

申請日期	89.10.17
案號	87114531
類別	ABIK 2/50. 2/48

A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書

~~新 型~~

一、發明 名稱	中 文	由角質層蛋白酶活化達到皮膚抗老化效益之治療及組合物
	英 文	TREATMENT AND COMPOSITION FOR ACHIEVING SKIN ANTI-AGING BENEFITS BY CORNEUM PROTEASE ACTIVATION
二、發明 創作人	姓 名	約漢 R. 史奇特斯
	國 籍	美國
	住、居所	美國德州庫波爾市非爾斯路1432號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商玫琳凱有限公司
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國德州達拉斯市達拉斯帕克威路16251號
	代 表 人 姓 名	R. 布雷利 克雷頓尼

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6  
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， 有 無主張優先權

美國 1999年7月20日 09/357,288 有 無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

## 五、發明說明( 2 )

何，當傷害發生時，許多天然且複雜性之生化機制開始作用試圖修復傷害。

當表皮受傷時，表皮基礎細胞會針對傷害做出反應，使分裂較為頻繁，此複製率的增加導致新皮膚及角質層能較快置換傷害的表皮，此過程稱為"表皮細胞再生"。可增加表皮細胞再生速率的傷害最常見的包括擦傷，化學傷害，pH傷害，陽光過度曝曬，或過敏原或非過敏原接觸後的激敏。假若傷害太嚴重，所增加的複製會導致表皮"增殖"，並產生乾燥，粗糙鱗片之厚，功能差的角質層。其他引發表皮細胞再生的刺激包括以物理性方式去除去角質層之方法(例如脫皮膠布，此將膠布貼於皮膚上，而後將其撕去，經由膠布去除最上層之角質層)，及磨皮(例如腳底及腳根)，所有的方法均會導致表皮增殖。適當濃度之羧酸及類A酸亦可引發表皮增殖，雖然兩者的機制不同。許多人咸相信羧酸引發其效應係經由角質層的物理性脫皮作用，而類A酸較可能為與胞漿體及核鍵結受體交互作用後，改變基因表現而達到效應的。奇茲(Schlitz), 等人"類A酸引發表皮細胞厚度及皮膚膠原蛋白及聚葡萄糖胺生化合成速率週期變化"皮膚學研究雜誌87: 663-667(1986)說明類A酸在表皮及皮膚生物學上(包括週期性表皮增厚及增殖，及膠原蛋白及聚葡萄糖胺生化合成速率變化)之各種效應。

隨著年齡增長及長期暴露於環境中(特別是UVA，UVB，及IR射線)，皮膚會在結構及功能上產生變化，導致老化皮膚的許多特徵產生，包括彈性喪失，皺紋形成，保濕能

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

### 五、發明說明 ( 3 )

力的喪失，細紋產生，及較差的微血管循環作用。在分子層面而言，這些改變與皮膚主要細胞(例如纖維母細胞)所在胞外母質之成分及結構的生化改變相關，膠原蛋白變的高度連結且無彈性，彈性蛋白含量減少，且分布不均，因聚葡萄糖胺的含量減少，進而減少細胞內的水分。

由於這些結構性的變化，微量金屬離子，生長因子，激素，及細胞素的正常含量及分布改變，進而導致纖維母細胞在代謝上較不活化或較靜止。雖然這些細胞仍有天然的機制修復自己及其所駐之母質，但隨著年齡及太多的傷害後，其越發無法修復該傷害結果，而情況則持續的惡化。假若靜止的纖維母細胞可被代謝活化，並可刺激使其分裂，其將會合成新的胞外母質，而原有老的，受傷害的母質會被酵素分解置換，此平衡合成作用及分解作用的過程稱為"皮膚重組"，此活性過程可經由許多不同的方法進行，包括以選擇性激素，生長因子，細胞素，維生素，植物萃取物及類A酸所進行的化學性刺激作用，或增加組織營養補充物(例如血流)。

雖然尚未完全明白該機制，但顯然完整皮膚角質層之物理性或化學性變化會導致表皮細胞機組細胞的複製，進而增加表皮細胞再生。假若傷害刺激太大，則皮膚將無法修補該傷害，或"過度的反應"，如此一來，會產生表皮細胞過度的增殖，及乾燥，碎片，低度分化的角質層。假若傷害刺激較小且被良好的控制，則表皮置換作用會產生較健康，功能較佳的表皮細胞，及外觀及感覺較佳的角質層，

## 五、發明說明( 4 )

其具有較大的保濕能力，及較少的表面細紋。

咸已知傷害角質層不只可啓動天然生化機制以修復及置換表皮，且角質層的紊亂亦會刺激皮膚的修復及重組，美國專利申請編號5,720,963('963專利")中史密斯(Smith)揭示利用腦苷脂，羧酸，及類A酸組合造成皮膚水分屏障慢性及明顯的破壞後，會對角質層造成慢性傷害，假若該破壞維持一段足夠時間的話，則產生結構性破壞皮膚表皮及皮膚的修復。'963專利中所使用物質組合物以增加表皮細胞再生及慢性皮膚修復機制與本發明者完全不同，雖然對皮膚的最終效益是相似的，但'963專利揭示水分屏障破壞劑(諸如腦苷脂或有機溶劑或清潔劑)與類A酸或羧酸組合使用後會破壞角質層的水分屏障，且會刺激基礎細胞複製的速率，申請者已發現利用活化至少一種內因性角質層蛋白酶之慢性刺激正常脫屑作用會增加表皮週轉率及表皮及皮膚的重組作用，此不是慢性傷害，相反地，此為利用一種天然的機制增加角質層剝落速率；增加脫屑作用刺激天然機制與置換剝落的角質層有關，該過程會導致皮膚重組。

