



(10) 授权公告号 CN 114555042 B

(45) 授权公告日 2024.03.05

(21) 申请号 202080071282.8

(22) 申请日 2020.10.15

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114555042 A

(43) 申请公布日 2022.05.27

(30) 优先权数据
FR1911460 2019.10.15 FR
FR1913955 2019.12.09 FR

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.04.11

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/FR2020/051836 2020.10.15

(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/074532 FR 2021.04.22

(73) 专利权人 巴斯夫美容护理法国公司
地址 法国里昂
专利权人 巴斯夫公司

(72) 发明人 S·莱欧缇-欧卡姆毕 A·加莱
N·S·德尔贝尼

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247
专利代理师 宋卫霞 黄革生

(51) Int.Cl.
A61K 8/44 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)
A61Q 5/00 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)

(56) 对比文件
DE 10217131 A1, 2003.02.13
US 2010284952 A1, 2010.11.11
CN 1787806 A, 2006.06.14
US 2017087083 A1, 2017.03.30
EP 1736537 A1, 2006.12.27
WO 2018185408 A1, 2018.10.11

审查员 邹义坤

权利要求书2页 说明书11页

(54) 发明名称

N-甲基甘氨酸用于增加皮肤微生物菌群多样性的新型化妆品用途

(57) 摘要

本发明涉及N-甲基甘氨酸作为皮肤益生元用于增加皮肤微生物菌群多样性,用于预防和/或减少皮肤附属物的丧失、尤其是脱发,和/或用于预防头皮屑的出现和/或减少头皮屑的化妆品用途。另一主题涉及一种美容护理方法,该方法包括局部应用N-甲基甘氨酸或包含N-甲基甘氨酸的组合物,用于增加皮肤微生物菌群多样性、用于减少皮肤附属物的丧失和/或用于预防头皮屑的出现和/或减少头皮屑。另一主题进一步涉及N-甲基甘氨酸或包含N-甲基甘氨酸的组合物,其用于减少皮肤瘙痒和/或刺激、和/或用于预防和/或减少头皮敏感。

1. N-甲基甘氨酸作为皮肤益生元的非治疗性化妆品用途。
2. 根据权利要求1所述的N-甲基甘氨酸的非治疗性化妆品用途,其用于增加皮肤微生物菌群多样性。
3. 根据权利要求2所述的用途,其中所述的皮肤是头皮。
4. 根据权利要求1所述的用途,其用于减少和/或预防皮肤附属物的丧失,和/或用于预防头皮屑的出现和/或减少头皮屑。
5. 根据权利要求4所述的用途,其中所述的皮肤附属物的丧失是脱发。
6. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其特征在于其为局部使用。
7. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其特征在于该N-甲基甘氨酸包含于化妆品组合物中,该化妆品组合物包含至少一种化妆品用可接受的赋形剂,所述N-甲基甘氨酸以从 $1 \times 10^{-6} \text{M}$ 至 $1 \times 10^{-1} \text{M}$ 的最终浓度存在。
8. 根据权利要求7所述的用途,其中所述N-甲基甘氨酸以从 $1 \times 10^{-5} \text{M}$ 至 $1 \times 10^{-2} \text{M}$ 的最终浓度存在。
9. 根据权利要求7所述的用途,其中所述N-甲基甘氨酸以 $7 \times 10^{-3} \text{M}$ 的最终浓度存在。
10. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其特征在于该N-甲基甘氨酸存在于化妆品组合物中,该化妆品组合物包含至少一种化妆品用可接受的赋形剂,该N-甲基甘氨酸的最终浓度为相对于该组合物总重量的按重量计1%。
11. 根据权利要求7所述的用途,其特征在于该组合物应用于全部或部分头皮和/或皮肤附属物。
12. 根据权利要求11所述的用途,其特征在于该组合物应用于全部或部分头皮。
13. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其用于促进选自以下的有益共生菌株的出现:唾液链球菌、巴氏葡萄球菌、黏滑罗氏菌、副血链球菌、腐生葡萄球菌、小韦荣菌、澳大利亚链球菌、副流感嗜血杆菌、沃氏葡萄球菌、空间罗氏菌、嗜热链球菌、乌尔新不动杆菌、丙酸菌属噬菌体_P14_4、殊异韦荣菌、婴儿链球菌、嗜链球菌、佩藤科费尔葡萄球菌、龋齿放线菌及其混合物。
14. 根据权利要求13所述的用途,其中有益共生菌株选自巴氏葡萄球菌、腐生葡萄球菌、沃氏葡萄球菌、佩藤科费尔葡萄球菌及其混合物。
15. 根据权利要求13所述的用途,其中有益共生菌株选自巴氏葡萄球菌、沃氏葡萄球菌及其混合物。
16. 根据权利要求13所述的用途,其中有益共生菌株选自沃氏葡萄球菌。
17. 一种非治疗目的的美容护理方法,其包括局部施用N-甲基甘氨酸或包含N-甲基甘氨酸的组合物,用于增加皮肤微生物菌群多样性。
18. 根据权利要求17所述的美容护理方法,其中所述的皮肤是头皮。
19. 根据权利要求17所述的美容护理方法,其用于减少和/或预防皮肤附属物的丧失,和/或用于预防头皮屑的出现和/或减少头皮屑。
20. 根据权利要求17所述的美容护理方法,其中所述的皮肤附属物的丧失是脱发。
21. N-甲基甘氨酸或包含N-甲基甘氨酸的皮肤病学组合物用于制备减少皮肤瘙痒和/或用于预防和/或减少皮肤敏感的药物用途。
22. 根据权利要求21的用途,其中所述的皮肤敏感是头皮敏感。

