



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103505377 A

(43) 申请公布日 2014. 01. 15

(21) 申请号 201310412973. 1

(22) 申请日 2013. 09. 11

(71) 申请人 深圳市维琪医药研发有限公司

地址 518000 广东省深圳市宝安区西乡桃花
源科技创新园 B-201

(72) 发明人 丁文锋

(74) 专利代理机构 北京汉昊知识产权代理事务
所(普通合伙) 11370

代理人 冯谱

(51) Int. Cl.

A61K 8/64(2006. 01)

A61Q 19/08(2006. 01)

权利要求书1页 说明书9页

(54) 发明名称

一种具皮肤活性的多肽组合物

(57) 摘要

本发明公开了一种具皮肤活性的多肽组合物,该组合物包含具有类肉毒作用的多肽和促进皮肤蛋白生成改善肤质的多肽的组合以针对皮肤的各种皱纹衰老问题。其中各多肽的浓度都在 0. 01ppm ~ 5000ppm。本发明的组合物可以迅速淡化皱纹,减少皱纹的深度,促进各种皮肤基质蛋白的生成,使皮肤紧致,富有弹性,饱满,光滑。

1. 一种多肽组合物,其特征在于包含:具有类肉毒作用的多肽和促进皮肤蛋白生成改善肤质的多肽的多肽组合;具有类肉毒作用的多肽可以是一种或多种选自以下多肽:Ac-EEMQRR-NH₂、AcEEMQRRAD-NH₂、β-Ala-Pro-Dab-NHBzl、GPRPA-NH₂、Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu,具有促进皮肤蛋白生成改善肤质的多肽也可以是一种或者多种选自以下多肽:Pal-KTTKS、Pal-GHK、Pal-KVK、Pal-GQPR、Pal-VGVAPG。

2. 按权利要求1的组合物,其中各多肽成分的浓度为0.01ppm~5%(w/w)。

3. 按权利要求1的组合物,所述多肽组合选自:β-Ala-Pro-Dab-NHBzl和Pal-KTTKS;β-Ala-Pro-Dab-NHBz和Pal-KVK;β-Ala-Pro-Dab-NHBzl和Pal-GHK;β-Ala-Pro-Dab-NHBzl和Pal-VGVAPG;Ac-EEMQRR-NH₂和Pal-KTTKS;Ac-EEMQRR-NH₂和Pal-KVK;Ac-EEMQRR-NH₂和Pal-GHK;Ac-EEMQRR-NH₂和Pal-VGVAPG;β-Ala-Pro-Dab-NHBzl、Ac-EEMQRR-NH₂和Pal-KTTKS;以及β-Ala-Pro-Dab-NHBzl、Ac-EEMQRR-NH₂、Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu、Pal-KTTKS、Pal-GHK和Pal-GQPR。

4. 按权利要求1~3的任何一个组合物,以霜剂、精华液、面膜、乳液、凝胶、水剂、冻干粉剂型存在。

5. 按权利要求1~3的任何一个组合物,还包括多元醇;优选的,所述多元醇选自:甘油、1,3-丁二醇、甘露醇。

6. 按权利要求1~3的任何一个组合物,还包括保湿剂;优选的,所述保湿剂选自:0.01ppm~5%透明质酸钠、芦荟胶。

7. 按权利要求1~3的任何一个组合物,还包括pH调节剂;优选的,所述pH调节剂选自:氢氧化钠、氢氧化钾、三乙醇胺、碳酸氢钠、碳酸氢钾;优选三乙醇胺;优选的,pH值范围为3.0~8.0;优选5.0~7.0。

8. 按权利要求1~3的任何一个组合物,还包括防腐剂,优选的,防腐剂选自尼泊金酯、间甲酚、苯氧乙醇、苜醇、苯酚。

9. 按权利要求4的组合物,包含β-Ala-Pro-Dab-NHBzl、Ac-EEMQRR-NH₂、Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu、Pal-KTTKS、Pal-GHK、Pal-GQPR、甘油、芦荟胶、透明质酸钠、三乙醇胺、尼泊金酯,剂型优选为精华液。