在一連串同類回顧的科學發表文獻中，拉恩斯特母(Lundstrom)，A及伊吉路得(Egelrud)，T."活體外人體腳皮膚之細胞剝落：其與內因性蛋白水解作用有關之證據"研究皮膚學雜誌91：340-343(1988)；伊吉路得，T.及拉恩斯特母，A.,"清潔劑誘發Non-Palmo腳角質層之細胞分離作用與內因性蛋白水解作用有關，"研究皮膚學雜誌95：456-

## 五、發明說明( 6 )

合物，其藉由活化至少一種內因性蛋白酶，以增進角質層之週轉率。此治療方法可改善皮膚外觀，功能及臨床/生理特性，該方法未於先前的技藝中發表過。除此之外，本發明新穎的治療方法及組合物濃度低，試驗活性物質可調配於中性pH，及所有的媒劑中，且對皮膚不會造成臨床上的刺激及慢性傷害。

### 發明摘要

利用下列的方法及組合，特別是申請專利範圍中所指者可了解本發明特徵。除此之外，本發明特徵部分列於下列的說明中，或可自本發明實務學習到。

根據本發明目的，其中一個包含的主旨及本專利說明書中所揭示者是一種治療皮膚的方法，其包括局部對老化或受傷害皮膚施以含有化學性相容組合之美容組合物，其含有一種或多種的界面活性劑及至少一種螯合劑，其含量足以提供皮膚角質層轉換率之慢性刺激，且可減少角質層轉換時間，其係藉由活化一種或多種皮膚內因性角質層蛋白酶酵素完成的。在另一個主旨中，本發明包括一種治療老化或受傷害皮膚之美容組合物，其包括化學性相容之一種或多種界面活性劑及至少一種螯合劑組合物，其含量足以提供皮膚角質層轉換率之慢性刺激，且可減少角質層轉換時間，其係藉由活化一種或多種皮膚內因性角質層蛋白酶酵素完成的。

本發明另一個主旨列於下列的部分說明中，且部分可經由說明了解，或可藉由本發明實務學習到的。本發明目的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明( 7 )

及特徵可藉由特別是申請專利範圍了解。

### 詳細說明

本發明提供一種新穎的治療方法及一種新穎的組合物，以治療老化皮膚及環境傷害或破壞之皮膚。本發明提供一種治療皮膚之方法，其包括對受傷害皮膚局部施以足夠有效含量，能提供慢性，增強皮膚置換速率之美容組合物，其係藉由活化角質層蛋白酶完成的，其中增強置換速率可引發皮膚角質層，表皮，及真皮的修復，置換及重組，並改善皮膚的外觀，功能，及皮膚的年齡特性。

根據本發明，"增進置換速率"及"刺激皮膚角質層週轉速率"包括角質層或表皮週轉速率大於同一個體同一位置之未治療皮膚的速率。重點是，所增加的週轉速率，或減少的週轉時間範圍約1%至約40%，較佳的週轉速率增加約25%，有許多的方法可用以測定表皮或角質層週轉速率，包括(但不侷限於)測定丹磺醯氯消失的方法，二羥基丙酮染色的消失，或利用放射線活性之胸嘧啶測定基礎細胞標記指數。角質層轉換速率的慢性刺激係指用本發明組合物定期治療皮膚後所發生的重複性，或常態性刺激。

同理，"減少皮膚角質層週轉時間"係指皮膚表層脫落所得減少的時間。減少的週轉時間範圍自約1%至約40%，較佳的時間減少量約25%。

"角質層蛋白酶活化作用"係指刺激上述未治療皮膚之一種或多種內因性角質層胰凝乳酶性蛋白酶酵素，該酵素成信與天然角細胞脫落及其後的角質層週轉速率之脫屑過程

## 五、發明說明( 8 )

有關。

利用數種方法可測定本發明方法所提供皮膚抗-老化效益之有效性。熟知技藝者可單獨使用或一起使用每種方法評估本發明有效性。當該方法減少角質層週轉時間約1%至約40%時，視為有效性，較佳者是至少減少25%，當其減少TEWL約0%至約100%時，亦視為有效性，較佳者約減少1%。另外一個有效性是其減少眼角皮膚的粗糙度約1%至約60%，較佳者至少減少9%，該方法是有效的，當其減少眼角皺紋的數目約1%至約60%，較佳者至少約9%，當其增加眼角皮膚溼度約1%至約90%，則亦為有效性，較佳者至少約21%，當兩頰皮膚溼度增加約1%至約90%時，亦為有效性，較佳者為至少約14%。

美容組合物應定期局部施用，不論皮膚區域是否需要治療，且施用的含量需達有效的含量。較佳地，美容組合物至少每日施用一次，最佳者是每日施用兩次。治療的頻率端視皮膚受傷害或破壞的程度，使用者皮膚的反應，美容產品中活性成分強度，用來輸送活性成分至角質層之媒劑的有效性，用布以物理接觸去除調配物，或汗水或其他內在或外在體液去除之難易度，及對使用者生活型態的方便性而定。相對簡單生化活性物質的主要濃度(諸如本專利說明書種所述之新穎治療組合物)範圍以美容組合物總重計約0.01%至約5.0%重量比，而施用於皮膚之調配物量自約1.0毫克/平方公分皮膚至約20.0毫克/平方公分皮膚，較佳者是調配物應含有以美容組合物總重計約0.39%至約0.78%，

