩以及改善皮肤纹理的外观。显示乙醇酸加快皮肤更新、加快表皮剥落、改善皮肤光彩和提高皮肤平滑度。显示甘油增加皮肤水分并吸引水。

[0042] 本发明的特定组合物设计为用作局部用组合物。组合物依赖于乙醇酸、葡糖酸内酯和/或甘油中的任意一种、任意组合或全部的独特组合。这些组合物可以用于制造局部用组合物,其破坏死皮细胞和新的、健康的细胞之间的连接,以刺激表皮剥落、增强皮肤屏障功能、改善皮肤光彩、改善皮肤纹理外观、加快皮肤更新、加快表皮剥落、提高皮肤平滑度、增加水分含量、吸引水、使表皮剥落、减少或消除表皮剥落造成的刺激、更新皮肤、增加皮肤光彩、使皮肤柔软、增加皮肤平滑度、使皮肤水合、使皮肤平滑、使皮肤变亮、减少皮肤老化的迹象和/或增加化妆品组合物使表皮剥落、减少或消除表皮剥落造成的刺激、更新皮肤、增加皮肤光彩、使皮肤柔软、增加皮肤平滑度、使皮肤水合、使皮肤平滑、使皮肤变亮和/或

减少皮肤老化的迹象的功效。这类组合物的非限制性实例在下面的实施例1的表1中提供。

[0043] 本文公开的一些组合物可以施用于皮肤,并留在皮肤上一段时间(例如至少1分钟、至少2分钟、至少3分钟、至少4分钟、至少5分钟、至少10分钟、至少20分钟、至少30分钟或至少60分钟或多于60分钟)。之后,如果需要的话,可将组合物从皮肤上冲洗掉或揭掉。本文公开的一些组合物可以施用于皮肤并立即从皮肤上冲洗掉。本文公开的一些组合物可以施用于皮肤并至少部分地被皮肤吸收。一些组合物被设计为留在皮肤上。

[0044] 在以下章节中描述本发明的这些和其他非限制性方面。

[0045] A. 活性成分

[0046] 葡糖酸内酯是称为多羟基酸的化合物之一。葡糖酸内酯是通过除去葡糖酸中的水而制成的结晶性粉末。葡糖酸内酯可以通过D-葡萄糖氧化的酶促氧化制备。在一些方面,葡糖酸内酯可以由葡糖酸在过饱和水溶液中结晶化,然后使形成的晶体脱水而形成。葡糖酸内酯破坏死皮细胞之间的连接以刺激表皮剥落。葡糖酸内酯是吸引和保持水的保湿剂。葡糖酸内酯有助于通过防止组织中已存在的水分蒸发来形成皮肤组织上的水分屏障,并可以有助于增强皮肤屏障功能。

[0047] 乙醇酸是水溶性的,其是称为 α -羟基酸的化合物之一。乙醇酸是天然产生的化合物,其可以来源于植物。在一些方面,乙醇酸来源于甘蔗。乙醇酸与皮肤上层反应,通过使皮脂和使细胞结合到一起的其他物质溶解来将其分解。施用乙醇酸之后,可以去除死皮细胞以显露出更平滑的皮肤。

[0048] 甘油是存在于动物、植物和人类组织中的醇。甘油可以通过加热植物油(例如大豆油、棕榈油、椰子油)或动物脂肪来制得。甘油是吸收水并增加皮肤中的水分含量的保湿剂。在施用甘油之后,皮肤可能更具水分和/或变得较少受刺激。

[0049] 这些成分组合可以以不同的产品形式使用以处理各种皮肤状况。作为非限制性实例,成分的组合可以配制为安瓿、乳液(例如水包油、油包水)、凝胶、精华、凝胶乳液、凝胶精华、润肤露、面膜、磨砂膏、洗剂、霜或身体乳。

[0050] 本文描述的组分可以通过本领域已知的提取方法及其组合而制备的提取物。提取方法的非限制性实例包括使用液-液提取、固相提取、水提取、乙酸乙酯提取、醇提取、丙酮提取、油提取、超临界二氧化碳提取、加热提取、压力提取、压降提取、超声提取等。提取物可以是液体、固体、干燥液体、再悬浮固体等。

[0051] B. 成分的量

[0052] 预期本发明的组合物可以包含任意量的本说明书所讨论的成分。组合物还可以包含任意数目的在本说明书全文中所描述的附加成分的组合(例如,颜料或附加的化妆品或药物成分)。在组合物中任意成分的浓度可以改变。例如,在非限制性实施方案中,组合物在其最终形式中可以包含以下组分、主要由以下组分组成或由以下组分组成:例如至少约0.0001%、0.0002%、0.0003%、0.0004%、0.0005%、0.0006%、0.0007%、0.0008%、0.0009%、0.0010%、0.0011%、0.0012%、0.0013%、0.0014%、0.0015%、0.0016%、0.0017%、0.0018%、0.0019%、0.0020%、0.0021%、0.0022%、0.0023%、0.0024%、0.0025%、0.0026%、0.0027%、0.0028%、0.0029%、0.0030%、0.0031%、0.0032%、0.0033%、0.0034%、0.0035%、0.0036%、0.0037%、0.0038%、0.0039%、0.0040%、0.0041%、0.0042%、0.0043%、0.0044%、0.0045%、0.0046%、0.0047%、0.0048%、

0.0049%、0.0050%、0.0051%、0.0052%、0.0053%、0.0054%、0.0055%、0.0056%、0.0057%、0.0058%、0.0059%、0.0060%、0.0061%、0.0062%、0.0063%、0.0064%、0.0065%、0.0066%、0.0067%、0.0068%、0.0069%、0.0070%、0.0071%、0.0072%、0.0073%、0.0074%、0.0075%、0.0076%、0.0077%、0.0078%、0.0079%、0.0080%、0.0081%、0.0082%、0.0083%、0.0084%、0.0085%、0.0086%、0.0087%、0.0088%、0.0089%、0.0090%、0.0091%、0.0092%、0.0093%、0.0094%、0.0095%、0.0096%、0.0097%、0.0098%、0.0099%、0.0100%、0.0200%、0.0250%、0.0275%、0.0300%、0.0325%、0.0350%、0.0375%、0.0400%、0.0425%、0.0450%、0.0475%、0.0500%、0.0525%、0.0550%、0.0575%、0.0600%、0.0625%、0.0650%、0.0675%、0.0700%、0.0725%、0.0750%、0.0775%、0.0800%、0.0825%、0.0850%、0.0875%、0.0900%、0.0925%、0.0950%、0.0975%、0.1000%、0.1250%、0.1500%、0.1750%、0.2000%、0.2250%、0.2500%、0.2750%、0.3000%、0.3250%、0.3500%、0.3750%、0.4000%、0.4250%、0.4500%、0.4750%、0.5000%、0.5250%、0.5500%、0.5750%、0.6000%、0.6250%、0.6500%、0.6750%、0.7000%、0.7250%、0.7500%、0.7750%、0.8000%、0.8250%、0.8500%、0.8750%、0.9000%、0.9250%、0.9500%、0.9750%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、3.0%、3.1%、3.2%、3.3%、3.4%、3.5%、3.6%、3.7%、3.8%、3.9%、4.0%、4.1%、4.2%、4.3%、4.4%、4.5%、4.6%、4.7%、4.8%、4.9%、5.0%、5.1%、5.2%、5.3%、5.4%、5.5%、5.6%、5.7%、5.8%、5.9%、6.0%、6.1%、6.2%、6.3%、6.4%、6.5%、6.6%、6.7%、6.8%、6.9%、7.0%、7.1%、7.2%、7.3%、7.4%、7.5%、7.6%、7.7%、7.8%、7.9%、8.0%、8.1%、8.2%、8.3%、8.4%、8.5%、8.6%、8.7%、8.8%、8.9%、9.0%、9.1%、9.2%、9.3%、9.4%、9.5%、9.6%、9.7%、9.8%、9.9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或99%或其中可获得的任何范围的至少一种在本说明书全文和权利要求中所提及的成分。在非限制性方面，百分比可以按整个组合物的重量或体积进行计算。本领域普通技术人员会理解，给定组合物中的浓度可以根据成分的添加、替换和/或减少而改变。

[0053] C. 载剂

[0054] 本发明的组合物可以包含所有类型的载剂和载体，或并入到所有类型的载剂和载体中。载剂或载体可以是药学或皮肤病学上可接受的载剂或载体。载剂或载体的非限制性实例包括水、甘油、醇、油、含硅化合物、硅酮化合物和蜡。变化方案和其他合适的载剂对于熟练技术人员是明显的，并且适用于本发明。在某些方面，化合物、成分和试剂的浓度和组合以这样的方式进行选择，使得组合物是化学相容的并且不形成从最终产品中沉淀出来的复合物。

[0055] D. 结构

[0056] 本发明的组合物可以被构建或配制为多种不同形式。非限制性实例包括乳液（例如，油包水、水包油包水、水包油、水包硅酮、硅酮包水、油包水包油、硅酮包水包油的乳液）、霜剂、洗剂、溶液（水溶液或者水-醇溶液）、无水基质（例如口红和粉末）、凝胶、面膜、磨砂

膏、身体乳、去角质剂和软膏。变体和其它的结构对于熟练技术人员是明显的,并且适用于本发明。

[0057] E. 额外成分

[0058] 除了发明人所公开成分的组合之外,组合物还可以包含额外成分,例如化妆品成分和药物有效成分。这些额外成分的非限制性实例在以下子章节中进行描述。

[0059] 1、化妆品成分

[0060] CTFA国际化妆品成分词典和手册(2004和2008)描述了多种可以在本发明的环境下使用的非限制性化妆品成分。这些成分种类的实例包括:芳香剂(人造的和天然的,例如葡萄糖酸、苯氧乙醇和三乙醇胺)、染料和着色成分(例如蓝1、蓝1色淀、红40、二氧化钛、D&C蓝色4号、D&C绿色5号、D&C橙色4号、D&C红色17号、D&C红色33号、D&C紫色2号、D&C黄色10号和D&C黄色11号)、调味剂/香味剂(例如,甜菊叶(*Stevia rebaudiana*)提取物,以及薄荷醇)、吸附剂、润滑剂、溶剂、保湿剂(包括例如润肤剂、湿润剂、成膜剂、闭塞剂和影响皮肤天然保湿机制的试剂)、拒水剂、UV吸收剂(物理和化学吸收剂,例如对氨基苯甲酸(“PABA”)和相应的PABA衍生物、二氧化钛、氧化锌等)、精油、维生素(例如A、B、C、D、E和K)、微量元素(例如锌、钙和硒)、抗刺激物(例如类固醇和非类固醇抗炎药)、植物提取物(例如芦荟(*Aloe vera*)、柑橘、黄瓜提取物、银杏(*Ginkgo biloba*)、人参和迷迭香)、抗菌剂、抗氧化剂(例如BHT和生育酚)、螯合剂(例如EDTA二钠和EDTA四钠)、防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯)、pH调节剂(例如氢氧化钠和柠檬酸)、吸收剂(例如淀粉辛烯基琥珀酸铝、高岭土、玉米淀粉、燕麦淀粉、环糊精、滑石和沸石)、皮肤漂白和美白剂(例如氢醌和烟酰胺乳酸盐/酯)、湿润剂(例如山梨醇、脲、甲基葡糖醇聚醚-20、糖类同分异构体和甘露醇)、去角质剂、防水剂(例如氢氧化镁/铝硬脂酸盐)、皮肤调节剂(例如芦荟提取物、尿囊素、没药醇、神经酰胺、聚二甲基硅氧烷、透明质酸、生物糖胶-1、乙基己基甘油、戊二醇、氢化聚癸烯、油酸辛基十二烷醇酯、葡糖酸内酯、葡糖酸钙、环己硅氧烷和甘草酸二钾)。这些额外成分中一些的非限制性实例在以下子章节中提供。