23. 根据权利要求21所述的用途,其特征在于该N-甲基甘氨酸以从 $1 \times 10^{-6} \text{M}$ 至 $1 \times 10^{-1} \text{M}$ 的浓度存在于药物组合物中。

24. 根据权利要求23所述的用途,其中N-甲基甘氨酸以从 $1 \times 10^{-5} \text{M}$ 至 $1 \times 10^{-2} \text{M}$ 的浓度存在于药物组合物中。

25. 根据权利要求23所述的用途,其中N-甲基甘氨酸以 $7 \times 10^{-3} \text{M}$ 的浓度存在于药物组合物中。

N-甲基甘氨酸用于增加皮肤微生物菌群多样性的新型化妆品用途

[0001] 本发明涉及N-甲基甘氨酸用于增加皮肤微生物菌群多样性、有利地头皮微生物菌群多样性的新型用途。

[0002] 就像脸和身体一样,头骨也具有自己的皮肤,即头皮。头皮由于不是很明显可见而经常被忽视,头皮部位会产生烦恼,可表现为头皮屑形式,且伴有瘙痒和刺激。也可能发生头皮敏感,且不一定与头皮屑成分相关。头皮敏感以头皮麻刺感为特征,这可能与暴露于各种化学刺激或热刺激之后的疼痛感有关,也可能无关。头皮也可能受到生物干扰,导致过度或过早脱发。这些烦恼涉及与皮肤(尤其是头皮)微生物菌群的破坏相关的各种生理机制。

[0003] 尤其对于头皮屑而言,它会影响不同类型的头皮(干性头皮、油性头皮、年少或成年受试者的头皮)。头皮屑的起源在于头皮微生物菌群的失衡,因为出现头皮屑的头皮显示出更高比例的葡萄球菌属的细菌。

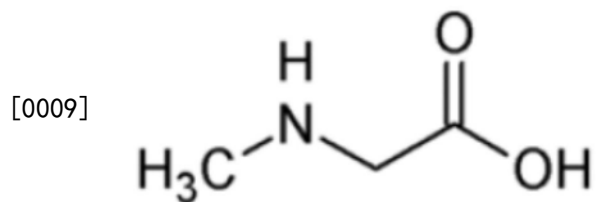
[0004] 另一方面,麻刺、瘙痒、疼痛和灼烧类型的令人不悦的烦恼与以下组的某些细菌的出现显著相关:拟杆菌属、丙酸菌属和金黄杆菌属。此外,来自葡萄球菌(如金黄色葡萄球菌)的外毒素可触发参与头皮瘙痒的介质的表达。

[0005] 对于敏感头皮而言,它与皮脂的增加相关,并且还与丙酸菌属的增加和细菌多样性的减少相关。

[0006] 最后,脱发与头皮敏感性呈正相关。因此,化妆品领域因而一直需要能够对抗头皮屑以及经常伴随头皮屑发生的刺激和瘙痒的活性成分。

[0007] 申请人已经非常出人意料地发现,N-甲基甘氨酸(也称作肌氨酸)具有增加皮肤微生物菌群多样性的能力,使得其可以预防和/或减少脱发、和/或预防头皮屑的出现和/或减少头皮屑、和/或减少皮肤(尤其是头皮)瘙痒和/或刺激。

[0008] N-甲基甘氨酸是甘氨酸的甲基化衍生物(CAS号107-97-1),实验式为 $C_3H_7NO_2$,摩尔质量为89.09g/mol,且具有以下式:



[0010] N-甲基甘氨酸由申请人以名称MAT-XSTM出售,其尤其用于减少产生皮脂产生、减少与高皮脂溢有关的缺陷、以及减少皮肤毛孔的可见性。

[0011] N-甲基甘氨酸衍生物已知在用于头皮的化妆品组合物中使用,尤其是作为阴离子洗涤剂,包括用于去头皮屑用途的化妆品组合物。

[0012] 然而,据申请人所知,没有现有技术文献出于N-甲基甘氨酸在增加皮肤(尤其是头皮)微生物菌群多样性上的作用而披露或建议N-甲基甘氨酸用于预防和/或减少脱发、和/或用于预防头皮屑的出现和/或减少头皮屑、用于减少皮肤(尤其是头皮)瘙痒和/或刺激、和/或用于预防和/或减少皮肤(尤其是头皮)敏感的化妆品用途。

[0013] 这种分子的优点在于已知其可容易地配制于化妆品组合物中、尤其是用于头皮的组合物,且不具有局部过敏风险。此外它还可容易地商购获得。

[0014] 因此,本发明的第一主题是N-甲基甘氨酸用于增加皮肤微生物菌群多样性、有利地头皮微生物菌群多样性的非治疗性化妆品用途。第二主题是N-甲基甘氨酸在化妆品组合物中的化妆品用途,该化妆品组合物包含至少一种化妆品用可接受的赋形剂。第三主题涉及美容护理方法,该方法包括将N-甲基甘氨酸或包含N-甲基甘氨酸的组合物局部应用至全部或部分头皮和/或皮肤附属物。最终主题涉及N-甲基甘氨酸或包含N-甲基甘氨酸的药物、有利地皮肤病学组合物其用于减少皮肤瘙痒和/或刺激、有利地头皮刺激。