## 五、發明說明 ( 10 )

丙酸，羧酸咪唑啉酯，及甜菜鹼)。適當之非-離子界面活性劑包括(但不侷限於乙氧酸烷基苯酯，乙氧酸醇酯，聚氧乙烯化聚氧丙烯丙二醇，聚氧乙烯化硫醇，長鏈羧酸酯，烷酮醯胺，四級乙醯丙二醇，聚氧乙烯化矽烷，N-烷基吡咯啉酮，及烷基聚糖苷酶，任何界面活性劑的組合均可接受，較佳者是界面活性劑至少包括相容之一種陰離子及一種陽離子，或至少一種陽離子及一種雙性離子界面活性劑，更佳者，界面活性劑包括DMDAO及SDS，或DMDAO及MAP，申請者相信SDS及MAP在本發明中可互換。

任何適合用於美容組合物之螯合劑均可使用，適當的螯合劑包括(但不侷限於)任何可與雙價陽性金屬離子(諸如 $\text{Ca}^{++}$ ， $\text{Mn}^{++}$ ，或 $\text{Mg}^{++}$ )鍵結之天然或合成化學物質，較佳的螯合劑選自EDTA，EDTA二鈉鹽，EGTA，檸檬酸，或二羧酸，更佳者，螯合劑為EDTA。

當美容組合物中含有陽離子界面活性劑(諸如DMDAO)時，組合物中該界面活性劑的含量佔美容組合物總重百分比約0.01%至約5.0%，較佳者約0.18%至約0.36%，而最佳者約0.36%，當美容組合物中含有陰離子時(諸如SDS或MAP)時，組合物中該界面活性劑的含量佔美容組合物總重百分比約0.01%至5.0%，較佳者約0.06%至0.12%，而最佳者約0.12%。美容組合物中包括螯合劑(諸如EDTA)的含量佔美容組合物總重百分比約0.01%至約5.0%，較佳者約0.15%至約0.30%，而最佳者約0.30%。

雖然可以使用各式界面活性劑及螯合劑的組合，然本發

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 11 )

明美容組合物最佳是包括DMDAO/SDS/EDTA的組合，另一種選擇是可以相同之MAP濃度取代SDS。本發明文中，較佳組合物係佔美容組合物總重之0.18% DMDAO，0.06% SDS及0.15% EDTA，此組合物定為活性成分的1X濃度，此組合的濃度含量範圍介於約0.1X至約10X，較佳者約1X至約3X，而最佳者約2X。本發明可提供老化或環境傷害皮膚抗老化之效益，其與羧酸及類A酸所達之效果相當。除此之外，所指DMDAO/SDS/EDTA的組合不具毒性，且不具刺激性。在此文中，"不具毒性"意指這些在建議濃度及頻率使用下之這些物質不會傷害活的皮膚細胞，而"不具刺激性"意指當使用這些物質時，沒有任何的間會有臨床上的刺激反應，特徵為免疫反應及/或燒熱感，癢，刺痛，發紅，或皮膚成鱗片狀。相反地，類A酸及羧酸在有效的含量，於使用初期會造成皮膚刺激性的上述症狀，且會持續。

所揭示的DMDAO/SDS/EDTA的組合在所有適當之美容媒劑中均為有效果的，包括乳化劑，軟膏，乳液，溶液(水溶液及氫醇類兩者)，無水基質(諸如膏及粉)，膠質，及乳膏。熟知技藝者通常可了解這些及其他可用於本發明之標準美容媒劑，因此，除了下列所述的範例外，本發明可以各種的美容媒劑調配之，熟知技藝者可了解各式各樣適當的媒劑，及適合用於本發明之媒劑。較佳者，美容媒劑選自油水型乳液，氫-醇類溶液，及包埋於無水系統中之小珠。最佳者，媒劑為油水型乳液。此種乳液及其組合物及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( <sup>12</sup> )

製造方法熟知於技藝中，然而，重要的是所選用的界面活性劑及螯合劑之濃度及組合是化學相容的，在最終的產物中部會產生複合物。

本發明組合物可用於許多美容產品中，包括(但不侷限於)保溼乳液，皮膚保養乳液，及乳液，膠，軟膏，粉底，夜霜，脣膏，清潔霜，面膜，有色美容產品。組合物最佳是用於臉部及其他身體部分之抗-老化的產品，最特別者為留滯(leave-on)產品。

根據本發明產品中之所要濕潤特性可包括胺基酸，硫酸軟骨素，二甘油，赤藻醣醇，果糖，葡萄糖，甘油，甘油，乙二醇，1,2,6-己烷三醇，蜂蜜，玻醣醛酸，氫化蜂蜜，氫化澱粉水解產物，肌醇，乳糖醇，麥芽醣醇，麥芽醣，天然保溼因子，PEG-15丁烷二醇，聚甘油基山梨醇，吡咯啉酮羧酸，PCA鉀鹽，丙二醇，葡萄糖醛酸鈉，PCA鈉，山梨醣醇，蔗糖，繭蜜醣，尿素，及木糖醇。