[0061] a. UV吸收剂和/或反射剂

[0062] 可以与本发明的组合物组合使用的UV吸收剂和/或反射剂包括化学和物理防晒物质。可以使用的化学防晒物质的非限制性实例包括对氨基苯甲酸(PABA)、PABA酯(PABA甘油酯、PABA戊基二甲酯和PABA辛基二甲酯)、PABA丁酯、PABA乙酯、PABA乙基二羟基丙酯、二苯甲酮(氧苯酮、磺异苯酮、二苯甲酮和二苯甲酮-1至二苯甲酮-12)、肉桂酸盐/酯(甲氧基肉桂酸辛酯(甲氧基肉桂酸乙基己酯))、对-甲氧基肉桂酸异戊酯、辛基甲氧基肉桂酸酯、西诺沙酯、肉桂酸二异丙基甲酯、DEA甲氧基肉桂酸盐、二异丙基肉桂酸乙酯、甘油辛酸酯二甲氧基肉桂酸酯和甲氧基肉桂酸乙酯)、肉桂酸酯、水杨酸盐/酯(水杨酸均甲酯、水杨酸苄酯、水杨酸乙二醇酯、水杨酸异丙基苄酯等)、邻氨基苯甲酸盐/酯、尿刊酸乙酯、胡莫柳酯、水杨酸辛酯、二苯甲酰基甲烷衍生物(例如阿伏苯宗)、奥克立林、辛基三嗪酮、倍酰倍酸三油酸酯、氨基苯甲酸甘油酯、2-羟基-1,4-萘醌和二羟基丙酮、乙基己基三嗪酮、二辛基丁酰胺基三嗪酮、苯亚甲基丙二酸脂聚硅氧烷、对苯二亚甲基二樟脑磺酸、苯基二苯并咪唑四磺酸酯二钠、二乙氨基羟基苯甲酰基苯甲酸己酯、双二乙氨基羟基苯甲酰基苯甲酸酯、双苯并咪唑基苯基乙基己基亚氨基三嗪、甲酚曲唑三硅氧烷、亚甲基双苯并三唑基四甲基丁基苯酚和双乙基己基氧苯酚甲氧苯基三嗪、4-甲基苯亚甲基樟脑和4-甲氧基肉桂酸异戊酯。物理防

晒物质的非限制性实例包括高岭土、滑石、矿脂和金属氧化物(例如二氧化钛和氧化锌)。

[0063] b. 保湿剂

[0064] 可以与本发明的组合物一起使用的保湿剂的非限制性实例包括氨基酸、硫酸软骨素、双甘油、赤藓糖醇、果糖、葡萄糖、甘油、甘油聚合物、乙二醇、1,2,6-己三醇、蜂蜜、透明质酸、氢化蜂蜜、氢化淀粉水解物、肌醇、乳糖醇、麦芽糖醇、麦芽糖、甘露醇、天然保湿因子、PEG-15丁二醇、聚甘油山梨醇、吡咯烷酮羧酸的盐、PCA钾、丙二醇、葡糖醛酸钠、糖类同分异构体、PCA钠、山梨醇、蔗糖、海藻糖、脲和木糖醇。

[0065] 其他实例包括乙酰化羊毛脂、乙酰化羊毛脂醇、丙氨酸、藻类提取物、库拉索芦荟(*Aloe barbadensis*)、库拉索芦荟提取物、库拉索芦荟凝胶、药蜀葵(*althea officinalis*)提取物、杏(*prunus armeniaca*)仁油、精氨酸、精氨酸天冬氨酸盐/酯、山金车提取物、天冬氨酸、鳄梨(*persea gratissima*)油、屏障鞘脂、丁醇、蜂蜡、山萘醇、 β -谷甾醇、白桦(*betula alba*)树皮提取物、琉璃苣(*Borago officinalis*)提取物、假叶树(*ruscus aculeatus*)提取物、丁二醇、金盏花提取物、金盏花油、小烛树(*euphorbia cerifera*)蜡、菜籽油、辛酸/癸酸甘油三酯、小豆蔻(*elettaria cardamomum*)油、巴西棕榈(*copernicia cerifera*)蜡、胡萝卜(*daucus carota sativa*)油、蓖麻(*ricinus communis*)油、神经酰胺、地蜡、鲸蜡硬脂醇聚醚-5、鲸蜡硬脂醇聚醚-12、鲸蜡硬脂醇聚醚-20、鲸蜡硬脂醇辛酸酯、鲸蜡醇聚醚-20、鲸蜡醇聚醚-24、鲸蜡醇乙酸酯、鲸蜡醇辛酸酯、鲸蜡醇棕榈酸酯、白花春黄菊(*anthemis nobilis*)油、胆固醇、胆固醇酯、胆甾醇羟基硬脂酸酯、柠檬酸、鼠尾草(*salvia sclarea*)油、可可(*theobroma cacao*)脂、椰油醇-辛酸酯/癸酸酯、椰子(*cocos nucifera*)油、胶原蛋白、胶原蛋白氨基酸、玉米(*zea mays*)油、脂肪酸、油酸癸酯、聚二甲基硅氧烷共聚醇、聚二甲基硅氧烷醇、己二酸二辛酯、琥珀酸二辛酯、二聚季戊四醇六辛酸酯/六癸酸酯、DNA、赤藓糖醇、乙氧基二乙二醇、亚油酸乙酯、蓝桉(*Eucalyptus globulus*)油、月见草(*oenothera biennis*)油、脂肪酸、斑点老鹳草(*Geranium maculatum*)油、葡萄糖胺、葡糖谷氨酸酯、谷氨酸、甘油聚醚-26、甘油、丙三醇、二硬脂酸甘油酯、羟基硬脂酸甘油酯、月桂酸甘油酯、亚油酸甘油酯、豆蔻酸甘油酯、油酸甘油酯、硬脂酸甘油酯、硬脂酸甘油酯SE、甘氨酸、硬酯酸乙二醇酯、硬酯酸乙二醇酯SE、葡糖氨基葡聚糖、葡萄(*vitis vinifera*)籽油、美洲榛(*corylus americana*)坚果油、欧洲榛(*corylus avellana*)坚果油、己二醇、透明质酸、混合红花(*carthamus tinctorius*)油、氢化蓖麻油、氢化椰油甘油酯、氢化椰子油、氢化羊毛脂、氢化卵磷脂、氢化棕榈油甘油酯、氢化棕榈仁油、氢化大豆油、氢化牛脂酸甘油酯、氢化植物油、水解胶原蛋白、水解弹性蛋白、水解葡糖氨基葡聚糖、水解角蛋白、水解大豆蛋白、羟基化羊毛脂、羟基脯氨酸、异鲸蜡醇硬脂酸酯、异鲸蜡醇硬脂酰氧基硬脂酸酯、油酸异癸酯、异硬脂酸异丙酯、羊毛脂酸异丙酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸异丙酯、异硬脂酰胺DEA、异硬脂酸、异硬脂醇乳酸酯、异硬脂醇新戊酸酯、茉莉(*jasminum officinale*)油、霍霍巴(*buxus chinensis*)油、巨藻、石栗(*aleurites moluccana*)坚果油、乳糖胺MEA、羊毛脂醇聚醚-16、羊毛脂醇聚醚-10乙酸酯、羊毛脂、羊毛脂酸、羊毛脂醇、羊毛脂油、羊毛脂蜡、薰衣草(*lavandula angustifolia*)油、卵磷脂、柠檬(*citrus medica limonum*)油、亚油酸、亚麻酸、澳洲坚果(*Macadamia ternifolia*)油、麦芽糖醇、母菊(*chamomilla recutita*)油、甲基葡糖倍半硬脂酸酯、甲基硅烷醇PCA酯、矿物油、貂油、黄褐色被孢霉油、肉豆蔻醇乳酸酯、肉豆蔻醇肉豆蔻酸酯、肉豆蔻醇丙酸酯、新戊二醇二辛酸酯/二癸酸酯、辛基十二醇、肉豆蔻

酸辛基十二醇酯、硬脂酰氧基硬脂酸辛基十二醇酯、羟基硬脂酸辛酯、棕榈酸辛酯、水杨酸辛酯、硬脂酸辛酯、油酸、橄榄 (*olea europaea*) 油、橙 (*citrus aurantium dulcis*) 油、棕榈 (*elaeis guineensis*) 油、棕榈酸、泛硫乙胺、泛醇、泛醇基乙基醚、石蜡、PCA、桃 (*prunus persica*) 仁油、花生 (*arachis hypogaea*) 油、PEG-8C12-18酸酯、PEG-15椰油胺、PEG-150二硬脂酸酯、PEG-60甘油异硬脂酸酯、PEG-5甘油硬脂酸酯、PEG-30甘油硬脂酸酯、PEG-7氢化蓖麻油、PEG-40氢化蓖麻油、PEG-60氢化蓖麻油、PEG-20甲基葡糖倍半硬脂酸酯、PEG-40失水山梨醇全油酸酯、PEG-5大豆甾醇、PEG-10大豆甾醇、PEG-2硬脂酸酯、PEG-8硬脂酸酯、PEG-20硬脂酸酯、PEG-32硬脂酸酯、PEG-40硬脂酸酯、PEG-50硬脂酸酯、PEG-100硬脂酸酯、PEG-150硬脂酸酯、十五内酯、薄荷 (*mentha piperita*) 油、矿脂、磷脂、浮游生物提取物、多氨基酸多糖缩合物、聚甘油-3二异硬脂酸酯、聚季铵盐-24、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯85、肉豆蔻酸钾、棕榈酸钾、丙二醇、丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯、丙二醇二辛酸酯、丙二醇二壬酸酯、丙二醇月桂酸酯、丙二醇硬脂酸酯、丙二醇硬脂酸酯SE、PVP、吡哆素二棕榈酸酯、视黄醇、视黄醇棕榈酸酯、米 (*oryza sativa*) 糠油、RNA、迷迭香 (*rosmarinus officinalis*) 油、玫瑰油、红花 (*carthamus tinctorius*) 油、鼠尾草 (*salvia officinalis*) 油、檀香 (*santalum album*) 油、丝氨酸、血清蛋白、芝麻 (*sesamum indicum*) 油、牛油果 (*Butyrospermum parkii*) 脂、蚕丝粉、软骨素硫酸钠、透明质酸钠、乳酸钠、棕榈酸钠、PCA钠、聚谷氨酸钠、可溶性胶原、山梨坦月桂酸酯、山梨坦油酸酯、山梨坦棕榈酸酯、山梨坦倍半油酸酯、山梨坦硬脂酸酯、山梨醇、大豆 (*glycine soja*) 油、鞘脂、角鲨烷、角鲨烯、硬脂酰胺MEA-硬脂酸酯、硬脂酸、硬脂氧基聚二甲硅氧烷、硬脂氧基三甲基硅烷、硬脂醇、硬脂醇甘草亭酸酯、硬脂醇庚酸酯、硬脂醇硬脂酸酯、向日葵 (*helianthus annuus*) 籽油、甜扁桃 (*prunus amygdalus dulcis*) 油、合成蜂蜡、生育酚、生育酚乙酸酯、生育酚亚油酸酯、三山嵛精、十三烷醇新戊酸酯、十三烷醇硬脂酸酯、三乙醇胺、三硬脂精、豚、植物油、水、蜡、小麦 (*triticum vulgare*) 胚芽油和依兰 (*cananga odorata*) 油。