10. 按权利要求4的组合物,包含β-Ala-Pro-Dab-NHBzl、Ac-EEMQRR-NH₂、Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu、Pal-KTTKS、Pal-GHK、Pal-GQPR、赋形剂,所述赋形剂优选为甘露醇、乳糖,所述剂型优选为冻干粉。

一种具皮肤活性的多肽组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及采用复合活性美容多肽的方法制备成各种剂型包括精华液、乳液、冻干粉、霜剂、面膜等,用于治疗皮肤的衰老问题,包括类肉毒作用通过抑制表情肌的收缩达到迅速祛除皱纹和促进皮肤的各种蛋白的生成达到改善肤质的目的。

背景技术

[0002] 以下描述包含对理解本发明可能有用的信息。但既不是承认在此提供的任何信息是目前要求保护的本发明或有关申请的现有技术,也不是承认任何具体或隐含涉及的公开是现有技术。

[0003] 1. 多肽介绍;

[0004] 关于多肽,生物化学上有准确的定义:两个或两个以上氨基酸通过肽键共价连接形成的天然活性物质,广泛存在于自然界及生命体,在生命过程中发挥了重要的作用。氨基酸形成多肽,多肽足够大一般超过 50 个氨基酸称为蛋白质,氨基酸、多肽及蛋白质形成了机体的各种功能。多肽按照含有氨基酸的数目不同可以分为二肽(含两个氨基酸),三肽(含三个氨基酸),四肽……等等。

[0005] 多肽发展经历了近一个世纪,进入 21 世纪,多肽在分离、合成纯化、鉴定和作用机制方面都得到长足的发展。

[0006] 多肽影响着生物体内许多重要的生理生化功能。它们作为神经递质,神经调节因子和激素参与受体介导的信号传导。已知有 100 多种活性肽在中枢和外周神经系统、心血管系统、免疫系统和肠中起作用。

[0007] 肽化学对生命科学领域贡献很大。在生化或医学病理学过程研究中,合成肽类化合物可作为抗原产生抗体,也可以作为酶的底物研究酶的活性部位,或作为酶抑制剂影响信号传递。

[0008] 2. 多肽用于美容,各种美容多肽原料的介绍;

[0009] 药妆是通过生物学作用来更好地发挥护理皮肤作用的化妆品。目前药妆市场越来越大,主要是由于更高的消费需求形成的。因此,越来越多有效的生物活性肽被应用,在美国已经发现有超过 100 种肽被应用在一系列皮肤护理产品中。当前很多多肽在世界范围内已经开展生产,这不仅扩大了多肽成分的数量,而且也拓展了多肽应用的多样性。

[0010] 3. 抗衰老背景;

[0011] 化妆品中用于抗衰老的活性成分在多肽之前主要集中在一些植物提取物中,也有用维生素 C 等小分子化合物,另外很多采用侵入式的方法来达到抗衰的目的,如采用注射肉毒毒素(Botox)使面部表情肌麻痹松弛而达到迅速祛皱的功效,但是伴随了很大的风险如感染、疼痛、注射不当引起面瘫等,另外也有采用注射胶原蛋白或者玻尿酸来填充皱纹,同样也具有疼痛和感染的风险,还有应用微针的方式结合表皮生长因子(EGF)或成纤维细胞生长因子(BFGF),这种方式主要是先破坏皮肤表皮然后再应用生长因子进行修复,也属于侵入式治疗的范畴,上述的各种侵入式方式都属于医学美容的范畴,具有极大的破坏性