根據本發明產品中所需抗氧化劑特性者包括半胱胺酸，抗壞血酸，抗壞血酸聚肽，二棕櫚酸抗壞血酯，甲矽烷醇果膠酸抗壞血酯(ascorbyl methylsilanol pectinate)，棕櫚酸抗壞血酯，硬脂酸抗壞血酯，BHA，BHT，第三-丁基氫醌，半胱胺酸，半胱胺酸HCl，二戊基氫醌，二-第三-丁基氫醌，硫代二丙酸二鯨蠟酯，二油烯基生育酚基甲基矽醇(dioleoyl tocopheryl methylsilanol)，硫酸抗壞血酯二鈉，硫代二丙酸二硬脂酸酯，硫代二丙酸二-十三基酯，五倍子酸十二酯，赤蘚酸，抗壞血酸酯，阿魏酸乙酯，阿魏酸，

五、發明說明 ( <sup>13</sup> )

五倍子酸酯，氫醌，硫代羥乙酸異辛酯，麴酸，抗壞血酸鎂，磷酸抗壞血酸酯鎂，抗壞血酸甲基矽烷酯，天然植物性抗氧化劑，諸如綠茶或葡萄種子萃取液，去甲二氫癒創木酸，五倍子酸辛酯，苯基硫代羥乙酸，抗壞血酸基生育醇基磷鈉酸，亞硫酸鉀，五倍子酸丙酯，醌，甘菊酸，抗壞血酸鈉，亞硫酸氫鈉，赤蘚酸鈉，偏亞硫酸氫鈉，亞硫酸鈉，超氧化物歧化酶，糠醛山梨酯，硫代二乙二醇，硫代二乙二醇鹽胺，硫代二羥乙酸，硫代羥乙酸，硫代乳酸，硫代水楊酸，生育酚-5，生育酚-10，生育酚-12，生育酚-18，生育酚-50，生育酚，tocophersolan，乙酸生育酯，亞麻油酸生育酯，菸鹼酸生育酯，琥珀酸生育酯，及三(壬基苯基)亞磷酸。

根據本發明產品中之所要保濕特性可包括乙醯化羊毛脂，乙醯化羊毛脂醇，丙烯酸/C10-30烷基丙烯酸交錯聚合物，丙烯酸共聚合物，丙胺酸，藻類萃取物，蘆薈，蘆薈萃取物，蘆薈膠，藥用蜀葵萃取物，辛烯基琥珀酸澱粉鋁，硬脂酸鋁，杏樹(*prunus armeniaca*)果仁油，精胺酸，精胺酸天冬胺酸，蒙大拿菊萃取物，抗壞血酸，棕櫚酸抗壞血酯，天冬胺酸，鱷梨(*persea gratissima*)油，硫酸鋇，神經鞘脂質屏障，丁醇，蜜蠟，二十二醇，貝它-麥胚脂醇，BHT，樺樹(*betula alba*)皮萃取物，琉璃苣(*borago officinalis*)萃取物，2-溴-2-硝基丙烷-1,3-二醇，假葉樹(*ruscus aculeatus*)萃取物，伸丁基乙二醇，藥用金盞草萃取物，藥用金盞草油，candelilla(*euphorbia cerifera*)蠟，

## 五、發明說明 ( <sup>15</sup> )

- 甘油酯，氫化可可子油，氫化羊毛脂，氫化卵磷脂，氫化棕櫚甘油酯，氫化棕櫚果仁油，氫化大豆油，氫化獸油甘油酯，氫化蔬菜油，水解蛋白膠原，水解彈性蛋白，水解葡萄糖胺聚糖，水解角蛋白，水解大豆蛋白，羥化羊毛脂，羥基脯胺酸，咪唑啉基脲，丁基胺甲酸碘丙烯酯 (iodopropynyl butylcarbamate)，硬脂酸異鯨蠟酯，硬脂醯基硬脂酸異鯨蠟酯，油酸異癸酯，異硬脂酸異丙酯，羊毛酸異丙酯，十四酸異丙酯，棕櫚酸異丙酯，硬脂酸異丙酯，異硬脂醯胺 DEA，異硬脂酸，乳酸異硬脂酯，新戊酸異硬脂酯，茉莉油 (jasminum officinale)，荷荷巴油 (buxus chinensis)，昆布，kukui (aleurites moluccana) 種子油，乳醯胺 MEA，laneth-16，laneth-10 乳酸，羊毛脂，羊毛脂酸，羊毛脂醇，羊毛油，羊毛蠟，薰衣草油 (lavandula angustifolia)，卵磷脂，檸檬油 (citrus medica limonum)，亞麻油酸，次亞麻油酸，macadamia ternifolia nut oil，硬脂酸鎂，硫酸鎂，麥芽醇，甘菊油 (chamomilla recutita)，葡萄糖半硬脂酸甲酯，甲矽烷醇 PCA，微結晶蠟，礦物油，貂油，被孢黴油 (mortierella oil)，乳酸十四酯，十四酸十四酯，丙酸十四酯，丙二醇二辛酸/二癸酸新戊酯，辛基十二醇，十四酸辛基十二酯，硬脂醯基硬脂酸辛基十二酯，羥基硬脂酸辛酯，棕櫚酸辛酯，水楊酸辛酯，硬脂酸辛酯，油酸，橄欖油 (olea europaea)，橙油 (citrus aurantium dulcis)，棕櫚油 (elaeis guineensis)，棕櫚酸，雙泛醯硫乙胺 (pantethine)，泛醯醇，泛醯基乙基醚

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 ( <sup>16</sup> )