[0066] c. 抗氧化剂

[0067] 可以与本发明的组合物一起使用的抗氧化剂的非限制性实例包括乙酰半胱氨酸、抗坏血酸多肽、抗坏血酸二棕榈酸酯、抗坏血酸甲基硅烷醇果胶酸酯、抗坏血酸棕榈酸酯、抗坏血酸硬脂酸酯、BHA、BHT、叔丁基氢醌、半胱氨酸、半胱氨酸HCl、二戊基氢醌、二叔丁基氢醌、二鲸蜡醇硫代二丙酸酯、二油基生育酚甲基硅烷醇、抗坏血酸硫酸酯二钠、二硬脂醇硫代二丙酸酯、双十三烷醇硫代二丙酸酯、十二醇倍酸酯、异抗坏血酸、抗坏血酸酯、阿魏酸乙酯、阿魏酸、倍酯、氢醌、巯基乙酸异辛酯、曲酸、抗坏血酸镁、抗坏血酸磷酸酯镁、甲基硅烷醇抗坏血酸酯、天然植物抗氧化剂，例如绿茶或葡萄籽提取物、去甲二氢愈创木酸、倍酸辛酯、苯基巯基乙酸、磷酸抗坏血酸酯生育酚酯钾、亚硫酸钾、倍酸丙酯、醌、迷迭香酸、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、异抗坏血酸钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠、超氧化物歧化酶、巯基乙酸钠、山梨醇缩糠醛、硫二甘醇、亚硫基二乙酰胺、亚硫基二乙酸、巯基乙酸、硫代乳酸、硫代水杨酸、生育酚聚醚-5、生育酚聚醚-10、生育酚聚醚-12、生育酚聚醚-18、生育酚聚醚-50、生育酚、托可索仑、生育酚乙酸酯、生育酚亚油酸酯、生育酚烟酸酯、生育酚琥珀酸酯和三(壬基苯酚)亚磷酸酯。

[0068] d. 结构化剂

[0069] 在其它非限制性方面,本发明的组合物可以包含结构化剂。在特定的方面,结构化剂帮助向组合物提供流变学特征以有助于组合物的稳定性。在其它方面,结构化剂还可以起乳化剂或表面活性剂的作用。结构化剂的非限制性实例包括椰油酰谷氨酸钠、羟丙基环糊精、硬脂酸、棕榈酸、硬脂醇、鲸蜡醇、山嵛醇、硬脂酸、棕榈酸、具有平均约1至约21个亚乙基氧单元的硬脂醇的聚乙二醇醚、具有平均约1至约5个亚乙基氧单元的鲸蜡醇的聚乙二醇醚及其混合物。

[0070] e. 乳化剂

[0071] 在本发明的特定方面,组合物不包含乳化剂。然而,在其它方面,组合物可以包含一种或多种乳化剂。乳化剂可以降低相间表面张力并改善乳液的剂型和稳定性。乳化剂可以是非离子的、阳离子的、阴离子的和两性离子的乳化剂(参见美国专利第5011681号;第4421769号;第3755560号)。非限制性实例包括甘油酯、丙二醇酯、乙二醇的脂肪酸酯、聚丙二醇的脂肪酸酯、山梨醇的酯、失水山梨醇酐酯、羧酸共聚物、葡萄糖的酯和醚、乙氧基化的酯、乙氧基化的醇、磷酸烷醇酯、聚氧乙烯脂肪醚磷酸酯、脂肪酸酰胺、乳酰乳酸酯、脂肪酸盐、TEA硬脂酸酯、DEA油醇聚醚-3磷酸酯、聚乙二醇20失水山梨醇单月桂酸酯(聚山梨醇酯20)、聚乙二醇5大豆甾醇、硬脂醇聚醚-2、硬脂醇聚醚-20、硬脂醇聚醚-21、鲸蜡硬脂醇聚醚-20、鲸蜡硬脂基葡萄糖苷、鲸蜡硬脂醇、C12-13烷醇聚醚-3、PPG-2甲基葡萄糖醚二硬脂酸酯、PPG-5-鲸蜡醇聚醚-20、双-PEG/PPG-20/20聚二甲基硅氧烷、鲸蜡醇聚醚-10、聚山梨醇酯80、鲸蜡醇磷酸酯、鲸蜡醇磷酸酯钾、二乙醇胺鲸蜡醇磷酸酯、聚山梨醇酯60、甘油硬脂酸酯、PEG-100硬脂酸酯、花生醇、花生醇葡萄糖苷及其混合物。

[0072] f. 含有硅酮的化合物

[0073] 在非限制性方面,含硅酮的化合物包括分子主链由交替的硅和氧原子与连接在硅原子上的侧基组成的聚合产物家族中的任何成员。通过改变-Si-O-链的长度、侧基和交联,硅酮可以合成为各种各样的材料。它们的稠度可以从液体至凝胶至固体改变。

[0074] 可以在本发明的环境下使用的含硅酮的化合物包括在本说明书中所描述的或本领域普通技术人员已知的那些。非限制性实例包括硅油(例如挥发性和非挥发性油)、凝胶和固体。在某些方面,含硅的化合物包括硅油,例如聚有机硅氧烷。聚有机硅氧烷的非限制性实例包括聚二甲基硅氧烷、环聚二甲基硅氧烷、环己硅氧烷、聚硅氧烷-11、苯基聚三甲基硅氧烷、三甲基硅烷基氨基端二甲基硅氧烷、硬脂氧基三甲基硅烷或它们的混合物和其它任何给定比例的有机硅氧烷材料,以根据预期的应用(例如,对特定区域例如皮肤、毛发或眼睛)达到期望的稠度和应用特征。“挥发性硅油”包括具有低气化热的硅油,即通常低于约50卡每克硅油。挥发性硅油的非限制性实例包括:环聚二甲基硅氧烷,例如Dow Corning 344 Fluid、Dow Corning 345 Fluid、Dow Corning 244 Fluid 和Dow Corning 245 Fluid、Volatile Silicon 7207(康涅狄格州丹伯里的Union Carbide Corp.);低黏度聚二甲基硅氧烷,即黏度为约50cst或更低的聚二甲基硅氧烷(例如,聚二甲基硅氧烷,例如Dow Corning 200-0.5 cst Fluid)。Dow Corning Fluid可以从密歇根州米德兰的Dow Corning Corporation购得。在CTFA化妆品成分词典的第三版中(通过引用并入),环聚二甲基硅氧烷和聚二甲基硅氧烷分别被描述为环状二甲基聚硅氧烷化合物和用三甲基硅氧基单元封端的完全甲基化的线性硅氧烷的混合物。可以在本发明的环境下使用的其它非限制性挥发性硅油包括从纽约州沃特福德的General Electric Co.,Silicone Products Div.和密歇根

州艾德里安的SWS Silicones Div.of Stauffer Chemical Co.购得的那些。

[0075] g. 去角质剂

[0076] 去角质剂包括去除皮肤外表面上的死皮细胞的成分。这些试剂可以通过机械、化学和/或以其他方式起作用。机械去角质剂的非限制性实例包括研磨剂,例如浮石、二氧化硅、布、纸、壳、珠、固体晶体、固体聚合物等。化学去角质剂的非限制性实例包括酸和酶去角质剂。可用作去角质剂的酸包括但不限于乙醇酸、乳酸、柠檬酸、 α 羟基酸、 β 羟基酸等。本领域技术人员已知的其他去角质剂也可考虑为在本发明的范围内有用。

[0077] h. 精油

[0078] 精油包括来自药草、花、树木和其它植物的油。这类油一般以植物细胞间微小的液滴存在,并可以通过本领域技术人员已知的若干方法进行提取(例如,蒸气蒸馏、花香提取(即使用脂肪提取)、浸渍、溶剂提取或机械压榨)。当这些类型的油暴露于空气时,其趋于挥发(即挥发性油)。因此,虽然许多精油是无色的,但是随着时间其被氧化并且颜色变得更深。精油不溶于水,但溶于醇、醚、固定油(植物的)和其它有机溶剂。在精油中发现的一般物理特征包括约160°C至240°C的沸点和约0.759至约1.096的密度。

[0079] 精油一般通过发现油的来源植物命名。例如,玫瑰油或薄荷油分别来自玫瑰或薄荷植物。可以在本发明的环境下使用的精油的非限制性实例包括芝麻油、澳洲坚果油、茶树油、月见草油、西班牙鼠尾草油、西班牙迷迭香油、芫荽油、百里香油、麝香草油、玫瑰油、大茴香油、凤仙花油、香柠檬油、玫瑰木油、香柏油、甘菊油、鼠尾草油、香紫苏油、丁香油、柏木油、桉油、茴香油、海茴香油、乳香油、香叶油、姜油、葡萄柚油、茉莉油、杜松子油、薰衣草油、柠檬油、柠檬草油、来檬油、橘子油、马郁兰油、没药油、苦橙花油、橙油、绿叶油、胡椒油、黑胡椒油、苦橙叶油、松油、奥图玫瑰油、迷迭香油、檀香油、绿薄荷油、甘松油、香根草油、冬青油、依兰油。还预期本领域技术人员已知的其它精油在本发明的环境下是有用的。

[0080] i. 增稠剂

[0081] 包括增稠剂或凝胶剂的增稠剂包括可以增加组合物黏度的物质。增稠剂包括可以增加组合物黏度而基本上不改变组合物内活性成分功效的那些。增稠剂还可以增加本发明的组合物的稳定性。在本发明的某些方面,增稠剂包括氢化聚异丁烯、三羟基硬脂精、丙烯酰二甲基牛磺酸铵/VP共聚物、或其混合物。

[0082] 可以在本发明的环境下使用的另外的增稠剂的非限制性实例包括羧酸聚合物、交联的聚丙烯酸酯聚合物、聚丙烯酰胺聚合物、多糖和胶。羧酸聚合物的实例包括含有一种或多种衍生自丙烯酸单体的交联化合物、经取代的丙烯酸和这些丙烯酸的盐和酯和经取代的丙烯酸,其中所述交联剂含有两个或两个以上碳-碳双键,并衍生自多元醇(参见美国专利第5087445号;第4509949号;第2798053号;CTFA国际化妆品成分词典,第四版,1991,第12页和80页)。可商购获得的羧酸聚合物的实例包括卡波姆,其为丙烯酸与蔗糖或季戊四醇的烯丙基醚交联的均聚物(例如,购自B.F.Goodrich的CARBOPOL™900系列)。