[0015] 本发明的第一主题因此涉及N-甲基甘氨酸用于增加皮肤微生物菌群多样性、有利地头皮微生物菌群多样性的非治疗性化妆品用途。

[0016] 术语“化妆品用途”旨在意指如下用途,该用途不是治疗性用途、药物用途或者皮肤病学用途,即该用途不需要治疗性处理并且旨在用于健康皮肤。术语“健康皮肤”旨在意指本领域专家(如皮肤科医生)描述为非病理性的,即没有示出任何感染、瘢痕、皮肤疾病或皮肤病症(如念珠菌病、脓疱疮、银屑病、湿疹、痤疮或皮炎)、伤口或损伤和/或其他皮肤病和/或雄激素源性脱发的皮肤。

[0017] 本发明的主题也是N-甲基甘氨酸作为皮肤益生元的非治疗性化妆品用途。实际上,N-甲基甘氨酸使得可以增加皮肤微生物菌群、尤其是选自以下那些属的菌株的生长和/或活性:

[0018] -链球菌属,尤其是选自唾液链球菌(*Streptococcus salivarius*)、澳大利亚链球菌(*Streptococcus australis*)、副血链球菌(*Streptococcus parasanguinis*)和婴儿链球菌(*Streptococcus infantis*);

[0019] -葡萄球菌属,尤其是巴氏葡萄球菌(*S.pasteuri*)和沃氏葡萄球菌(*S.warneri*);

[0020] -罗氏菌属,尤其是空间罗氏菌(*Rothia aerea*);

[0021] -放线菌属,尤其是龋齿放线菌;

[0022] -韦荣菌属,尤其是小韦荣菌(*V.Parvula*)。

[0023] 出于本发明的目的,术语“皮肤益生元”旨在意指增加皮肤微生物区系的细菌的生长和/或活性的任何产品,这些细菌优选上述菌株,优选唾液链球菌、巴氏葡萄球菌、副血链球菌、小韦荣菌、澳大利亚链球菌、沃氏葡萄球菌、空间罗氏菌、婴儿链球菌、龋齿放线菌。

[0024] 皮肤微生物区系的细菌的这种生长和/或活性可根据本领域的常规方法来测量。

[0025] 几种方法可用以测量皮肤和/或黏膜上微生物菌株的生长,包括皮肤或黏膜上出现的计数菌落的数量增加,或通过悬浮液中菌株光密度进行体外测量或通过PCR进行测量的显著增加。有利地,在回收含有菌株的样品后,通过光密度在体外测量微生物含量。

[0026] 可替代地,还可以在N-甲基甘氨酸存在下原位测量细菌的相对含量变化,尤其是根据实例2a中所述方法。

[0027] 微生物菌株的活性可根据本领域技术人员已知的常规方法来测量,例如像通过研究皮肤微生物区系的代谢物的产生,尤其是有机酸,如细菌的乳酸和乙酸。

[0028] N-甲基甘氨酸是局部可接受的成分。术语“局部可接受的”旨在意指成分适用于局部应用,该成分是无毒的且对皮肤是无刺激性的,不会引起过敏反应,并且不是化学上不稳定的。

[0029] 这种分子可口服或局部使用。有利地,将其局部使用。术语“局部”旨在意指将成分直接局部应用和/或喷涂到皮肤表面上。

[0030] 成分可局部应用于身体的全部或部分,有利地选自腿部、足部、腋下、手部、大腿、腹部,颈线、颈部、手臂、躯干、背部、脸部(包括前额、两颊、鼻、太阳穴、T区(前额、鼻和下巴))和/或头皮,更有利地头皮。

[0031] 出于本发明的目的,皮肤包括头皮。

[0032] 术语“皮肤附属物”旨在意指体毛、头发、指甲,和有利地头发。

[0033] 术语“皮肤微生物菌群”旨在意指细菌和/或酵母菌和/或真菌和/或条件性致病性菌株的有益且互利共生菌株,尤其是选自以下的有益且互利共生菌株:

[0034] -放线菌门,包括棒状菌科(尤其是棒状杆菌属)、微球菌科(尤其是微球菌属和/或考克氏菌属)的细菌、丙酸菌科(丙酸菌属(*Propionibacterium*)或丙酸杆菌属(*Cutibacterium*))的细菌、短杆菌科(尤其是短杆菌属)的细菌;

[0035] -变形菌门的细菌,包括红色细菌科(尤其是副球菌属和/或下水道球菌属)、醋杆菌科(尤其是玫瑰单胞菌属)、柄杆菌科(尤其是短波单胞菌属)、莫拉氏菌科(尤其是水栖菌属和/或不动杆菌属)的细菌;

[0036] -厚壁菌门的细菌,包括葡萄球菌科葡萄球菌属的细菌(尤其是人葡萄球菌、沃氏葡萄球菌、头状葡萄球菌、表皮葡萄球菌、巴氏葡萄球菌、腐生葡萄球菌,优选表皮葡萄球菌)、链球菌科链球菌属的细菌(尤其是唾液链球菌、澳大利亚链球菌)、芽孢杆菌科芽孢杆菌属的细菌、韦荣菌属的细菌、和乳酸杆菌科(*Lactobacillaceae*) (尤其是乳酸菌属)的细菌。

[0037] 优选地,有益且互利共生皮肤细菌选自棒状杆菌属、微球菌属、考克氏菌属、丙酸菌属、短杆菌属、副球菌属、下水道球菌属、玫瑰单胞菌属、短波单胞菌属、水栖菌属、不动杆菌属、人葡萄球菌、沃氏葡萄球菌、头状葡萄球菌、表皮葡萄球菌、巴氏葡萄球菌、腐生葡萄球菌,优选表皮葡萄球菌、乳酸菌属及其混合物。