(panthenyl ethyl ether)，石蠟，PCA，桃核仁油 (prunus persica)，花生油 (arachis hypogaea)，PEG-8 C12-18 酯，PEG-15 可可胺，二硬脂酸 PEG-150 酯，異硬脂酸 PEG-60 甘油酯，硬脂酸 PEG-5 甘油酯，硬脂酸 PEG-30 甘油酯，PEG-7 氫化蓖麻油，?PEG-40 山梨聚糖硬脂酸，?PEG-32 硬脂酸，PEG-40 硬脂酸，PEG-50 硬脂酸，PEG-100 硬脂酸，PEG-150 硬脂酸，十五內酯 (pentadecalactone)，薄荷油 (mentha piperita)，凡士林，磷脂質，聚胺基酸糖縮合物，二異硬脂酸聚甘油-3 酯，polyquaternium-24，聚山梨糖 20，聚山梨糖 40，聚山梨糖 60，聚山梨糖 80，聚山梨糖 85，十四酸鉀，棕櫚酸鉀，山梨酸鉀，硬脂酸鉀，丙二醇，二辛酸 / 二癸酸丙二醇，二辛酸丙二醇，propylene glycol dipelargonate，月桂酸丙二醇，硬脂酸丙二醇，硬脂酸丙二醇 SE，PVP，二棕櫚酸吡多醇酯，quaternium-15，quaternium-18 hectorite，quaternium-22，視黃醇，棕櫚酸視黃酯，米糠油 (oryza sativa)，RNA，迷迭香油 (rosmarinus officinalis)，玫瑰油，紅花油 (carthamus tinctorius)，鼠尾草油 (salvia officinalis)，水楊酸，檀香油 (santalum album)，絲胺酸，血清蛋白，芝麻油 (sesamum indicum)，牛油樹脂 (butyrospermum parkii)，絲粉，硫酸軟骨素鈉，DNA 鈉，聚玻璃糖醛鈉，乳酸鈉，棕櫚酸鈉，PCA 鈉，聚麩酸鈉，硬脂酸鈉，可溶性膠原蛋白，山梨酸，月桂酸山梨聚糖，油酸山梨聚糖，棕櫚酸山梨聚糖，半油酸山梨聚糖，硬脂酸山梨聚糖，山梨聚醇，大豆油

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 17 )

(glycine soja)，神經鞘脂質，薰烷，薰烯，硬脂醯胺 MEA-硬脂酸，硬脂酸，硬脂氧基二甲聚矽氧烷(stearoxy dimethicone)，硬脂氧三甲矽烷(stearoxytrimethylsilane)，硬脂醇，甘草亭硬脂(stearyl glycyrrhetinate)，庚酸硬脂酯，硬脂酸硬脂酯，太陽花種子油(helianthus annuus)，甜桃油(prunus amygdalus dulcis)，合成蜜蠟，生育酚，乙酸生育酯，亞麻油酸生育酯，tribehenin，新戊酸三癸酯，硬脂酸三癸酯，三乙醇胺，三硬脂醇，脲，蔬菜油，水，蠟，麥種子油(triticum vulgare)，及香油樹油(cananga odorata)。

根據本發明產品中之所要紫外線(UVA及UVB)吸收特性可包括苯并苯酚，苯并苯酚-1，苯并苯酚-2，苯并苯酚-3，苯并苯酚-4，苯并苯酚-5，苯并苯酚-6，苯并苯酚-7，苯并苯酚-8，苯并苯酚-9，苯并苯酚-10，苯并苯酚-11，苯并苯酚-12，水楊酸苄酯，丁基PABA，肉桂酸酯，對甲氧肉桂乙氧乙酯(cinoxate)，DEA-甲氧基肉桂酸，甲基肉桂酸二異丙酯，二羥基丙基PABA乙酯，二異丙基肉桂酸乙酯，甲氧基肉桂酸乙酯，PABA乙酯，尿刊酸乙酯，辛酸二甲氧基肉桂酸甘油酯，PABA甘油酯，水楊酸乙二醇酯，高柳酸，對-甲氧基肉桂酸異戊酯，PABA，PABA酯，帕索1789，及水楊酸異丙基苄酯。

另外皮膚保養配方成分可包括皮膚光亮劑(例如麴酸，氫奎寧，抗壞血酸及衍生物，類A酸等)，羧酸(例如乳酸，水楊酸等)，柔軟劑(例如酯，脂肪酸等)，維生素(例如

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

## 五、發明說明 ( 18 )

A, C, E, K等), 微量元素(例如鋅, 鈣, 硒等), 抗-敏感劑(例如類固醇, 非-固醇類抗發炎劑等), 抗微生物劑(例如川克龍森(triclosan)等), 植物萃取物(例如蘆薈, 甘菊, 小黃瓜萃取物, 銀杏, 人參, 迷迭香等), 染劑及色劑(例如D&C藍色4號, D&C綠色5號, D&C橙色4號, D&C紅色17號, D&C紅色33號, D&C紫色2號, D&C黃色10號, D&C黃色11號, DEA-鯨蠟基磷酸), 防腐劑(例如BHA), 柔軟劑(例如有機酯, 脂肪酸, 羊毛脂及其衍生物, 植物及動物油脂, 二-及三酸甘油酯等), 抗-敏感劑(例如類固醇, 非類固醇抗發炎劑, 甘草酸鹽(glycyrrhizates)等), 抗微生物劑(例如川克龍森, 乙醇等), 及芳香劑(天然或人工的)。