[0083] 交联的聚丙烯酸酯聚合物的非限制性实例包括阳离子型和非离子型聚合物。实例描述于美国专利第5100660号、第4849484号、第4835206号、第4628078号、第4599379号。

[0084] 聚丙烯酰胺聚合物(包括非离子的聚丙烯酰胺聚合物,其包括经取代的支化的或未支化的聚合物)的非限制性实例包括聚丙烯酰胺、异构烷烃和月桂醇聚醚-7、丙烯酰胺与被丙烯酸和经取代的丙烯酸取代的丙烯酰胺的多嵌段共聚物。

[0085] 多糖的非限制性实例包括纤维素、羧甲基羟乙基纤维素、乙酸丙酸羧酸纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基羟乙基纤维素、微晶纤维素、纤维素硫酸钠及其混合物。其他实例为烷基取代的纤维素，其中纤维素聚合物的羟基被羟烷基化（优选羟乙基化或羟丙基化）以形成羟烷基化的纤维素，其然后用C10至C30直链或带支链的烷基基团通过醚键进一步改性。一般这些聚合物为C10至C30直链或带支链的醇与羟烷基纤维素的醚。其它有用的多糖包括硬葡聚糖类，其包含每三个单元具有一个(1-6)连接的葡萄糖的(1-3)连接的葡萄糖单元的直链。

[0086] 本发明可以使用的胶的非限制性实例包括阿拉伯树胶、琼脂、藻胶、藻酸、藻酸铵、支链淀粉、藻酸钙、角叉菜胶钙、肉毒碱、角叉菜胶、糊精、明胶、结冷胶、瓜尔豆胶、瓜尔胶羟丙基三甲基氯化铵、锂蒙脱石、透明质酸、水合二氧化硅、羟丙基壳聚糖、羟丙基瓜尔胶、卡拉亚胶、巨藻、角豆胶、纳豆胶、藻酸钾、角叉菜胶钾、藻酸丙二醇酯、菌核胶、羧甲基葡聚糖钠、角叉菜胶钠、黄蓍胶、黄原胶及其混合物。

[0087] j. 防腐剂

[0088] 可以在本发明的环境下使用的防腐剂的实例包括季铵盐防腐剂，例如聚季铵盐-1和苄烷铵卤化物（例如苯扎氯铵（“BAC”）和苯扎溴铵）、对羟基苯甲酸酯（例如对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯）、苯氧基乙醇、苄醇、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫汞撒或其组合。

[0089] 2、药物成分

[0090] 还预期药物活性成分对本发明的组合物是有用的。药物活性成分的非限制性实例包括抗粉刺剂、用于处理酒渣鼻的试剂、止痛剂、麻醉剂、肛门直肠剂、抗组胺药、包括非甾族消炎药的消炎剂、抗生素、抗真菌剂、抗毒素、抗微生物剂、抗癌活性剂、抗疥螨剂、灭虱剂、抗肿瘤药、防汗药、止痒剂、抗牛皮癣药、抗脂溢剂、生物活性蛋白质和多肽、烧伤处理剂、烧灼剂、脱色剂、脱毛剂、尿布疹处理剂、酶、毛发生长刺激剂、包括DFMO及其盐和类似物的毛发生长抑制剂、止血剂、角质分离剂、口疮处理剂、唇疱疹处理剂、牙科或牙周处理剂、光敏感活性剂、皮肤保护剂/屏障剂、包括激素和皮质激素的类固醇、晒伤处理剂、遮光剂、经皮活性剂、鼻活性剂、阴道活性剂、疣处理剂、创伤处理剂、创伤愈合剂等。

[0091] F. 试剂盒

[0092] 还预期了用于本发明的某些方面的试剂盒。例如，本发明的组合物可以包括在试剂盒内。试剂盒可以包括容器。容器可以包括瓶子、金属管、层压管、塑料管、分配器、加压容器、屏障容器、包装、分室、口红容器、压缩容器、能够保存化妆品组合物的化妆品盘或其它类型的容器，例如注射或吹塑成型的塑料容器，其中保存分散体或组合物或期望的瓶子、分配器或包装。试剂盒和/或容器在其表面上可包含标记。举例来说，标记可以是字词、短语、缩写、图片或符号。

[0093] 所述容器可以分配预定量的组合物。在其他实施方案中，可以挤压容器（例如金属管、层压管或塑料管）以分配期望量的组合物。组合物可以分配为喷雾、气溶胶、液体、流体或半固体。容器可以具有喷雾、抽吸或挤压机构。试剂盒还可以包含使用试剂盒组分以及使用任何包含于容器内的其他组合物的说明书。说明书可以包含使用和保存组合物的说明。

[0094] 实施例

[0095] 列出了以下实施例以说明本发明的优选实施方案。本领域技术人员应理解，以下

实施例中所公开的技术代表发明人发现的在本发明的实践中发挥良好作用的技术,并因此可以被认为为其实践建立优选的模式。然而,根据本公开,本领域技术人员应理解,在不脱离本发明的精神和范围的情况下,在所公开的具体实施方案中可以做许多改变,并仍获得类似或相似的结果。

[0096] 本文所公开和要求保护的所有组合物和方法根据本公开可以不需要过多实验即可做出和实现。尽管本发明的组合物和方法已经按照优选实施方案进行了描述,但是对于本领域技术人员明显的是,在不脱离本发明的构思、精神和范围的情况下,可以对组合物和方法以及在本文所描述方法的步骤或步骤的顺序中进行改变。更具体地,明显地,化学和生理两方面都相关的特定试剂可以替代本文所描述的试剂,同时会实现相同或相似的结果。所有对本领域技术人员明显的这类相似的替代和改变都被视为在如所附权利要求限定的本发明的构思、范围和概念内。

[0097] 实施例1

[0098] (示例性制剂)

[0099] 具有本文公开的成分的制剂被制备为局部皮肤用组合物。在一些情况下,局部皮肤用组合物可以制备为安瓿、精华、霜、乳液、凝胶和凝胶乳液。表1中的制剂是作为安瓿制备的局部皮肤用组合物的实施例。

[0100] 表1[^]

成分	%浓度(以重量计)
水	79.2
葡糖酸内酯	5
乙醇酸	4
丁二醇	3
甘油	3
氢氧化钾	2.6
甜菜碱	1.5
甲基葡糖醇聚醚-20	0.5
PEG-8聚二甲基硅氧烷;	0.5
苯氧乙醇	0.3

成分	%浓度(以重量计)
羟乙基纤维素	0.3
辛甘醇	0.1
赋形剂*	适量

[0103] [^]制剂可以通过在70°C至75°C加热下在烧杯中混合成分直到均匀来制备。然后,可以将制剂冷却至标准室温(20°C至25°C)。另外,如果希望的话,例如可以添加另外的成分来改变向皮肤提供益处的组合物或成分流变特性。

[0104] *例如,可以添加赋形剂以改变组合物的流变特性。或者,水的量可以改变,只要组合物中水的量为至少40重量%,优选50重量%至80重量%。

[0105] 实施例2

[0106] (临床功效研究)

[0107] 出人意料的是使用乙醇酸和葡糖酸内酯的组合对减少皮肤粗糙度是有效的,如通过VisioScan VC 98捕获的图像所测量并使用用于粗糙度的VisioScan VC 98软件所分析的。该数据表明成分的组合可以协同作用或乙醇酸和葡糖酸内酯的组合可以是减少皮肤粗糙度的有效组合。

[0108] 进行随机化的受控临床研究以评估一种处理产品在使用后15分钟内提供皮肤平滑度的功效。该研究在每个参与者上进行超过一小时,总共三天,其中参与者适应 $70^{\circ} \pm 5^{\circ}F$ 和 $35\% \pm 15\%$ 的相对湿度的环境受控室内条件至少十五(15)分钟,在对基线和使用测试处理产品后的反应的每组测量之前暴露它们的前臂。参与者使用的测试处理产品是表1的制剂,其包含5%的葡糖酸内酯和4%的乙醇酸(“测试产品”)。没有使用附加的产品。在基线和处理十五(15)分钟后(“处理后”)进行每个参与者的皮肤的评估。在适应环境控制15分钟后测量基线。用于评估的方法包括使用VisioScan VC 98(Courage+Khazaka, 德国),以拍下图像,检查每位参与者右掌前臂2X2cm区域的皮肤平滑度。然后使用测量粗糙度值SE的VisioScan VC 98软件分析拍下的图像。

[0109] 参与者是三十(30)名对象,其中有二十六(26)名健康的志愿者(年龄为21岁至63岁)是完成了研究的参与者。挑选的参与者为:年龄21岁至65岁,总体健康状况良好,并且前臂没有纹身、疤痕和其他阻碍。参与者同意在研究的早上和在研究期间不在前臂使用任何保湿产品,提供的测试产品除外。参与者同意在初次研究访视前至少一小时和研究期间不饮用含咖啡因的饮料(例如咖啡、茶、苏打水)。参与者同意在研究前二十四(24)小时和研究期间不进行严酷的锻炼活动。对化妆品和盥洗用品有任何已知过敏反应、在研究时怀孕、打算怀孕或哺乳孩子、服用研究人员认为会干扰研究结果的药物、或患有研究人员认为会干扰研究结果的皮肤病症的志愿者被排除在研究之外。

[0110] 在产品测试之前的前三(3)天,每名参与者完成了三(3)天的冲洗。对于三(3)天的冲洗,直到参与者(i)在测试部位仅施用提供的清洁剂和(ii)不施用任何其他产品。在产品测试当天,对每名参与者的右掌前臂上的2X2cm区域进行标记(“测试部位”)。每名参与者的研究时长为约一(1)小时。使参与者适应 $70^{\circ} \pm 5^{\circ}F$ 和 $35\% \pm 15\%$ 的相对湿度的环境受控室内条件至少十五(15)分钟,他们的前臂被暴露。使用VisioScan VC 98(Courage+Khazaka, 德国)拍下测试部位的一幅图像。在每名参与者的测试部位上施用测试处理产品,并且使前臂暴露十五分钟。施用测试处理产品十五分钟后,使用VisioScan VC 98拍下测试部位的一幅图像。

[0111] VisioScan VC 98是图像数字化过程,其由具有非常高分辨率的黑白视频传感器芯片、目标(测试部位)和塑料盒中的UVA光源组成。当拍摄图像时,安排在对面的两种特殊的卤化物光均匀地照亮皮肤。VisioScan VC 98使用照亮皮肤的光的排列、光的强度和光谱以仅监测角质层而非来自皮肤更深层的反射。由嵌入式CCD相机在6X8cm的测量面积上拍摄皮肤的图像。每隔一段时间,在每个测试部位拍摄一个副本/图像,其作为未处理对照和测试区域,因为图像捕获区域比测试部位更宽。使用用于粗糙度SE的嵌入式软件分析由VisioScan VC 98捕获的图像。

[0112] 使用由VisioScan VC 98捕获的图像测量表2中所示的皮肤粗糙度,将其与基线的测量值比较。表3显示了在基线处和十五分钟后测试处理产品和未处理对照的平均粗糙度、相比于基线的平均变化百分比和p-值。相比于基线,处理后测试处理产品显示出皮肤平滑