[0038] 条件性致病性皮肤菌株选自以下项的那些:

[0039] -变形菌门,肠杆菌科(尤其是泛菌属)和/或假单胞菌科(尤其是假单胞菌属);

[0040] -厚壁菌门,葡萄球菌科(尤其是葡萄球菌属,尤其是金黄色葡萄球菌)和链球菌科(尤其是酿脓链球菌);

[0041] -放线菌门,包括丙酸菌科,尤其是痤疮丙酸菌(痤疮丙酸杆菌)。

[0042] 优选地,条件性致病性皮肤菌株选自泛菌属、假单胞菌属、金黄色葡萄球菌、酿脓链球菌和痤疮丙酸菌。根据一个优选实施例,条件性致病性皮肤菌株是金黄色葡萄球菌和/或痤疮丙酸菌。

[0043] 出于本发明的目的,皮肤(尤其是头皮)微生物菌群因此包括酵母菌,酵母菌包括马拉色霉菌属的物种,并且有利地为限制马拉色菌(*M.restricta*)的物种。

[0044] 表达“增加皮肤微生物菌群多样性”旨在意指促进出现构成皮肤微生物菌群的新细菌和/或细菌菌株。在本发明的一个有利实施例中,这涉及了应用包含N-甲基甘氨酸的配制品28天后,相比于应用不含N-甲基甘氨酸的相同配制品28天后检测到的菌株群体,出现至少10%的新菌株,有利地至少20%,如实例2中所述。在一个尤其有利的实施例中,这涉及了出现至少10%的新菌株、有利地至少20%的新菌株,这些新菌株为有益共生菌株,更有

利地选自：唾液链球菌、巴氏葡萄球菌、黏滑罗氏菌 (*Rothia mucilaginosa*)、副血链球菌、腐生葡萄球菌、小韦荣菌、澳大利亚链球菌、副流感嗜血杆菌、沃氏葡萄球菌、空间罗氏菌、嗜热链球菌、乌尔新不动杆菌 (*Acinetobacter ursingii*)、丙酸菌属噬菌体_P14_4、殊异韦荣菌、婴儿链球菌、峭链球菌、佩藤科费尔葡萄球菌 (*Staphylococcus pettenkoferi*)、龋齿放线菌及其混合物, 优选巴氏葡萄球菌、腐生葡萄球菌、沃氏葡萄球菌、佩藤科费尔葡萄球菌及其混合物, 更优选巴氏葡萄球菌、沃氏葡萄球菌及其混合物, 以及非常优选地为沃氏葡萄球菌。

[0045] 在本发明的一个实施例中, N-甲基甘氨酸的用途是用于增加皮肤微生物菌群多样性, 以减少和/或预防皮肤附属物的丧失, 优选脱发。

[0046] 有利地, 术语“减少脱发”旨在意指将静止期、即脱落期的头发密度减少至少0.5%、优选地至少1%、更优选地至少2%。对静止期和生长期的头发密度的测量可通过在N-甲基甘氨酸或包含N-甲基甘氨酸的组合物(尤其是香波形式的配制品)存在下、使用数位影像计数(phototrichogram)技术的体内测量来进行, 与不存在N-甲基甘氨酸或包含N-甲基甘氨酸的组合物的情况下测量的静止期和生长期的头发密度相比。

[0047] 在另一个实施例中, N-甲基甘氨酸的用途是用于增加皮肤微生物菌群多样性、有利地头皮微生物菌群多样性, 用于预防头皮屑的出现和/或减少头皮屑。因此, 当应用包含N-甲基甘氨酸的配制品后的葡萄球菌属(任意物种)/痤疮丙酸菌菌株的浓度比是至少两倍低于(有利地至少3倍低于)应用不含N-甲基甘氨酸的相同配制品后测得的所述浓度比时, N-甲基甘氨酸被认为是处于预防头皮屑的出现和/或减少头皮屑的有效量。有利地, 这是在如实例2中所述条件下, 应用头发配制品(包含按重量计1%的含有N-甲基甘氨酸的制剂, 其根据实例1b所制备)28天后, 葡萄球菌属(任意物种)/痤疮丙酸菌菌株的浓度比的测量。

[0048] 因此, N-甲基甘氨酸是诱导皮肤(尤其是头皮)剥落感的成分。

[0049] N-甲基甘氨酸是以粉末形式商购获得的, 并且可以溶解于任何溶剂或溶剂混合物中, 优选地水性溶剂, 并且有利地溶解于从99/1至1/99(w/w)的水、醇、乙二醇、多元醇、水/醇、水/乙二醇或水/多元醇混合物(如与乙醇、甘油和/或丁二醇和/或其他二醇(如木糖醇和/或丙二醇等)混合的水)中, 有利地作为唯一溶剂溶解于水中。

[0050] 特别地, N-甲基甘氨酸溶液是水溶液。术语“N-甲基甘氨酸的水溶液”旨在意指含有相对于水溶液、甚至更有利地不含乙二醇并且尤其是不含醇的水溶液、更特别地仅含水的水溶液的总重量, 按重量计大于60%、有利地按重量计至少70%、尤其是按重量计至少80%、更特别地按重量计至少90%、特别地按重量计至少95%的水的任何水溶液。

[0051] 当以化妆品成分的形式单独使用时, 将N-甲基甘氨酸有利地溶解在包含甘油的水性溶剂中, 有利地以相对于水溶液的总重量按重量计从60%至90%的浓度、更有利地从70%至85%的浓度、非常有利地以82%的浓度存在。