和副作用。

[0012] 4. 本发明利用类肉毒作用和改善肤质两类多肽的结合来达到抗衰老的目的。

[0013] 在抗衰产品中我们创新地提出来应用类肉毒作用多肽的即时祛皱结合改善肤质的多肽应用到产品中,从而使即时的效果和长远使用效果相结合,即时效果可以让使用者增强应用产品的信心,而通过长期使用效果真正达到使用者需要的效果,因此达到抗衰老的作用。采用此种组方原理制成的产品可以更加安全的替代侵入式产品如注射类产品,也就是采用生活美容的办法达到医学美容的功效。

[0014] 一般注射类产品都需要到美容医院或者医院的美容科进行,而在生活美容院里进行注射是不合适的,发明人将类肉毒作用多肽和改善肤质多肽进行结合,可以安全地替代注射类产品。其具有极大的优势:

[0015] a. 安全涂抹即可达到注射肉毒素和注射玻尿酸与胶原蛋白的双重作用;

[0016] b. 本申请人出人意料地发现,临床试验中观察到将类肉毒素多肽和改善肤质多肽结合到一块使用,比分别仅仅使用单一多肽具有更加明显的抗衰功效,也不仅仅是两种多肽效果的简单叠加,具有明显的协同作用;

[0017] c. 类肉毒作用多肽也有不同的作用原理的,比如 β -Ala-Pro-Dab-NHBz1 可以拮抗乙酰胆碱同受体的结合,而 Ac-EEMQRR-NH₂ 可以抑制乙酰胆碱的释放,两者如果结合使用可以大大增加类肉毒作用,从而使面部皱纹较快淡化;

[0018] d. 改善肤质方面的多肽有很多种,不同的多肽针对不同的蛋白生成,而皮肤富含各种蛋白如胶原蛋白、弹性蛋白、成粘连蛋白等等,使用复合多肽可以使皮肤全方位的得到修复而更加饱满。

发明内容

[0019] 本发明提供了一种包括类肉毒作用美容多肽与改善肤质类美容多肽的组合的多肽抗衰老组合物。具有类肉毒作用的多肽可以是一种或多种选自以下多肽:Ac-EEMQRR-NH₂、AcEEMQRRAD-NH₂、 β -Ala-Pro-Dab-NHBz1、GPRPA-NH₂、Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu,具有促进皮肤蛋白生成改善肤质的多肽也可以是一种或者多种选自以下多肽:Pal-KTTKS、Pal-GHK、Pal-KVK、Pal-GQPR、Pal-VGVAPG。

[0020] 本发明提供的组合可以一种或多种类肉毒作用多肽和一种或多种改善肤质多肽的配伍,以达到短期内祛除皱纹和长期改善肤质的功效。

[0021] 本发明的组合物可以制备成精华液,膏剂,霜剂,面膜,乳液,洗面奶,冻干粉,用于化妆品的抗衰护肤领域。

[0022] 本发明所述的组合物的各种产品可以用于人体脸部、颈部、手脚和全身皮肤的祛皱抗衰。

[0023] 本发明所述的组合物如果制成精华液,膏剂,霜剂,面膜,乳液,洗面奶,pH控制在3~8,优选5~7。pH的调节剂为各种无机碱和有机碱,包括并不限于:氢氧化钠,氢氧化钾,三乙醇胺,碳酸氢钠,碳酸氢钾;优选三乙醇胺。

[0024] 本发明所述的组合物如果制成精华液,膏剂,霜剂,面膜,乳液,洗面奶,需要加入防腐剂或抑菌剂,优选为尼泊金酯类。

[0025] 本发明所述的组合物如果制成精华液,需要加入多元醇,优选为甘油。也需要加入

保湿剂,优选为 0.01ppm ~ 5% 透明质酸钠,优选浓度为 10ppm ~ 0.5%。

[0026] 本发明所述的组合物如果制备成冻干粉,需要加入赋形剂,包括甘露醇和乳糖,优选甘露醇。

具体实施方式

[0027] 实施例 1

[0028] β -Ala-Pro-Dab-NHBzl 和 pal-KTTKS 的精华液制备

[0029] 处方(1 公斤精华液):