度的显著改善(粗糙度减少)。相比于基线,处理后未处理的对照在统计学上未显示出显著改善。相比于未处理的对照,处理后测试处理产品显示出皮肤平滑度的显著改善(粗糙度减少)。

[0113] 表2

产品	描述性统计	基线	处理后(15分钟)
测试处理产品	平均值	2.20	1.70
	变化百分比*		22.61%
	p-值 [^]		p<0.05
未处理的对照	平均值	1.99	2.09
	变化百分比		NS
	p-值		p>0.05

[0115] [^]显示当与基线相比时的显著性变化 ($p \leq 0.05$)。

[0116] *显示当与基线相比时的变化百分比。

[0117] 实施例3

[0118] (附加的分析)

[0119] 可以用于确定在本说明书全文和权利要求中所公开的具有所述成分的组合的任一种成分、或成分的任意组合或组合物功效的分析可以通过本领域普通技术人员已知的方法测定。以下是可以在本发明的上下文中使用的非限制性分析。应认识到,可以使用其它测试过程,包括例如客观的和主观的过程。

[0120] 抗氧化(AO)分析:可以在皮肤细胞(例如表皮角质形成细胞、成纤维细胞和/或真皮内皮细胞)上进行抗氧化分析,以测定本说明书中公开的活性成分、成分的组合或具有所述组合的组合物中的任一种通过抑制ABTS[®](2,2'-连氨基-双-[3-乙基苯并二氢噻唑啉磺酸])被正铁肌红蛋白氧化为ABTS^{•+}来提供抗氧化(TEAC)的能力。活生物体的抗氧化系统可以包括酶,例如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶;高分子,例如白蛋白、血浆铜蓝蛋白和铁蛋白;和大量小分子,包括抗坏血酸、 α -生育酚、 β -胡萝卜素、还原型谷胱甘肽、尿酸和胆红素。内源性和源自食物的抗氧化剂的总数表示细胞外液的总抗氧化活性。所有不同抗氧化剂的协作可以提供比单独的任何单个化合物更强的对抗反应性氧或氮自由基侵袭的保护。因此,与测量单独组分获得的信息相比,总的抗氧化能力可以给出更相关的生物学信息,因为其考虑了血浆和体液中存在的所有抗氧化剂的累积效应。将组合物中的成分预防ABTS氧化的能力与水溶性生育酚类似物Trolox进行比较,并以Trolox的摩尔当量进行定量。可以使用来自Cayman Chemical(安娜堡,密歇根,美国)的抗氧化能力试剂盒#709001来测量总的抗氧化能力。

[0121] 胶原蛋白刺激分析:胶原蛋白刺激分析可以用来测定本说明书中公开的活性成分、成分的组合或具有所述组合的组合物中的任一种增加前胶原-1(胶原蛋白的前体)的表达的能力。可以合成胶原蛋白(I型、II型、III型、IV型和V型)为称为前胶原的前体分子。这

些前体分子可以在氨基末端和羧基末端含有另外的肽序列,通常称为“前肽”。在细胞表达和分泌过程中,前胶原可以三聚体形式组装,然后通过特异性肽链内切酶在特异性N末端和C末端位点裂解,生成三个片段:前胶原-1N末端前肽(PINP)、I型胶原蛋白和前胶原-1羧基末端前肽(PICP)。

[0122] 前肽的功能是促进前胶原分子在内质网内缠绕成三螺旋构象。前肽可以在其分泌过程中从胶原三螺旋分子上切下,之后三螺旋胶原聚合为细胞外胶原原纤维。因此,游离前肽的量在化学计量上反映了合成的胶原分子的量(类似于胰岛素原的羧基末端肽与内源性胰岛素之间的关系)。胶原蛋白是对皮肤结构至关重要的细胞外基质蛋白。增加的胶原蛋白合成帮助改善皮肤紧致度和弹性。

[0123] 成纤维细胞提取物和培养上清液中PICP的定量检测可以使用酶免疫测定试剂盒(例如Takara#MK101)进行,以评估这些成分对皮肤中PICP合成的影响。该生物测定可用于检查人表皮成纤维细胞对前胶原肽(胶原蛋白前体)生成的影响。该测定的终点可以是分光光度测量,其反映前胶原肽的存在和细胞活性。测定采用定量的夹心酶免疫测定技术,由此将对前胶原肽特异的单克隆抗体预先包被在微板上。可以将标准品和样品用移液管移入孔中,并且所存在的任何前胶原肽均被固定的抗体结合。冲走所有未结合的物质后,将对前胶原肽特异的酶联多克隆抗体添加到孔中。冲洗以除去所有未结合的抗体-酶试剂之后,可以将底物溶液添加到孔中,以使颜色与最初步骤中结合的前胶原肽的量成比例地显现。终止显色,使用酶标仪测量在450nm处颜色的强度。

[0124] 为了生成样品和对照,可以在含10%胎牛血清(Mediatech)的标准DMEM生长培养基中,在37°C、10%CO₂中培养次融合的正常成人表皮成纤维细胞(Cascade Biologics)。可用每种测试成分和对照处理细胞3天。孵育之后,可以收集细胞培养基,并如上所述使用来自Takara(#MK101)的夹心酶联免疫吸附测定(ELISA)定量I型前胶原肽的分泌量。

[0125] 弹性蛋白刺激分析:弹性蛋白是结缔组织蛋白,其帮助皮肤在伸展或收缩后恢复形状。弹性蛋白也是在需要储存机械能的位置使用的重要负载蛋白。弹性蛋白是通过在赖氨酰氧化酶催化的反应中连接许多可溶性原弹性蛋白分子而制得的。可以通过直接的ELISA夹心法使用针对弹性蛋白的免疫荧光抗体来对培养的人成纤维细胞进行染色,从而对培养的人成纤维细胞中的弹性蛋白分泌和弹性蛋白纤维进行监测。可以使用Meso Scale Discovery system SECTOR 2400成像系统分析结果。由组合物中的一种或多于一种成分引起的弹性蛋白分泌和弹性蛋白纤维的变化可以通过在用针对弹性蛋白的抗体探测细胞或其裂解物之前将培养的人成纤维细胞与活性成分一起孵育一段时间来测定。

[0126] 层粘连蛋白刺激分析:层粘连蛋白是真皮-表皮连接(DEJ)(也称为基膜)中的主要蛋白质。DEJ位于真皮和表皮连结之间,其形成称为表皮突的指状突出。表皮细胞从真皮的血管中接收其养分。表皮突增加了暴露于这些血管和所需营养物的表皮的表面积。DEJ提供两个组织隔室的黏附力,并控制皮肤的结构完整性。层粘连蛋白是位于DEJ中的结构性糖蛋白。层粘连蛋白与纤连蛋白一起被认为是将细胞保持在一起的胶,两者均由真皮成纤维细胞分泌,以帮助促进表皮细胞与DEJ的细胞内和细胞间黏附。

[0127] 层粘连蛋白的分泌可通过对培养的人成纤维细胞的细胞上清液中的层粘连蛋白进行定量来监测,所述培养的人成纤维细胞用含或不含1.0%的测试成分最终浓度的培养基处理3天。孵育后,可以使用针对每种蛋白质的免疫荧光抗体在酶联免疫吸附测定

(ELISA) 中测量层粘连蛋白含量。

[0128] 基质金属蛋白酶1的酶活性 (MMP-1) 分析: MMP是胞外蛋白酶, 凭借其广泛的底物特异性在许多正常状态和疾病状态中起作用。MMP-1底物包括胶原蛋白IV。分子探针Enz/Chek明胶酶/胶原酶检测试剂盒 (#E12055) 可用于检测MMP-1蛋白酶活性, 该试剂盒利用荧光明胶底物, 并通过纯化的MMP-1酶检测底物的溶蛋白性裂解。在底物的溶蛋白性裂解后, 显示出亮绿色的荧光, 并使用荧光酶标仪对其进行监测以测量酶活性。在存在或不存在纯化的酶和底物的情况下孵育测试材料, 以测定其蛋白酶抑制剂的能力。

[0129] 基质金属蛋白酶3和9的酶活性 (MMP-3; MMP-9) 分析: MMP是胞外蛋白酶, 凭借其广泛的底物特异性在许多正常状态和疾病状态中起作用。MMP-3底物包括胶原蛋白、纤连蛋白和层粘连蛋白; 而MMP9底物包括胶原蛋白VII、纤连蛋白和层粘连蛋白。可以使用来自BioMol International的用于MMP3 (AK-400) 和MMP-9 (AK-410) 的Colorimetric Drug Discovery试剂盒, 以测定使用硫肽作为发色底物 (Ac-PLG-[2-巯基-4-甲基-戊酰基]-LG-OC2H5) 5, 6的MMP蛋白酶活性。MMP裂解位点的肽键由硫肽中的硫酯键替代。该键被MMP水解产生巯基, 巯基与DTNB [5, 5'-二硫代双(2-硝基苯甲酸), 埃尔曼试剂] 反应以生成2-硝基-5-硫代苯甲酸, 这可以通过其在412nm处的吸光度进行检测 (在pH为6.0和高于7时, $\epsilon = 13600\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)。

[0130] 脂氧合酶 (LO) 分析: 脂氧合酶分析可用于测定本说明书中公开的活性成分、成分的组合或具有所述组合的组合物中的任一种抑制脂氧合酶 (LO) 表达的能力。LO是非血红素的含铁加双氧酶, 其催化分子氧加成到脂肪酸中。亚油酸酯和花生四烯酸酯是植物和动物中LO的主要底物。然后可以将花生四烯酸转化为羟基二十碳四烯酸 (HETE) 衍生物, 随后将其转化为有效的炎症介导物白三烯。通过测定脂氧合酶 (5-LO、12-LO或15-LO) 与花生四烯酸孵育产生的氢过氧化物, 可以实现准确、方便的筛选脂氧合酶抑制剂的方法。比色法LO抑制剂筛选试剂盒 (#760700, Cayman Chemical) 可用于测定组合物的成分抑制酶活性的能力。

[0131] 纯化的15-脂肪氧合酶和测试成分可以在分析缓冲液中混合, 并在室温下摇晃孵育10分钟。孵育之后, 可以加入花生四烯酸以开始反应, 混合物可以在室温下再孵育10分钟。加入比色底物终止催化, 通过在490nm测定的荧光板读数评估颜色变化。与未处理的对照相比, 可以计算出脂氧合酶活性的抑制百分数, 以确定组合物的成分抑制纯化的酶的活性的能力。

[0132] 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 分析: TNF超家族的原型配体TNF- α 是在炎症中起核心作用的多效细胞因子。其表达的增加与促炎活性上调有关。生物分析可用于分析组合物的成分对人表皮角质形成细胞产生TNF- α 的影响。该分析的终点可以是反映TNF- α 的存在和细胞活性的分光光度测量。该分析可以采用定量的夹心酶免疫测定技术, 由此将对TNF- α 特异的单克隆抗体预先包被在微板上。