[0052] 可替代地, 将N-甲基甘氨酸溶解和/或稀释于溶剂中, 尤其是极性溶剂, 如水、醇、多元醇、二醇(如戊二醇和/或丁二醇和/或己二醇和/或辛二醇)、或其混合物中, 优选水-二醇混合物, 更优选含有选自己二醇、辛二醇和其混合物的二醇。有利地, 将N-甲基甘氨酸稀释和/或溶解于水溶液中, 该水溶液含有己二醇, 尤其是含有相对于化妆品成分总重量的按重量计在0.1%与10%之间的己二醇、优选按重量计在0.5%与5%之间的己二醇。有利地, 将N-甲基甘氨酸稀释和/或溶解于水溶液中, 该水溶液含有辛二醇, 尤其是含有相对于水溶

液总重量的按重量计在0.01%与5%之间的辛二醇、优选按重量计在0.1%与1%之间的辛二醇。

[0053] 在本发明的第一实施例中,粉末形式的N-甲基甘氨酸作为唯一溶剂溶解于水中,其最终浓度为相对于溶液的总重量的按重量计7%,如实例1a)中所述。

[0054] 在第二实施例中,将粉末形式的N-甲基甘氨酸以相对于最终溶液总重量的按重量计7%的浓度溶解于甘油水溶液(82% w/w)中,然后将溶液过滤(0.45 μ m),如实例1b)中所述。

[0055] 本发明的另一主题涉及在包含至少一种化妆品用可接受的赋形剂的化妆品组合物中的N-甲基甘氨酸用于增加皮肤微生物菌群多样性、有利地头皮微生物菌群多样性,用于减少和/或预防皮肤附属物的丧失、优选脱发,和/或用于预防头皮屑的出现和/或减少头皮屑的用途。

[0056] 术语“化妆品用可接受的赋形剂”旨在意指对皮肤无刺激、不引起过敏反应且化学稳定的化妆品赋形剂。

[0057] 在本发明的一个实施例中,N-甲基甘氨酸以从 1×10^{-6} M至 1×10^{-1} M、优选地从 1×10^{-5} M至 1×10^{-2} M的最终浓度,非常优选地以 7×10^{-3} M的浓度存在于化妆品组合物中。

[0058] 可替代地,N-甲基甘氨酸以相对于组合物总重量的按重量计1%的最终浓度存在于化妆品组合物中,该化妆品组合物包含至少一种化妆品用可接受的赋形剂。

[0059] 一种或多种赋形剂可以选自表面活性剂和/或乳化剂、防腐剂、缓冲剂、螯合剂、变性剂、遮光剂、pH调节剂、还原剂、稳定剂、增稠剂、胶凝剂、成膜聚合物、填充剂、消光剂、光泽度剂、颜料、染料、香料及其混合物。CTFA(Cosmetic Ingredient Handbook[化妆品成分手册],第二版(1992))描述了适用于本发明使用的多种化妆品赋形剂。

[0060] 有利地,一种或多种赋形剂选自包括以下的组:聚甘油、酯、纤维素聚合物和衍生物、羊毛脂衍生物、磷脂、乳铁蛋白、乳过氧化物酶、基于蔗糖的稳定剂、维生素E及其衍生物、黄原胶、天然和合成蜡、植物油、甘油三酯、不皂化物、植物甾醇、硅酮、蛋白质水解物、甜菜碱、胺氧化物、植物提取物、蔗糖酯、二氧化钛、甘氨酸和对羟基苯甲酸酯,并且更优选地选自自由以下组成的组:硬脂醇聚醚-2、硬脂醇聚醚-21、乙二醇-15硬脂醇醚、鲸蜡硬脂醇、苯氧基乙醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯、丁二醇、辛二醇、天然生育酚、甘油、二羟基鲸蜡基磷酸钠、异丙基羟基鲸蜡基醚、硬脂酸乙二醇酯、三异壬精、椰油酸辛酯、聚丙烯酰胺、异链烷烃、月桂醇聚醚-7、卡波姆、丙二醇、己二醇、甘油、没药醇、二甲聚硅氧烷、氢氧化钠、PEG-30二聚羟基硬脂酸酯、辛酸/癸酸甘油三酯、辛酸鲸蜡硬脂酯、己二酸二丁酯、葡萄籽油、霍霍巴油、硫酸镁、EDTA、环甲硅油、黄原胶、柠檬酸、月桂基硫酸钠、矿物蜡和油、异硬脂基异硬脂酸酯、丙二醇二壬酸酯、丙二醇异硬脂酸酯、PEG 8、蜂蜡、来自氢化棕榈仁油的甘油酯、羊毛脂油、芝麻油、乳酸鲸蜡酯、羊毛脂醇、蓖麻油、二氧化钛、乳糖、蔗糖、低密度聚乙烯、等渗盐水溶液及其混合物。

[0061] 根据本发明的化妆品组合物可以选自:水性或油性溶液、霜剂或水性凝胶或油性凝胶(尤其是沐浴凝胶、香波和护发素)、乳、乳剂、微乳剂或纳米乳剂(特别是水包油基或油包水基或多基或硅酮基的)、面膜、精华、洗液、液体肥皂、润肤皂条(dermatological bar)、软膏、泡沫、贴片、无水产品(优选为流体、膏状或固体,例如呈化妆粉、棒或管状的形式)。有利地是霜剂或精华。