[0030]

β -Ala-Pro-Dab-NHBzl	0.2g
Pal-KTTKS	0.02g
透明质酸钠	0.2%
芦荟胶 (Hispal Gel)	5%
甘油	5%
Phenonip	0.3%
水	90%
15%三乙醇胺	Q.S

[0031] 配制方法:水加热煮沸后降温至 60-70°C,加入 Phenonip,搅拌溶解,分为两份。一份在恒温为 55°C 搅拌情况下缓缓加入透明质酸钠,使其完全溶解,充分溶胀。另一份加入各多肽成分,搅拌超声溶解,用 0.45um 的微孔滤膜过滤。把溶解的多肽和芦荟胶和甘油加入到透明质酸钠水溶液中,搅拌形成均一溶液,用 15% 的三乙醇胺溶液调节溶液 pH 值至 5.5 左右。分装,每瓶为 1kg。

[0032] 实施例 2

[0033] β -Ala-Pro-Dab-NHBzl、Ac-EEMQRR-NH₂、Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu、pal-KTTKS、Pal-GHK、Pal-GQPR 和 Pal-VGVAPG 的精华液制备

[0034] 处方(1 公斤):

[0035]

β -Ala-Pro-Dab-NHBzl	0.2g
Ac-EEMQRR-NH ₂	0.2g
Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu	0.1g
Pal-KTTKS	0.02g
Pal-GHK	0.02g
Pal-GQPR	0.01g
Pal-VGVAPG	0.01g
透明质酸钠	0.2%
芦荟胶	5%
甘油	5%
HRE60	0.5%
Phnonip	0.3%
水	90%
15%三乙醇胺	Q.S

[0036] 配制方法：处方量的 Pal-VGVAPG，用 HRE60 在 50℃ 下搅拌充分分散，加入甘油和芦荟胶，超声溶解。把水加热煮沸，待降温至 60-70℃ 时，加入处方量的 Phenonip，搅拌溶解后。分成两份，一份在恒温为 55℃ 搅拌情况下缓慢加入透明质酸钠，使其完全分散，充分溶胀。另一份加入余下的各多肽，搅拌超声溶解，用 0.45um 的微孔滤膜过滤。把溶解好的多肽加入到透明质酸钠水溶液中，搅拌形成均一的溶液，用 15% 的三乙醇胺调节溶液的 pH 值至 5.5 左右。用 180 目筛网过滤，分装，每瓶为 1kg。

[0037] 实施例 3

[0038] β -Ala-Pro-Dab-NHBzl、Ac-EEMQRR-NH₂、Pal-KTTKS、Pal-GHK、Pal-GQPR 和 Pal-KVK 冻干粉制备

[0039] 处方（每瓶）：

[0040]

β -Ala-Pro-Dab-NHBzl	2mg
Ac-EEMQRR-NH ₂	1mg
Pal-KTTKS	0.3mg
Pal-GHK	0.3mg
Pal-GQPR	0.3mg
Pal-KVK	0.3mg
吐温	13mg
水	1ml
甘露醇	100mg
15%三乙醇胺	Q.S

[0041] 制备方法：取处方量的各多肽，用吐温 20 混匀润湿，加入适量的纯化水，超声溶解。取处方量的甘露醇，加入纯化水溶解，加热到 100 摄氏度，30 分钟。放置冷却到 50 摄氏度。将上述溶解的多肽加入甘露醇水溶液中，混匀，微孔滤膜 0.22um 过滤。分装到西林瓶中，每瓶分装量为 1ml，冷冻干燥 24hr。

[0042] 实施例 4

[0043] β -Ala-Pro-Dab-NHBzl、Ac-EEMQRR-NH₂、Pal-KTTKS、Pal-GHK、Pal-GQPR 的面膜制备

[0044] 面膜精华液处方(每片)：

[0045]