[0133] 可以将标准品和样品移入微孔板的孔中, 并且存在的任何TNF- α 都被固定的抗体结合。洗掉所有未结合的物质后, 可将TNF- α 特异的酶联多克隆抗体添加到孔中。冲洗以除去所有未结合的抗体-酶试剂之后, 可添加底物溶液到孔中, 使用酶标仪在450nm处检测, 颜色与最初步骤中结合的TNF- α 的量成比例地显现。可以终止显色, 并可以测量颜色的强度。在37°C下、5%的CO₂中在EPILIFE™标准生长培养基 (Cascade Biologics) 中培养的次融

合正常成人角质细胞 (Cascade Biologics) 可用佛波醇-12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯 (PMA, 10ng/ml, Sigma Chemical, #P1585-1MG) 和组合物的成分或无测试成分 (用于阴性对照) 处理6小时。显示PMA导致TNF- α 分泌的显著增加, TNF- α 分泌在处理6小时后达到峰值。孵育之后, 可以收集细胞培养基, 并使用来自R&D Systems (#DTA00C) 的夹心酶联免疫吸附测定 (ELISA) 定量TNF- α 分泌量。

[0134] 弹性蛋白酶分析: 来自Molecular Probes (尤金, 俄勒冈, USA) 的ENZCHEK®弹性蛋白酶测定 (试剂盒#E-12056) 可用作体外酶抑制分析, 用于在组合物成分存在的情况下测量对弹性蛋白酶活性的抑制作用。EnzChek试剂盒可以含有可溶的牛颈韧带弹性蛋白, 其用染料标记以使缀合物的荧光淬灭。非荧光的底物可以被弹性蛋白酶或其他蛋白酶消化以产生高度荧光的片段。产生的荧光增强可以用荧光酶标仪进行监测。来自弹性蛋白底物的消化产物在约505nm处具有最大吸收, 在约515nm处具有最大荧光发射。当使用EnzChek弹性蛋白酶检测试剂盒筛选弹性蛋白酶抑制剂时, 肽N-甲氧基琥珀酰-Ala-Ala-Pro-Val-氯甲基酮可用作弹性蛋白酶的选择性集体抑制剂, 用于阳性对照。

[0135] 纤连蛋白刺激分析: 纤连蛋白是真皮-表皮连接 (DEJ) (也称为基膜) 中的主要蛋白质。DEJ位于真皮和表皮连结之间, 形成称为表皮突的指状突出。表皮细胞从真皮的血管中接收其养分。表皮突增加了暴露于这些血管和所需营养物的表皮的表面积。DEJ提供两个组织隔室的黏附力, 并控制皮肤的结构完整性。纤连蛋白是位于DEJ中的结构性糖蛋白。纤连蛋白与层粘连蛋白一起被认为是将细胞保持在一起的胶, 两者均由真皮成纤维细胞分泌, 以帮助促进表皮细胞与DEJ的细胞内和细胞间黏附。

[0136] 纤连蛋白的分泌可通过对培养的人成纤维细胞的细胞上清液中的纤连蛋白进行定量来监测, 所述培养的人成纤维细胞用含或不含1.0%的测试成分最终浓度的培养基处理3天。孵育后, 可以使用针对每种蛋白质的免疫荧光抗体在酶联免疫吸附测定 (ELISA) 中测量纤连蛋白含量。

[0137] 赖氨酰氧化酶分析: 可以在皮肤细胞 (例如表皮角质形成细胞、成纤维细胞和/或真皮内皮细胞) 上进行赖氨酰氧化酶分析, 以测定本说明书公开的活性成分、成分的组合或具有所述组合的组合物中的任一种刺激皮肤中赖氨酰氧化酶表达的能力。赖氨酰氧化酶可以催化弹性蛋白和胶原蛋白的交联, 从而为皮肤提供在结构上更坚固的基底。通过增加赖氨酰氧化酶的表达, 会发生弹性蛋白和胶原蛋白的交联增加, 这可以有益于减少细纹、皱纹、皮肤松弛和/或无弹性皮肤的出现。

[0138] B16色素沉着分析: 黑素生成是黑素细胞产生黑色素的过程, 黑色素是天然产生的给予皮肤、毛发和眼睛颜色的色素。抑制黑素生成有益于防止与老化有关的皮肤暗沉和减轻黑斑。该生物分析可以采用B16-F1黑素细胞 (ATCC) (永生化的小鼠黑色素瘤细胞系) 以分析化合物对黑素生成的效果。该分析的终点可以是黑色素产生和细胞活性的分光光度测量。可以在37°C下10%的CO₂中, 在含10%的胎牛血清 (Mediatech) 的标准DMEM生长培养基中培养B16-F1黑素细胞, 然后用本说明书中所公开的活性成分、成分的组合或具有所述组合的组合物中的任一种处理。孵育之后, 通过在405nm处的吸收测量黑色素分泌并定量细胞活性。

[0139] ORAC分析: 还可以通过测量成分或组合物的抗氧化活性来分析本说明书公开的活性成分、成分组合或具有所述组合的组合物中的任一种的氧自由基吸收 (或吸收率) 能力

(ORAC)。抗氧化活性说明减少氧化试剂(氧化剂)的能力。该试验定量抑制氧化剂,例如已知导致损害细胞(例如皮肤细胞)的氧自由基的活动的程度及所需时间。可通过本领域普通技术人员已知的方法(参见美国专利公布号2004/0109905和2005/0163880;以及通常可获得的试剂盒例如Zen-Bio ORAC抗氧化分析试剂盒(#AOX-2))来确定本说明书公开的活性成分、成分组合或具有所述组合的组合物的任一种的ORAC值。Zen-Bio ORAC抗氧化分析试剂盒(#AOX-2)测量了由于AAPH(2,2'-偶氮双-2-甲基丙脒二盐酸盐)分解形成过氧自由基,荧光素荧光随时间的损失。Trolox(一种水溶性维生素E)以剂量依赖的方式作为抑制荧光素衰变的阳性对照。

[0140] 透明质酸的产生:可测定在人真皮成纤维细胞中由于本说明书中所公开的每种活性成分、成分组合的任一种或具有该组合的组合物的透明质酸产生的变化。HA是一种与基质结构的稳定性有关的多糖,其还与向组织和细胞提供膨压有关。作为一个非限制性实例,可使用Hyaluronan DuoSet ELISA kit from R&D Systems (DY3614)确定在经处理和未经处理的成人真皮成纤维(HDFa)细胞中的HA的产生。在该试验中,对于试样的产生,在处理之前,在37°C和10%CO₂下在饥饿培养基中(在Dulbecco改良Eagle培养基中的0.15%牛胎儿血清和1%青霉素链霉素溶液)培养由Cascade Biologics获得的亚融合的HDFa细胞(C-13-5C)72小时。之后使用测试化合物、阳性对照(来自Sigma-Aldrich(P1585)的佛波醇12-十四酸酯13-乙酸酯和衍生自来自Sigma-Aldrich(P3201)的生长因子的血小板)或无添加对照用新鲜的饥饿培养基培养该细胞24小时。然后收集培养基并在-80°C下冷冻直至在ELISA试验用使用。

[0141] 简而言之,该ELISA分析采用定量的三明治酶免疫分析技术,因此对HA特异的捕获抗体可以预先涂覆在微孔板上。将标准品、来自经处理的细胞和未处理的细胞的培养基移液至微孔板,以使存在的任何HA被固定化抗体结合。冲走所有未结合的物质后,添加对HA特异的酶联检测抗体到孔中。冲洗以去除所有未结合的抗体-酶试剂之后,添加底物溶液到孔中,使得颜色能够与最初步骤中结合的HA的量成比例的显现。在特定的时间停止颜色显现,颜色的强度可以使用酶标仪在450nm处测量。

[0142] 闭合蛋白的产生:可测定在角质形成细胞中由于本说明书中所公开的每种活性成分、成分组合的任一种或具有该组合的组合物的闭合蛋白产生的变化。闭合蛋白是对于紧密连结的形成和皮肤水分屏障功能重要的蛋白质。在经处理的和未经处理的角质形成细胞中如何确定闭合蛋白产生的非限制性实例是通过使用分析在角质形成细胞裂解物中的闭合蛋白浓度的生物分析。使用PROTEINSIMPLE®SIMON™免疫印迹方案进行该生物分析。对于样品,在37°C下和5%的CO₂中,来自Life Technologies(C-005-5C)的成人表皮角质形成细胞(HEKa)在EPILIFE™生长培养基中生长24小时,Epilife生长培养基含有来自Life Technologies(M-EP-500-CA)的钙,补充来自Life Technologies(S-101-5)的Keratinocyte Growth Supplement(HKGS)。然后使用测试化合物/提取物、无化合物/提取物用于阴性对照、或使用1mM的CaCl₂用于阳性对照,在生长培养基中培养HEKa 24小时至48小时。然后将HEKa清洗、收集并于冰或更冷的物体上储存直至使用裂解缓冲液裂解。可确定样品的蛋白质浓度并用于归一化样品。裂解物在-80°C下存储直至在生物分析中使用。

[0143] PROTEINSIMPLE®SIMON™蛋白质印迹生物分析使用定量的蛋白质印迹免疫分析技术,该技术使用对闭合蛋白特异性的抗体来定量检测样品中的闭合蛋白。将细胞样

品裂解并针对蛋白质浓度进行归一化。然后将归一化的样品和分子量标准使用毛细管电泳装载于变性蛋白质分离凝胶并在其上运行。然后,将凝胶内的蛋白质进行固定并使用对闭合蛋白特异性的初代抗体免疫探测。将固定的蛋白质用与初代抗体结合的酶联检测抗体免疫探测。然后向固定的蛋白质中添加化学发光底物溶液以使得化学发光显色与在固定中结合的闭合蛋白的量成比例。可在特定的时间终止化学发光显色,可测定化学发光信号的强度并与阳性对照和阴性对照比较。

[0144] 角质形成细胞单层渗透性:可测定由于本说明书中所公开的每种活性成分、成分组合或具有该组合的组合物中的任一种的角质形成细胞单层的渗透性变化。角质形成细胞单层的渗透性是皮肤屏障的完整性的量度。作为非限制性实例,可使用Millipore (ECM642) 的体外血管渗漏性试验测定在经处理和未经处理的角质形成细胞中的角质形成细胞单层的渗透性。该试验分析了内皮细胞吸附、输送和渗透。简略来说,来自Life Technologies (C-005-5C) 的成人表皮角质形成细胞可被接种到在收集孔内的多孔胶原蛋白涂覆的膜上。在37°C下和5%的CO₂中,角质形成细胞在Epilife生长培养基中培养24小时,Epilife生长培养基含有来自Life Technologies (M-EP-500-CA) 的钙,补充来自Life Technologies (S-101-5) 的Keratinocyte Growth Supplement (HKGS)。培养时间使得细胞形成单层并封闭膜孔。然后将培养基替换成含有(测试样品)或不含有(未经处理的对照)测试化合物/提取物的新鲜培养基,角质形成细胞在37°C下和5%的CO₂中培养另外48小时。在存在/不存在测试化合物/提取物的培养之后,为了确定角质形成细胞单层的渗透性,培养基被替换成含有高分子量异硫氰酸荧光素 (FITC) -Dextran的新鲜培养基,角质形成细胞在37°C下和5%的CO₂中培养另外4小时。在4小时的培养期间,FITC可以与单层膜渗透性成比例的速率穿过角质形成细胞单层和多孔膜进入收集孔。在4小时的培养之后,可确定细胞活性和收集孔中FITC的含量。对于FITC含量,收集孔中的培养基被收集,并且在520nm处激发时在480nm (Em) 处测定培养基的荧光。与未处理的对照相比,渗透性百分比和变化百分比可以通过以下等式确定:渗透率百分比 = ((测试样品的平均Ex/Em) / 未经处理的对照的平均Ex/Em) * 100; 变化百分比 = 测试样品的渗透率百分比 - 未经处理的对照的渗透率百分比。