[0062] 化妆品组合物还可包含其他化妆品活性成分。许多化妆品活性成分是本领域技术人员是已知可用于改善健康和/或皮肤的物理外观。此外,本发明中描述的化合物在组合使用时可能具有协同作用。这些组合也被本发明涵盖。CTFA Cosmetic Ingredient Handbook [化妆品成分手册],第二版(1992)中描述了在化妆品和制药行业常用的不同化妆品和药物成分,其特别适合于局部使用。这些类别的成分的实例包含但不限于以下化合物:研磨剂、吸收剂、出于美观目的的化合物(如香料、颜料、染料、精油)、收敛剂(例如丁香油、薄荷醇、樟脑、桉树油、丁子香酚、乳酸薄荷酯、金缕梅精华)、祛痘剂、防絮凝剂、消泡剂、抗微生物剂(例如:碘丙基氨基甲酸丁酯)、抗氧化剂、粘合剂、生物学添加剂、缓冲剂、膨胀剂、螯合剂、添加剂、杀灭剂、变性剂、增稠剂、和维生素及其衍生物或等同物、成膜材料、聚合物、遮光剂、pH调节剂、还原剂、脱色剂或增光剂(例如:氢醌、曲酸、抗坏血酸、磷酸抗坏血酸酯镁盐、葡糖胺抗坏血酸)、调节剂(例如:湿润剂)。

[0063] 化妆品组合物还可以包含具有相同特性并且可能诱导与根据本发明的提取物的协同作用的其他化妆品试剂,或具有互补作用的化妆品试剂。

[0064] 作为抗脱发活性剂,将提及以下项的组合:磺肽(sulfopeptides)、氨基酸、氨基糖、B族维生素、锌和由申请人以名称Trichogen™LS 8960出售的人参和五月牛蒡提取物,或头发保护剂如由申请人以名称Litchiderm™出售的荔枝果皮提取物,或舒缓止痒活性剂如由申请人以名称Phytosoothe™LS9766出售的油菜籽植物甾醇。还将提及头皮活性保护剂(如Purisoft™或Puricare™)的组合。

[0065] 作为用于减少头皮敏感的活性剂,将提及活性剂如Elestab™HP100;PatchO™和Sanicapyl™。

[0066] 最后,N-甲基甘氨酸可以与调节皮肤和头皮的皮脂产生的活性剂组合,如将提及Asebiol™、Betapur™、Sebaryl™。

[0067] 组合物中可以存在其他类型的活性剂,例如作为尤其是用于头发护理的抗氧化活性剂、以名称DN-Age™出售的翅荚决明(Cassia alata)叶提取物,作为去糖化剂以名称CollRepair™出售的丹参提取物和烟酰胺的组合,或提升皮肤紧致的活性剂,如由申请人以名称Dermican™出售的合成四肽、以名称Linefactor™出售的黄葵(Hibiscus abelmoschus)提取物、以名称Proteasyl™出售的纯化豌豆提取物、以名称Elestan™出售的多脉铁线子(Manilkara multinervis)提取物、以名称Collalift™18出售的非洲楝(Khaya senegalensis)提取物、以名称Argassential™出售的摩洛哥坚果果肉提取物,由申请人以名称Sqisandryl™出售的五味子提取物、以名称Eperuline™出售的镰形木荚苏木(Eperua falcata)提取物、以名称MAT-XS™Bright出售的猫须草(Orthosiphon staminus)提取物。这些活性剂的组合能够增强毛囊并且减少脱发。

[0068] 在一个有利实施例中,将化妆品组合物应用于全部或部分头皮和/或皮肤附属物、有利地头皮。

[0069] 另一主题还涉及美容护理方法,其包括局部施用或口服施用、有利地局部应用N-甲基甘氨酸或包含N-甲基甘氨酸的组合物,用于增加皮肤微生物菌群多样性、有利地头皮微生物菌群多样性。在一个实施例中,方法包括将N-甲基甘氨酸或包含N-甲基甘氨酸的组合物局部应用至全部或部分头皮和/或皮肤附属物、有利地头皮。

[0070] 因此,有利地,根据本发明的美容护理方法是用于减少和/或预防皮肤附属物的丧

失、优选脱发,和/或用于预防头皮屑的出现和/或减少头皮屑,尤其是通过局部应用N-甲基甘氨酸或包含N-甲基甘氨酸的组合物。

[0071] 本发明的主题还是用于在有需要和/或有期望的个体中减少和/或预防皮肤附属物的丧失、优选脱发,和/或用于预防头皮屑的出现和/或减少头皮屑的美容处理方法,该方法包括以下步骤:

[0072] -鉴定个体中期望减少和/或预防皮肤附属物的丧失(优选脱发)、和/或期望预防头皮屑的出现和/或减少头皮屑的皮肤区域和/或皮肤附属物区域;

[0073] -在此皮肤区域和/或皮肤附属物区域以有效量局部应用包含N-甲基甘氨酸的化妆品组合物,用于减少和/或预防皮肤附属物的丧失、优选脱发,和/或用于预防头皮屑的出现和/或减少头皮屑。

[0074] 本发明的最终主题涉及N-甲基甘氨酸或包含N-甲基甘氨酸的药物、有利地皮肤病学组合物,其用于减少皮肤瘙痒和/或刺激、有利地头皮刺激,和/或用于预防和/或减少皮肤敏感、有利地头皮敏感。术语“皮肤敏感”在此旨在意指触摸时皮肤的紧绷感和/或疼痛感,和/或皮肤灼烧感,这与瘙痒和刺激不同,但也是由皮肤微生物菌群失衡造成的。