熟知技藝者可了解本專利說明書廣泛用於字句中"混合物"及"混合"的意義, "混合"包括(但不侷限於)攪拌, 混合, 分散, 磨碎, 均質化, 及其他相似的方法。

本發明美容組合物有效的pH酸鹼值介於約2.5及約10.0之間, 較佳者, 組合物的pH介於下列的pH範圍: 約5.5及約8.5, 約5至約10, 約5至約9, 約5至約8, 約3至約10, 約3至約9, 約3至約8, 及約3至約8.5, 最佳者的pH約8。熟知技藝者可添加適當的酸鹼調整成分至本發明組合物中, 以調整pH至可接受的範圍。

### 範例

進行三種實驗以篩選對皮膚具抗-老化效益之調配物, 此為(1)角質層轉變時間, 測定以二羥基丙酮治療後皮膚色澤

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 19 )

消失的速率，(2)屏障的完整性，以含有代測物質之吸收貼片隔夜治療後，測定暫時性經表皮水分的流失(TEWL)，及(3)測試實際臉部皮膚的效益，包括測試臉部皮膚的溼度，長期的TEWL，皮膚緊密度，眼角周圍(眼角邊)的皺紋數目，眼角皮膚的細紋(粗糙度)，皮膚鱗片化，及專家等級評估。

### 角質層週轉率研究

#### 範例 1

利用下列的步驟測定角質層的轉換時間。利用塑膠模板在前臂標記五個不同位置，並以米諾爾特(Minolta)色素儀(b\*值)讀取基礎的顏色反應。並將含有二羥基丙酮("DHA")之0.02毫升Mary Kay Sun Essentials® Sunless Tanning Lotion Product吸附性Hilltop貼片置於位置上，6小時後，去除這些貼片，並於18小時後，再以色素儀測定顏色反應，並計算其與基礎讀值間的差異( $\Delta b$ )。受測者自己於每天早上及晚上將產品貼覆於棕色位置處，持續10天，而於3天，5天，7天及10天後，以色素儀測定讀值。計算每日色素消退的百分比求出色素消退的斜率，而以外插法求出100%色素消失時的轉換時間。

DSE的活性與使用何種媒劑無關，只要該媒劑是DSE成分對皮膚表面之適當載劑即可。以所述的實驗而言，使用五種不同的媒劑，分別為媒劑A，B，C，D及E，媒劑A為簡單非-保溼，非-乾燥油水型乳液(75%水)，常用於試驗皮膚上所溶解之疏水性或親水性成分，媒劑B是為專利油

## 五、發明說明 ( <sup>20</sup> )

水型乳液(62%水)，其含有UVA及UVB防曬素(SPF 15)。媒劑組合物為專利非-離子性，高度保溼油水型乳液(61%水)，媒劑為專利無水配方，其所含之DSE併入多孔性耐龍12顆粒中(最終的配方<5%水)，媒劑E為專利，高度保溼油水型乳液(57%水)。

表1顯示0.18% DMDAO+0.06% SDS+0.15% EDTA對人類角質層週轉率(例如轉換時間)，其係測定DHA在前臂皮膚的消失。媒劑A為控制組，油水型，非-乾燥，非-保溼乳液，用以測試物質在皮膚上的效益。

如表1顯示，單獨使用媒劑A所測定之轉換時間為13.0天，添加0.18% DMDAO+0.06% SDS+0.15% EDTA後，轉換時間減少至7.8天，其為40.0%的減少率(p=0.030)，受測者為11人。以雙史都華t檢定兩種治療間的差異具有統計上的意義，信賴度為97%。

雖然美國專利申請案編號5,720,963揭示單獨使用界面活性劑(諸如硫酸月桂酯鈉)對老化的皮膚可提供效益，但其引發效果的機制與本發明完全不同，美國專利申請案編號5,720,963的效果係慢性破壞角質層屏障後引發的，是一種非自然的事件，其係利用界面活性劑將角細胞間脂質之特殊分子排列部分去除及/或破壞後引發的，此對皮膚會造成受傷及傷害，該專利案亦揭示可將"異常"之腦苷脂插入脂質列狀結構中，可達到慢性屏障的破壞，或利用棕櫚酸維生素A酯刺激表皮基礎細胞快速的分裂，以產生厚，鱗片層或角質層。

## 五、發明說明 ( <sup>21</sup> )

相反地，本發明機制與活化脫屑作用之天然機制有關(例如活化蛋白酶酵素)，其會導致表皮細胞的再生。本發明組合物的成分組合不會傷害皮膚，因為所用之濃度低於界面活性劑之臨界膠微粒濃度。

一如其他的藥劑(諸如類A酸及羧酸)，減少角質層轉換時間者能提供皮膚抗老化之效益。本專利說明書中所用"抗老化效益"意指任何逆方向改變隨著時間造成內因性(例如天然)老化，或因陽光，氣候，或暴露於不良化學藥劑之環境引發造成皮膚上的物理性或功能性的變化。這些效益的範例包括下列的改進(但不侷限於)細紋及皺紋，不均勻之色素沉澱，過度乾燥，過度粗糙，脆弱，角質層含水性，微血管血流循環，彈性，緊密度，表皮週轉率，及皮膚水含量。