[0145] 蘑菇酪氨酸酶活性分析:在哺乳动物细胞中,酪氨酸酶在来自酪氨酸(和来自多巴色素聚合)的黑色素的多步生物合成中催化两个步骤。酪氨酸酶位于黑素细胞中,并产生赋予皮肤、毛发和眼睛颜色的黑色素(芳香族醌化合物)。在存在或不存在本说明书公开的每种活性成分、任意成分组合或具有所述组合的组合物的情况下,纯化的蘑菇酪氨酸酶 (Sigma) 可以与其底物L-Dopa (Fisher) 一起孵育。色素形成可通过在490nm的比色板读数进行评估。蘑菇酪氨酸酶活性的抑制百分比可以通过与未处理的对照物比较进行计算,以确定测试成分或其组合抑制纯化的酶活性的能力。测试提取物的抑制与曲酸 (Sigma) 的进行比较。

[0146] 环氧合酶 (COX) 分析:体外环氧合酶-1和环氧合酶-2 (COX-1、COX-2) 抑制分析。COX是一种展现环氧合酶和过氧化物酶两者活性的双功能酶。环氧合酶活性将花生四烯酸转换为过氧化氢内过氧化物(前列腺素G₂;PGG₂),过氧化物酶组分将内过氧化物(前列腺素H₂;PGH₂)还原为相应的醇,前列腺素、凝血噁烷和环前列腺素的前体。该COX抑制剂筛选分析测量环氧合酶的过氧化物酶组分。过氧化物酶活性通过监测氧化的N,N',N'-四甲基-对苯二胺 (TMPD) 的出现比色地进行分析。该抑制筛选分析包括COX-1和COX-2酶两者,以筛选

同工酶特异性抑制剂。比色的COX (绵羊) 抑制剂筛选分析 (#760111, Cayman Chemical) 可以用于分析说明书中所公开的活性成分、任意一种成分的组合、或具有所述组合的组合物对纯化的环氧合酶 (COX-1或COX-2) 活性的效果。根据制造商的指示, 纯化的酶、血红素和测试提取物可以在分析缓冲液中混合, 并在室温下摇动孵育15分钟。孵育之后, 可以加入花生四烯酸和比色底物开始反应。颜色变化可以通过在590nm的比色板读数进行评估。COX-1或COX-2活性的抑制百分比可以通过与未处理的对照物比较进行计算, 以确定测试提取物抑制纯化的酶活性的能力。

[0147] 控油分析: 用于测量皮脂腺中皮脂分泌的减少和/或皮脂腺中皮脂产生的减少的试验可以通过使用本领域普通技术人员已知的标准技术进行分析。在具体的例子中, 可以使用前额。本说明书中所公开的每种活性成分、成分组合的任一种或具有该组合的组合物可以每天一次或两次地施用到前额的一部分一段固定的日子 (例如1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天或多于14天), 而前额的其他部分不用组合物处理。在一段固定的日子期满后, 皮脂分泌可以通过将细吸油纸施用到经处理的和未经处理的前额皮肤上进行分析。这是通过首先用湿的和干的布从经处理的和未经处理的区域除去所有皮脂完成的。然后吸油纸施用到经处理的和未经处理的前额区域, 可以绕着前额放置橡皮筋以轻轻地将吸油纸压到皮肤上。2小时后, 可以移去吸油纸, 使其干燥, 然后进行透照。较深的吸油纸对应于较多的皮脂分泌 (或较浅的吸油纸对应于减少的皮脂分泌)。

[0148] 红斑分析: 测量皮肤发红减少的试验可以使用Minolta Chromometer进行评估。皮肤红斑可以通过在对象前臂施用0.2%的十二烷基硫酸钠溶液来引发。该区域用封闭的贴片保护24小时。24小时后, 除去贴片, 可以使用Minolta Chroma Meter的 a^* 值对刺激引发的发红进行评估。 a^* 值测量肤色在红色区域的变化。在阅读后, 立即用说明书中公开的活性成分、成分的组合、或具有所述组合的组合物中的任一种来处理该区域。可以定期进行重复测量以确定制剂减少发红和刺激的能力。

[0149] 皮肤水分/水合分析: 皮肤水分/水合的益处可以通过使用以Nova Dermal Phase Meter进行的阻抗测量进行测量。阻抗计测量皮肤水分含量的变化。皮肤外层具有不同的电性质。当皮肤干燥时, 其导电很差。当其变得更加含水时, 产生增加的导电性。因此, 皮肤阻抗 (与导电性有关) 的变化可以用于评价皮肤水合的变化。装置可以根据仪器说明针对每个测试日进行校准。还可以对温度和相对湿度进行标记。对象可以进行如下评估: 测量前其可以在具有确定湿度 (例如30%至50%) 和温度 (例如68°C至72°C) 的室内进行平衡。在脸的每一侧进行三个独立的阻抗测定, 并对其记录和平平均。阻抗计可以使用T5设定, 其对施用到脸上每五秒的阻抗值进行平均。变化可以以统计方差和显著性进行报告。可以分析本说明书公开的每种活性成分、成分组合中的任一种或具有该组合的组合物。

[0150] 皮肤清透度和雀斑与老年斑减少的分析: 皮肤清透度和雀斑与老年斑减少使用Minolta Chromometer进行评价。肤色改变可以使用Minolta Chroma Meter的 a^* 值进行评估以确定由于产品处理引起刺激的可能性。 a^* 值测量肤色在红色区域的变化。这用于确定说明书中公开的每种活性成分、任意一种成分的组合、或具有所述组合的组合物是否诱导刺激。测量可以在脸的每一侧上进行并进行平均, 作为左脸和右脸的值。皮肤清透度也可以使用Minolta Meter进行测量。测量是Minolta Meter的 a^* 、 b 、和 L 值的组合, 并与皮肤的亮度有关, 而且非常好的对应皮肤的光滑度和水合。皮肤测定如上进行。在一个非限制性方

面,皮肤清透度可以描述为 L/C ,其中 C 是色度并定义为 $(a^2+b^2)^{1/2}$ 。

[0151] 皮肤干燥、表面细纹、皮肤光滑度和肤色分析:皮肤干燥、表面细纹、皮肤光滑度和肤色可以用临床评分技术进行评估。例如,皮肤干燥的临床评分可以通过五点标准Kligman scale进行确定:(0)皮肤是柔软和湿润的;(1)皮肤呈现正常而没有可见的干燥;(2)皮肤触摸感觉轻微干燥而没有可见的剥落;(3)皮肤感觉干燥、坚韧并且具有鳞屑的发白外观;以及(4)皮肤感觉非常干燥、粗糙并且具有鳞屑的发白外观。评估可以由两个临床医师独立进行并进行平均。

[0152] 肤色临床评分分析:肤色的临床评分可以通过十点模拟数值刻度实施:(10)平滑的均匀的皮肤、粉红棕色的颜色。手持放大镜检查时没有暗的、发红的或有鳞的斑块。皮肤的微观纹理摸上去非常均匀;(7)不用放大镜观察均匀的肤色。没有鳞状区域,但是有由于色素淀积或红斑引起的轻微变色。没有直径大于1cm的变色;(4)轻易地注意到皮肤变色和不均匀的纹理。轻微有鳞。一些区域摸上去粗糙的皮肤;以及(1)不均匀的皮肤着色和纹理。多个区域有鳞和变色,色素减退型、发红的或暗斑。大面积的直径超过1cm的不均匀着色。评估由两个临床医师独立进行并进行平均。

[0153] 皮肤平滑度的临床评分分析:皮肤光滑度的临床评分可以通过一个十点模拟数值刻度进行分析:(10)光滑的,皮肤是湿润的和闪光的,手指划过表面时没有阻力;(7)一定程度光滑的,微小的阻力;(4)粗糙的、可见地改变的,摩擦时有摩擦力;以及(1)粗糙的、片状的、不均匀的表面。评估由两个临床医师独立进行并进行平均。

[0154] 用Packman等人(1978)公开的方法进行的皮肤光滑度和皱纹减少分析:(1978):皮肤光滑度和皱纹的减少也可以通过使用Packman等人(1978)公开的方法进行可视化评估。例如,每名对象就诊时,对每名对象的表面面线(SFL)的深度、浅度和总数量都可以进行认真的评分和记录。通过将数量因子乘以深度/宽度/长度因子得到数字的分数。获得眼睛区域和嘴巴区域(左侧和右侧)的分数,加到一起作为总的皱纹分数。

[0155] 用复制品进行的纹和皱纹的显现分析:皮肤上纹和皱纹的显现可以使用复制品进行评估,复制品是皮肤表面的印模。可以使用如硅橡胶的材料。复制品可以通过图像分析进行分析。纹和皱纹可见性的变化可以通过利用硅复制品形成对象的脸并用计算机图像分析系统分析复制品图像进行客观地定量。复制品可以从眼睛区域和颈部区域获得,并用数码相机以低照明入射角进行拍摄。数字图像可以用图像处理程序进行分析并确定复制品被皱纹和细纹覆盖的区域。

[0156] 用Hargens Ballistometer进行的皮肤紧致度分析:皮肤紧致度可以用Hargens Ballistometer进行测量,Hargens Ballistometer是一种通过在皮肤上落下一个小物体并记录前两个反弹峰来评估皮肤弹性和紧致度的装置。Ballistometry是使用相对钝的探头(4平方毫米-接触面积)的小的轻量探测器。探测器轻轻地穿透进入皮肤,导致依赖于皮肤外层性质的测量,皮肤外层包括角质层和外表皮以及部分真皮层。

[0157] 用Gas Bearing Electrodynamometer进行的皮肤柔软度/柔韧性分析:皮肤柔软度/柔韧性可以使用Gas Bearing Electrodynamometer进行评估,Gas Bearing Electrodynamometer是一种测量皮肤压力/张力性质的仪器。皮肤的黏弹性与皮肤保湿有关。可以通过用双面胶将探测器附着在皮肤表面实现对脸颊区域预定位点的测量。大约3.5gm的力平行施加于皮肤表面,精确地测量皮肤的位移。然后可以计算皮肤的柔韧性,并