[0075] 术语“减少瘙痒和/或刺激”旨在意指减少皮肤(尤其是头皮)上的金黄色葡萄球菌的黏附。因此,当在N-甲基甘氨酸存在下黏附至皮肤表面的金黄色葡萄球菌相比于不存在N-甲基甘氨酸的情况下测得的黏附百分比减少至少30%、有利地至少44%、更有利地至少60%时,N-甲基甘氨酸被认为是处于减少皮肤瘙痒和/或刺激的有效量。更有利地,它涉及减少头皮表面金黄色葡萄球菌的黏附。

[0076] 在本发明的一个有利实施例中,金黄色葡萄球菌的黏附百分比的测量是在两种不同浓度的N-甲基甘氨酸存在下、以人角质化细胞的水平、在实例3中所述的条件下进行的。

[0077] 在本发明的一个实施例中,药物组合物(有利地皮肤病学组合物)组合物包含至少一种皮肤病学上可接受的赋形剂。有利地,N-甲基甘氨酸以从 $1 \times 10^{-6} \text{M}$ 至 $1 \times 10^{-1} \text{M}$ 、优选地从 $1 \times 10^{-5} \text{M}$ 至 $1 \times 10^{-2} \text{M}$ 的浓度,非常优选地以 $7 \times 10^{-3} \text{M}$ 的浓度包含于所述组合物中。可替代地,N-甲基甘氨酸以相对于组合物总重量的按重量计1%的最终浓度存在于药物组合物、有利地皮肤病学组合物中。

[0078] 下面呈现了参考描述的实例。这些实例出于说明性目的给出,并且决不应该限制本发明的范围。每个实例具有一般范围。实例构成本发明的组成部分,并且从以其整体(包括实例)考虑的说明书来看,相对于任何现有技术显得新颖的任一特征构成本发明的组成部分。

[0079] 除非另有说明,否则温度以摄氏度($^{\circ}\text{C}$)表示,缩写“w”意指重量并且缩写“v”意指体积。

[0080] 实例1:N-甲基甘氨酸溶液的制备

[0081] 实例1a):将商用N-甲基甘氨酸粉末(西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich))作为唯一溶剂、以相对于最终溶液总重量的按重量计7%的浓度溶解于水中。将溶液过滤($0.45 \mu\text{m}$)。

[0082] 实例1b):将商用N-甲基甘氨酸粉末(西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich))以相对于最终溶液总重量的按重量计7%的浓度溶解于甘油水溶液(82%w/w)中。将溶液过滤($0.45 \mu\text{m}$)。

[0083] 实例2:在N-甲基甘氨酸存在下头皮的微生物多样性的增加

[0084] 方案:

[0085] 临床试验在23岁至66岁、具有油性头皮的29名受试者(男性和女性)群体中进行。在17名志愿者的组中,将包含相对于组合物总重量的按重量计1%的N-甲基甘氨酸制剂(其根据实例1b)所制备)的组合物以面膜的形式应用于整个头皮,之后使用中性香波,每周三次,持续连续四周;在12名志愿者的另一组中,应用不含本发明产品的组合物(对照)。

[0086] 应用两周和四周后评估头皮上的皮脂量。

[0087] 使用擦拭技术(棉签),在研究开始时(T0)和研究结束时(应用包含N-甲基甘氨酸的配制品4周后,T28)对头皮的微生物菌群进行取样。酶裂解后提取微生物DNA,将其在硅胶膜上纯化并且通过荧光定量。通过对整个基因组进行完整meta测序来分析样品中含有的全部DNA。微生物多样性的总体增加结果示于表1中,并且所检测的菌株的定性分析结果示于表2中。

[0088] 结果:

[0089] 2a) 头皮微生物多样性的增加

[0090] 表1

样品	平均值
对照T0	2.33
对照T28	2.16
根据实例1b的N-甲基甘氨酸(1% w/w) T0	1.84
根据实例1b的N-甲基甘氨酸(1% w/w) T28	2.24*/T0

[0092] (*) 相比于T0, $p < 0.1$

[0093] 结论:在N-甲基甘氨酸存在下28天,头皮的微生物多样性增加了21.7%。

[0094] 2a) 头皮的微生物多样性的定性分析

[0095] 负值意指在研究开始时(T0)菌株在统计学上代表了微生物群体。正值意指在研究结束时(T28)菌株在统计学上代表了微生物群体。

[0096] 因此,这是在所测试的配制品(对照组配制品或含有N-甲基甘氨酸的配制品)存在下细菌相对含量的变化的测量(即,对所研究的总群体进行合理化)。

[0097] 表2

鉴定的物种	对照配制品	N-甲基甘氨酸配制品	应用前后的显著性差异
球形马拉色菌	-0.149	- *	$p = 0.048$ (*)
<i>g</i> -嗜皮菌科-未分类	-0.135	-	$p = 0.014$ (*)
懒惰狡诈球菌 (<i>Dolosigranulum pigrum</i>)	0.163	-	$p = 0.029$ (*)