β -Ala-Pro-Dab-NHBzl	1.2mg
Ac-EEMQRR-NH ₂	0.3mg
Pal-KTTKS	0.15mg
Pal-GHK	0.15mg
Pal-GQPR	0.03mg
透明质酸钠	0.2%

[0046]

甘草酸二钾	0.5mg
芦荟胶	5%
甘油	5%
Phenonip	0.3%
水	90%
15%三乙醇胺	Q.S

[0047] 制备方法:水加热煮沸后降温至 60-70℃,加入 Phenonip,搅拌溶解分两份。一份在恒温为 55℃搅拌的情况下缓缓加入透明质酸钠,使其完全分散,充分溶解。另一份加入处方量的各多肽和甘草酸二钾,搅拌超声溶解,用 0.45um 的微孔滤膜过滤。将溶解的多肽、芦芭胶和甘油加入到透明质酸钠水溶液中,搅拌形成均一的溶液,用 15% 三乙醇胺调节溶液的 pH 值至 5.5 左右。灌装到放好面膜纸(珠光膜、蓝膜、蚕丝膜)的面膜袋中,每个面膜袋中的溶液为 30ml。

[0048] 实施例 5

[0049] β -Ala-Pro-Dab-NHBzl、Ac-EEMQRR-NH₂、Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu 的精华液制备

[0050] 处方(1 公斤):

[0051]

β -Ala-Pro-Dab-NHBzl	0.3g
Ac-EEMQRR-NH ₂	0.3g
Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu	0.2g
透明质酸钠	0.2%
芦芭胶	5%
甘油	5%
HRE60	0.5%
Phnonip	0.3%
水	90%
15%三乙醇胺	Q.S

[0052] 配制方法:把水加热煮沸,待降温至 60-70℃时,加入处方量的 Phenonip,搅拌溶解后。分成两份,一份在恒温为 55℃搅拌情况下缓慢加入透明质酸钠,使其完全分散,充分溶胀。另一份加入余下的各多肽,搅拌超声溶解,用 0.45um 的微孔滤膜过滤。把溶解好的多肽、芦芭胶和甘油加入到透明质酸钠水溶液中,搅拌形成均一的溶液,用 15% 的三乙醇胺调节溶液的 PHpH 值至 5.5 左右。用 180 目筛网过滤,分装,每瓶为 1kg。

[0053] 实施例 6

[0054] pal-KTTKS、Pal-GHK、Pal-GQPR 和 Pal-VGVAPG 的精华液制备

[0055] 处方(1 公斤):

[0056]

Pal-KTTKS	0.04g
Pal-GHK	0.04g
Pal-GQPR	0.02g
Pal-VGVAPG	0.04g
透明质酸钠	0.2%
芦荟胶	5%
甘油	5%
HRE60	0.5%
Phnonip	0.3%
水	90%
15%三乙醇胺	Q.S

[0057] 配制方法：处方量的 Pal-VGVAPG，用 HRE60 在 50℃ 下搅拌充分分散，加入甘油和芦荟胶，超声溶解。把水加热煮沸，待降温至 60-70℃ 时，加入处方量的 Phnonip，搅拌溶解后。分成两份，一份在恒温为 55℃ 搅拌情况下缓慢加入透明质酸钠，使其完全分散，充分溶胀。另一份加入余下的各多肽，搅拌超声溶解，用 0.45um 的微孔滤膜过滤。把溶解好的多肽加入到透明质酸钠水溶液中，搅拌形成均一的溶液，用 15% 的三乙醇胺调节溶液的 PH 值至 5.5 左右。用 180 目筛网过滤，分装，每瓶为 1kg。

[0058] 实施例 7 抗衰老试验

[0059] 测试仪器：德国 Courage+Khazaka 公司（德国 CK 公司）制造的皮肤弹性 Cotometer MPA580 主机，所使用的探头是 Reviscometer RV600 弹性纤维组织测试探头。