表达为DSR (动态弹簧刚度,以gm/mm计)。

[0158] 用表面光度仪/记录针的方法进行的皮肤表面轮廓分析:皮肤表面轮廓可以通过使用表面光度仪/记录针的方法进行测量。这包括闪光或拖动记录针穿过复制品表面。记录针的垂直位移通过距离传感器可以录入计算机,在扫描复制品的一定距离后,皮肤轮廓的分析可以以二-维曲面产生。该扫描可以沿着固定的轴重复任意次数以产生模拟的皮肤3-D图像。使用记录针技术可以获得十个随机的复制品截面,并组合产生平均值。感兴趣的值包括Ra,其为通过积分相对于平局轮廓高度的轮廓高度计算得到的所有粗糙度(高度)值的算术平均数。Rt,其为最高峰和最低谷之间的最大垂直距离,以及Rz,其为平均峰振幅减去平均峰高度。数值以用mm为单位标定的数值给出。设备应在每次使用前通过扫描已知数值的金属标准物进行归一化。Ra值可以通过下式计算: $R_a = \text{归一化粗糙度}$; $l_m = \text{横向(扫描)长度}$; 以及 $y = \text{轮廓位置相对于平均轮廓高度的绝对值(x-轴)}$ 。

[0159] MELANODERM™试验:在其它非限制性方面,可以通过使用皮肤类似物例如MELANODERM™来评价说明书中公开的每种活性成分、成分的组合、或具有所述组合的组合物中的任一种的功效。黑素细胞,皮肤类似物中细胞的一种,在暴露于L-二羟苯基丙氨酸(L-DOPA) (黑色素的前体)时明确地污染。皮肤类似物MELANODERM™可以用包含说明书中公开的每种活性成分、任意一种成分的组合、或具有所述组合的组合物各种碱或作为对照的单独碱来处理。或者,未经处理的皮肤类似物样品可以用作对照物。

[0160] 丝聚合蛋白的产生:可测定在角质形成细胞中由于本说明书中所公开的每种活性成分、成分组合或具有该组合的组合物中的任一种的丝聚合蛋白产生的变化。丝聚合蛋白是皮肤中天然保湿因子(NMF)的前体。增加的NMF提高了皮肤中的水分含量。使用分析角质形成细胞裂解物中的丝聚合蛋白浓度的生物试验来确定在经处理和未经处理的角质形成细胞中的丝聚合蛋白的产生。可用于量化丝聚合蛋白产生的生物试验的非限制性实例为PROTEINSIMPLE®SIMON™蛋白质印迹方案。对于每个样品,使正常的人表皮角质形成细胞(NHEK)在来自Life Technologies (M-EP-500-CA)的含有钙的EPI-200-Mattek EPI LIFE™生长培养基中生长。在处理之前,在37℃下5%的CO₂中,使NHEK在生长培养基中培养过夜。然后将NHEK在含有1%测试化合物/提取物的生长培养基中或不含化合物/提取物(阴性对照)的生长培养基中培育24小时至36小时。然后可将NHEK清洗、收集并于冰或更冷的物体上储存直至使用裂解缓冲液裂解并超声处理。可确定样品的蛋白质浓度并用于标准化样品。裂解物可在-80℃下存储直至在定量分析中使用。

[0161] PROTEINSIMPLE®SIMON™蛋白质印迹生物分析使用定量的蛋白质印迹免疫分析技术,该技术使用了对丝聚合蛋白特异性的抗体来定量检测样品中的丝聚合蛋白。将细胞样品裂解并针对蛋白质浓度进行归一化。然后可将归一化的样品和分子量标准使用毛细管电泳装载于变性蛋白质分离凝胶并在其上运行。使用针对丝聚合蛋白特异性的初代抗体对凝胶内的蛋白质进行固定并免疫探测。然后可用与初代抗体结合的酶联检测抗体免疫探测经固定的蛋白质。然后可向经固定的蛋白质中添加化学发光底物溶液以使得化学发光显色与在固定中结合的丝聚合蛋白的量成比例。在特定的时间终止化学发光显色,可测定化学发光信号的强度并与阳性对照和阴性对照比较。

[0162] 透明质酸酶活性的抑制:可测定由于本说明书中所公开的每种活性成分、成分组合或具有该组合的组合物中的任一种的透明质酸酶活性的变化。透明质酸酶是一种分解HA

的酶。HA是一种与基质结构的稳定性有关的多糖,其还与向组织和细胞提供膨压有关。作为非限制性实例,可以使用修改源自Sigma-Aldrich方案#EC 3.2.1.35的体外协议测定透明质酸活性。简略来说,向含有测试化合物或对照组的微孔板反应孔中添加来自Sigma-Aldrich (H3506)的1-S型透明质酸。可使用鞣酸作为阳性对照抑制剂,对于对照的酶不添加测试化合物,可使用含有测试化合物的孔或并没有透明质酸的阳性对照作为背景的阴性对照。在底物(HA)的添加之前,孔在37°C下培养10分钟。添加底物,反应在37°C下培养45分钟。然后,将每个反应溶液的一部分转移并轻轻混合在乙酸钠和pH为3.75的乙酸的溶液中,以停止该部分反应(停止的孔)。在将一部分反应溶液加入到停止的孔中之后,停止的孔和反应孔应该都含有相同体积的溶液。反应孔和停止的孔均在室温下培养10分钟。然后测量反应孔和停止的孔在600nm处的吸光度。抑制可以使用以下公式来计算:抑制剂(或对照)活性=(在600nm处的抑制剂停止的孔吸光度-在600nm处的抑制剂反应孔吸光度);初始活性=在600nm处的对照酶吸光度;抑制百分数=[(初始活性/抑制剂活性)*100]-100。

[0163] 过氧化物酶体增殖剂-激活的受体 γ (PPAR- γ)的活性:可测定由于本说明书中所公开的每种活性成分、成分组合或具有该组合的组合物中的任一种的PPAR- γ 活性的变化。PPAR- γ 是一种对皮脂产生至关重要的受体。作为非限制性实例,可使用分析测试化合物或组合物抑制配体结合的能力的生物测试测定PPAR- γ 的活性。简略来说,可以使用荧光的小分子pan-PPAR配体,由Life Technologies (PV4894)获得的FLUORMONE™ Pan-PPAR Green,来确定测试的化合物或组合物是否能够抑制配体结合至PPAR- γ 。样品孔含有PPAR- γ 和荧光配体和测试化合物或组合物(测试);参考抑制剂;罗格列酮(阳性对照);或者没有测试化合物(阴性对照)。孔被培养设定的一段时间以使得配体有机会与PPAR- γ 结合。然后可测定每个样品孔的荧光偏振,并与阴性对照孔比较以确定测试化合物或组合物的抑制百分比。

[0164] 细胞因子分析:人表皮角质形成细胞被培养至70%至80%的融合度。吸出板中的培养基并加入0.025%的胰蛋白酶/EDTA。当细胞变得丰满时,轻轻地对培养皿敲击以释放细胞。从培养皿中除去含有胰蛋白酶/EDTA的细胞并中和。将细胞离心5分钟。以180×g形成细胞球团。吸出上清液。在EPILIFE™培养基(Cascade Biologics)中再悬浮获得的球团。细胞以约10%至20%的融合度被接种到6孔板中。在细胞变为约80%融合度之后吸出培养基,添加1.0ml的EPILIFE™,以及佛波醇13-十四酸酯12-乙酸酯(“PMA”) (已知的炎症诱导剂)和测试组合物稀释物至两个复制品孔中(即1.0% (100X储备的100 μ l)和0.1% (100X储备的10 μ l)的测试组合物被稀释为最终体积为1ml的EpiLife生长培养基)。轻轻地搅拌培养基以确保充分混合。另外,在存在或不存在额外的PMA的情况下,向对照孔中添加1.0ml的EPILIFE™。在给料之后,将板在37±1°C和5.0±1%CO₂中孵育约5小时。孵育5小时后,将所有培养基收集在锥形管中并在-70°C下冷冻。

[0165] 为了分析,将16块的杂交盒连接至16块的FAST载玻片与16抗细胞因子抗体加实验对照一式三份的阵列(Whatman Bioscience),将载玻片置于用于加工的FAST框架中(每框架4个载玻片)。在室温下,使用70mlS&S蛋白质阵列阻断缓冲剂(Whatman Schleicher and Schuell)将阵列阻断15分钟。除去阻断缓冲剂,并向每个阵列添加70ml各自的上清液试样。在轻微振动下,阵列在室温下培养3小时。使用TBS-T将阵列清洗3次。使用70ml混合型抗体处理阵列,混合型抗体含有对应于每个阵列捕捉抗体的一个生物素化的抗体。在轻微振动下,阵列在室温下培养1小时。使用TBS-T将阵列清洗3次。在轻微振动下,在室温下使用70ml

含有链霉亲和素-Cy5缀合物的溶液培养1小时。使用TBS-T将阵列清洗3次,在去离子水中快速冲洗并干燥。

[0166] 载玻片可以在Perkin-Elmer ScanArray 4000共焦荧光成像系统中成像。使用Imaging Research ArrayVision软件可以保存并分析阵列图像。简略来说,通过去除本底信号确定点强度。可以平均来自每个样品条件下的点重复,然后和适当的对照比较。

[0167] 内皮细胞管形成:内皮细胞管的形成涉及血管形成和微毛细血管形成。毛细血管形成和血管形成可以促成皮肤发红和酒渣鼻。在存在或不存在测试提取物和化合物的情况下,在细胞培养系统中,使用具有预成型的初代人脐静脉内皮细胞(HUVEC)的毛细管破坏试验可以确定内皮细胞形成管的能力。

[0168] 简略来说,将HUVEC在细胞外基质进行体外培养,其刺激连接物和内皮细胞的管状形态生成以形成毛细管状的内腔结构。在许多方面,这些体外形成的毛细管和人类的毛细血管类似。毛细管试验是基于该现象的,并用于评价潜在的脉管系统靶向试剂。

[0169] HUVEC培养物在5%CO₂、37°C下在细胞培养器中生长。用于HUVEC的完整生长培养基是内皮管细胞基础培养基(EBM),补充2%的牛胎儿血清(FBS)、12μg/ml的牛脑提取物、1μg/ml皮质醇和1μg/ml的GA-1000(庆大霉素-两性霉素B)。在第3代至第8代之间的HUVEC培养物可以用于所有的分析试验。

[0170] 使用荧光试剂Calcein AM预标记HUVEC,并将其接种于使用其完整的生长培养基涂覆的96孔培养板的细胞外基质中。在形态生成过程之后约4小时,形成内皮毛细管。然后,作为处理条件,对形成的毛细管培养物应用50μl体积的设定剂量的测试试剂。可以向无处理对照加入测试试剂的载剂。Sutent,一种FDA批准的抗血管生成药物,其可能与分析性能控制有关。在处理之后的约6小时,通过显微镜获得每个孔的图像来检查每个孔中的内皮细胞管形态,并定量分析在处理条件下的毛细管破坏活性。每个测试条件可以在重复的孔中实施,包括对照组。

[0171] *****

[0172] 本文所公开和要求保护的所有组合物和/或方法可以根据本公开制成和实现而不需要过度的实验。尽管本发明的组合物和方法已经按照优选实施方案进行了描述,但对于本领域技术人员而言明显的是,可以对组合物和/或方法以及在本文所描述方法的步骤或步骤的顺序中实施变化,而不脱离本发明的概念、精神和范围。更具体地,明显的是化学和生理两方面都相关的特定试剂可以替代本文所描述的试剂,同时会实现相同或相似的结果。所有对本领域技术人员明显的这类相似的替代和改变都被视为在如由所附权利要求限定的本发明的精神、范围和概念内。