表 1

治療方式	角質層週轉時間(天)	%週轉時間的減少量
媒劑 A	13.0	-----
媒劑 A+ DMDAO/SDS/EDTA	7.8	40.0

### 範例 2

位置選定，施用產品及評估轉換時間係以範例1相同的方法進行，表2顯示每天於人體角質層上使用一次與每天施用兩次調配於媒劑中之 0.18% DMDAO+0.06%

## 五、發明說明 ( 22 )

SDS+0.15% EDTA 後週轉率效果，其係測定前臂皮膚上 DHA 的消失，媒劑 B 為防曬配方。

與未治療之控制組位置比較發現，每天施用該配方(例如在早上使用)可減少 24.8% 的轉換時間( $p=0.045$ )，而每天使用兩次(例如早上及晚上使用)可減少 34.9% 轉換時間( $p=0.005$ )，因此，每天局部使用兩次含有本發明之產品較每天使用一次之本發明產品更可提供更好的抗老化效果，受測者為 10 人。

表 2

治療	角質層週轉率時間(天)	%週轉時間的減少量
未治療	10.9	-----
媒劑 B+ DMDAO/SDS/EDTA 只在早上使用	8.2	24.8
媒劑 B+ DMDAO/SDS/EDTA 早上及晚上使用	7.1	34.9

### 範例 3

位置選定，施用產品及評估轉換時間係以範例 1 相同的方法進行，進行的實驗係用以評估 DMDAO/SDS/EDTA 濃度及 pH 對角質層週轉率之效果，其測定前臂皮膚上 DHA 的消失，所用的物質調配於媒劑 A 中，1X 濃度係在指定之 pH 含 0.18% DMDAO，0.06% SDS，及 0.15% EDTA，2X 濃度為

## 五、發明說明 ( <sup>23</sup> )

這些物質的2倍，受測者為10人。結果顯示於表3中，其明白顯示效果與DMDAO/SDS/EDTA濃度相關，在所有的pH下，較高濃度可具有較高之週轉率，除此之外，較高的pH具有較高的數值，因此，一如酵素媒介的效果，該效果為濃度及pH相關。

表3

治療	角質層週轉率時間 (天)	%週轉時間的減少量
未治療	18.9	-----
1X DMDAO/SDS/EDTA, pH 5	15.0	20.6
2X DMDAO/SDS/EDTA, pH 5	14.0	25.9
1X DMDAO/SDS/EDTA, pH 6.5	14.9	21.2
2X DMDAO/SDS/EDTA, pH 6.5	14.8	21.7
1X DMDAO/SDS/EDTA, pH 8.0	13.1	30.7
2X DMDAO/SDS/EDTA, pH 8.0	12.3	34.9

### 範例4

位置選定，施用產品及評估轉換時間係以範例1相同的方法進行，該實驗係評估DMDAO/SDS/EDTA調配在媒劑D中的效果，媒劑D係專利，無水之配方，其中DSE併入至多孔耐龍12顆粒中，而後再加至配方中。配方中的DSE為2X，而每天使用該產品兩次，受測者為12人。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( <sup>24</sup> )

表 4

治療	角質層週轉時間(天)	%週轉時間的減少量
未治療	14.8	-----
媒劑 D	14.0	5.4
媒劑 D+2X DMDAO/SDS/EDTA	10.8	27.4

如表 4 中顯示，未治療位置的週轉時間為 14.8 天，根據統計意義，只使用媒劑 D 並未減少週轉時間，在媒劑 D 中添加 2X DMDAO/SDS/EDTA 可將週轉時間降低至 10.8 天，其減少了 27.4%。

### 範例 5

位置選定，施用產品及評估轉換時間係以範例 1 相同的方法進行，該實驗係評估以不同之界面活性劑取代 DMDAO/SDS/EDTA 中之 SDS 後的效果，本實驗所用的媒劑為媒劑 E，其為專利，高度保溼油水型乳液，共製備四種不同之配方，均係以媒劑 E 為基質，在所有的四種配方中 DMDAO 及 EDTA 為 1X 濃度，以等莫耳濃度之雙性界面活性劑椰子醯胺丙基羥基舒坦 (cocoamidopropyl hydroxy-sultaine)，或陰離子界面活性劑(磷酸 C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub> 單烷基酯)取代 SDS，每天使用兩次，受測者為 20 人。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 25 )

表 5

治療	角質層週轉時間 (天)	%週轉時間的減少 量
未治療	19.3	-----
媒劑 E+DMDAO+ 硫酸月桂酸酯 +EDTA	17.2	10.5
媒劑 E+DMDAO+椰子兩性二醋酸 酯(cocoamphodiacetate)+EDTA	19.9	-3.3
媒劑 E+DMDAO+ 聚葡萄糖癸酯 +DTA	18.4	4.3
媒劑 E+DMDAO+椰子醯胺丙基羥 基舒坦+EDTA	17.8	7.3
媒劑 E+DMDAO+磷酸單烷基酯 +EDTA	17.5	9.0

一如表 5 所示，DMDAO+SDS+EDTA 可減少 10.5% 角質層轉換時間(對未治療的  $p=0.031$ )，以雙性離子界面活性劑椰子醯胺丙基羥基舒坦及以陰離子界面活性劑磷酸單烷基酯(9.0% 減少量，對未治療的  $p=0.017$ ) 取代 SDS 相同地可減少轉換時間(7.3% 減少量，對未治療的  $p=0.045$ )，相反地，若以兩性界面活性劑椰子兩性二醋酸酯則不會減少轉換時間(-3.3% 減少量，對未治療的  $p=0.348$ )，同理，非離子性界面活性劑聚葡萄糖癸酯不會減少轉換時間(4.3% 減少量，對未治療的  $p=0.451$ )。配方中含有 SDS 及椰子醯胺丙基羥基舒坦 ( $p=0.209$ ) 或磷酸單烷基酯(MAP)( $p=0.253$ ) 間並無統計差異。結論是雖其他的陰離子界面活性劑(MAP)及雙性界面活性劑椰子醯胺丙基羥基舒