	未分类埃希氏杆菌属	0.287	-	p = 0.002 (**)
	未分类皮杆菌科	-	-0.149	p = 0.009 (**)
	未分类短杆菌属	-	-0.15	p = 0.011 (*)
	g-嗜皮菌科-未分类	-	-0.093	p = 0.022 (*)
	唾液链球菌	-	0.312	p = 0.001 (***)
	巴氏葡萄球菌	-	0.215	p = 0.002 (**)
	黏滑罗氏菌	-	0.213	p = 0.001 (***)
	副血链球菌	-	0.199	p = 0.015 (*)
	腐生葡萄球菌	-	0.199	p = 0.009 (**)
	未分类颗粒链菌属	-	0.168	p = 0.02 (*)
	未分类韦荣菌属	-	0.162	p = 0.019 (*)
	小韦荣菌	-	0.137	p = 0.018 (*)
	澳大利亚链球菌	-	0.129	p = 0.018 (*)
[0099]	副流感嗜血杆菌	-	0.153	p = 0.020 (*)
	沃氏葡萄球菌	-	0.141	p = 0.032 (*)
	空间罗氏菌	-	0.135	p = 0.025 (*)
	嗜热链球菌	-	0.123	p = 0.032 (*)
	乌尔新不动杆菌	-	0.161	p = 0.032 (*)
	丙酸菌属噬菌体_P14_4	-	0.124	p = 0.036 (*)
	殊异韦荣菌	-	0.131	p = 0.043 (*)
	婴儿链球菌	-	0.123	p = 0.045 (*)
	嶙链球菌	-	0.105	p = 0.043 (*)
	佩藤科费尔葡萄球菌	-	0.103	p = 0.041 (*)
	未分类费克蓝姆菌 (<i>Facklamia</i>)	-	0.081	p = 0.037 (*)
	龋齿放线菌	-	0.074	p = 0.047 (*)
	g-丙酸菌科-未分类	-	0.074	p = 0.033 (*)

[0100] (-) 意指不具代表性并且不适用于此组/此配制品中。

[0101] (*) p<0.05; (**) p<0.01; (***) p<0.001

[0102] 2b) 葡萄球菌属菌株总量的减少和稳定。

[0103] 表3

	平均值
[0104] 对照 T0	0.211
对照 T28	0.83 **/T0

[0105]	根据实例 1b 的 N-甲基甘氨酸溶液 (1% w/w) T0	0.262
	根据实例 1b 的 N-甲基甘氨酸溶液 (1% w/w) T28	0.23 ***/对照

[0106] **相比于T0, $p=0.005$; ***相比于对照, $p=0.001$ 。

[0107] 结论:应用包含N-甲基甘氨酸的香波28天后,相比于应用不含N-甲基甘氨酸的香波,葡萄球菌属菌株(所有物种)的总体数量显著减少。N-甲基甘氨酸因此可以稳定葡萄球菌属菌株的数量。

[0108] 2c) 葡萄球菌属/痤疮丙酸菌比率的减少和稳定以及对减少头皮屑的作用。

[0109] 表4

[0110]		中值
	对照T0	0.319
	对照T28	1.641°/T0
	N-甲基甘氨酸(1% w/w) T0	0.165
	N-甲基甘氨酸(1% w/w) T28	0.417*

[0111] (°) 相比于T0, $p<0.1$; (*) 相比于对照, $p=0.037<0.05$

[0112] 结论:头皮屑的出现已经证实与葡萄球菌属数量的增加相关,并且尤其是与葡萄球菌属/痤疮丙酸菌比率的增加相关。然而,N-甲基甘氨酸以0.07% (w/w) 的最终浓度存在于化妆品配制品中减缓了葡萄球菌属(任意物种)的量与痤疮丙酸菌的量的比率的增加,表明N-甲基甘氨酸具有减少头皮屑的能力。

[0113] 实例3:金黄色葡萄球菌黏附的减少以及皮肤瘙痒和刺激的减少

[0114] 方案:以1.108至1.109CFU/ml的比例,使用预先用CFSE(羧基荧光素琥珀酰亚胺酯)标记的金黄色葡萄球菌,将最终浓度为相对于溶液最终体积按重量计 3×10^{-2} 和 6×10^{-2} % (w/v)的N-甲基甘氨酸溶液污染。污染结束时,将溶液均质化,并且将每一混合物在37°C温度下孵育1小时的时间段并且与角质化细胞层接触。将整体在37°C温度下孵育1小时。冲洗细胞,并且然后在激发(最大)=492nm且发射(最大)=517nm下测量荧光。

[0115] 结果:

[0116] 表5

[0117]		平均值
	对照	100
	N-甲基甘氨酸(3×10^{-2} % w/v)	35.57
	N-甲基甘氨酸(6×10^{-2} % w/v)	55.88

[0118] 结论:N-甲基甘氨酸减少了金黄色葡萄球菌对角质化细胞的黏附,示出其在减少头皮瘙痒和刺激中的有效性。

[0119] 实例4:包含N-甲基甘氨酸的化妆品成分的实例

[0120] 百分比表示为相对于成分最终体积的按重量计。

[0121] 表6

[0122]	甘油	82%
	N-甲基甘氨酸	7%
	水	11%

[0123] 实例5:面膜形式的化妆品配制品的实例:

[0124] 表7

[0125]

名称	% (w/v)
二硬脂酰羟乙基铵甲基硫酸盐和鲸蜡硬脂醇	2.00
蔗糖多硬脂酸酯和氢化聚异丁烯	2.00
鲸蜡硬脂醇	4.00
碳酸二辛酯	2.00
乳木果油 (Butyrospermum parkii butter)	0.50
苯氧乙醇和乙基己基甘油	1.00
水	84.50
聚季铵盐-37、碳酸二辛酯、月桂基葡糖苷	1.00
西曲氯铵	2.00
N-甲基甘氨酸7% (w/v)	1.00