[0060] 受试者：30 名 30 ~ 50 岁的正常女性受试者

[0061] 测试精华液：按实施例 2、5 和 6 制备的精华液、

[0062] 测试者区域：眉心正中间往上 2cm 额头区域、下嘴唇正中间往下 2cm 下巴区域、鼻尖与瞳孔交线处左、右脸颊区域。

[0063] 测试步骤：先测量测试区区域清洁后 30min 的空白值（R2, R5, R7，其中 $R2=Ua/Uf$ ， $R5=Ur/Ue$ ， $R7=Ur/Uf$ ）。

[0064] Uf— 皮肤最大拉伸量；

[0065] Ue— 恒定负压加到皮肤上后，0.1 秒时皮肤的拉伸量，定位弹性部分拉伸量；

[0066] Ur— 取消负压后，皮肤就会迅速恢复原状态，同样分为弹性部分值 Ur，即取消负压 0.1 秒后，皮肤的恢复值和粘弹性部分值，或称塑性部分值；

[0067] Ua— 从取消负压到下一次连续测试皮肤表面再加负压时皮肤的恢复值；

[0068] 然后将试样均匀涂布于面部，每天早晚坚持试用，不得使用其他化妆品，连续使用 8 周，分别测试第 1 周、2 周、3 周、4 周、6 周、8 周试验区域的皮肤的 R2, R5, R7。同一个受试者的测试由同一个测量人员完成。通过测试使用前后的皮肤的 R2, R5, R7 值变化来评估产品的皮肤抗衰老功效，R2, R5, R7 值变化如下：

[0069] 表 1 : 实施例 2 精华液的 R2, R5, R7 值变化

[0070]

测试时间	R2	R5	R7
0	0.5815	0.5126	0.4325
1	0.5968	0.6245	0.5842
2	0.6235	0.6589	0.5968
3	0.7442	0.7452	0.6875
4	0.9215	0.9153	0.9014
6	0.9203	0.9056	0.8987
8	0.9289	0.9285	0.9015

[0071] 表 2 : 实施例 5 精华液的 R2, R5, R7 值变化

[0072]

测试时间	R2	R5	R7
0	0.5826	0.5156	0.4356
1	0.5968	0.5129	0.5126
2	0.5948	0.5236	0.5231
3	0.5896	0.5368	0.5362
4	0.6015	0.5526	0.5635
6	0.5989	0.5523	0.5842
8	0.6025	0.5626	0.5786

[0073] 表 3 : 实施例 6 精华液的 R2, R5, R7 值变化

[0074]

测试时间	R2	R5	R7
0	0.5903	0.5326	0.4421
1	0.6015	0.5987	0.4875
2	0.6235	0.6015	0.5269

3	0.6478	0.6014	0.5368
4	0.6589	0.6235	0.6819
6	0.6745	0.6538	0.7015
8	0.6815	0.6515	0.7048

[0075] 注 :R2, R5, R7 越接近 1, 皮肤弹性越好

[0076] 由表 1 可知, 使用第一周, R2, R5, R7 已经有所增加, 第四周 R2, R5, R7 上升显著, 第 4 ~ 8 周趋于稳定。

[0077] 由表 2 可知, 使用第一周到第八周, R2, R5, R7 升不没有明显增加。

[0078] 由表 3 可知, 使用第一周到第八周, R2, R5, R7 有一些增加, 但是和实施例 2 的结果相比明显逊色。

[0079] 根据以上数据, 可以得知, 两种类别的多肽具有明显的协同效应。

[0080] 因此根据此结果, 实施例 2 精华液具有明显增加皮肤弹性抗衰老的功效。

[0081] 以上内容是结合具体的优选实施方式对本发明所做的进一步详细说明, 不能认定本发明的具体实施只局限于这些说明。对于本发明所属技术领域的普通技术人员来说, 在不脱离本发明构思的前提下, 还可以做出若干简单推演或替换, 都应当视为属于本发明的保护范围。