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( <sup>26</sup> )

坦，其在所測之 pH 下為陰離子特性)可取代本發明之 SDS，但兩性或非離子性界面活性劑(椰子兩性二醋酸及聚葡萄糖癸酯)經試後不可取代 SDS。

屏障完整性研究

### 範例 6

咸相信角質層蛋白酶活化作用會導致角細胞的剝落，並增加角質層週轉率，因為經角質層水分之流失可藉由角膜間(intercorneal)脂質列狀結構，經皮水分流失("TEWL")測量法篩選屏障的"失去"。本實驗係評估 DMDAO/SDS/EDTA 濃度及所調配之 pH 值對 TEWL 急性效應(例如短期)，試驗係以吸附皮膚貼片隔夜施用配方。人體受試者前臂以所示之配方隔夜貼片，去除貼片，利用 ServoMed 蒸發儀測定 TEWL，數據係以對貼片前所得之基礎數值所增加之 %TEWL 表示之，所示物質調配至媒劑 A 中，1X 濃度為指定 pH 下含有 0.18% DMDAO，0.06% SDS，及 0.15% EDTA；2X 濃度則為這些濃度的 2 倍，受測者為 10 人。

這些數據列於表 6 中，其明顯顯示此急性吸附試驗效益與 DSE 濃度相關，在所有的 pH 下，較高濃度會增加 TEWL。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

## 五、發明說明 ( 27 )

表 6

治療	對基礎數值增加的 TEWL%
媒劑 A , pH 5	9.9
1X DMDAO/SDS/EDTA , pH 5	14.7
2X DMDAO/SDS/EDTA , pH 5	15.1
媒劑 A , pH 6.5	17.7
1X DMDAO/SDS/EDTA , pH 6.5	18.8
2X DMDAO/SDS/EDTA , pH 6.5	21.0
媒劑 A , pH 8.0	7.3
1X DMDAO/SDS/EDTA , pH 8.0	22.7
2X DMDAO/SDS/EDTA , pH 8.0	23.7

## 慢性效應研究

## 範例 7

本試驗係測試將 0.18% DMDAO, 0.06% SDS, 及 0.15% EDTA 調配於媒劑 B 後對臉部皮膚實際之效益。在測試基礎值後, 受測者每天施用兩次該產品, 持續 28 天, 其後再次測量。利用 Nova Dermal Phase Meter (阻抗), 利用 ServoMed 蒸發儀測定 TEWL, 利用 Cutometer 474 (R0 值) 測定緊密度, 利用矽夫羅反貼物 (Silflo replicas) 之影像分析測定眼角的皺紋數目, 而利用矽夫羅反貼物之影像分析測定眼角的組織紋理/粗糙度 (Ra 值)。在測試的早上不施用該產品, 受測者為 9 人。從表 7 中可明顯看出, 本組合物可增加臉部皮膚之溼度, 改進水屏障 (例如降低 TEWL), 增

## 五、發明說明 ( <sup>28</sup> )

加緊密度，改進眼角皮膚之組織紋理，並減少眼角周圍之皺紋數目。值得注意的是DMDAO/SDS/EDTA組合之立即效應，當以吸附貼片方式施用隔夜時，可使角質層剝落，導致TEWL的增加(表6)，長期局部施用本發明配方後，皮膚會產生較佳的功能，較健康的角質層，其可提供較佳的屏障，這些可以自皮膚流失的水分減少量測定出來。此進一步的支持本發明DMDAO/SDS/EDTA組合與先前技藝所提的機制不相同，本發明係慢性增加TEWL，慢性增加TEWL意旨慢性皮膚破壞，進而導致皮膚自行修復。

表 7

皮膚效應	%增進基礎值之數量	對基礎值之 p 值
溼度(眼角)	21.6	0.001
溼度(兩頰)	14.5	0.003
TEWL(兩頰)(減少)	10.8	0.028
緊密度(兩頰)，R0	11.1	0.103
粗糙度，眼角，Ra	9.9	0.012
#皺紋，眼角	9.8	0.007

另一個慢性研究係用以證明將0.18% DMDAO，0.06% SDS，及0.15% EDTA鈉鹽調配於媒劑C組合時對臉部皮膚之有效性，媒劑C為保溼配方。

測定基礎值後，13位自願受測者每天在其臉部施用該產品(早上及晚上)，在受測的早上不施用該產品。除了表7中

## 五、發明說明 ( <sup>29</sup> )

所述的測量試驗外，另於兩頰測定眼角細紋的嚴重性及皺紋(修飾之帕客曼記分系統(Packman scoring system))及D'Squames。D'Squames試驗(Cuderm公司.,達拉斯,德州)係在皮膚上施用貼布而後將其撕去(貼布黏貼法)後,評估皮膚的狀況,而後以電腦輔助之影像分析測定黏附於貼布上的皮膚之質與量,此技術係測定皮膚狀況所熟知之技藝,D'Squames係評估細及粗之鱗片,治療28天後所得臉部皮膚之改良狀況結果列於表8中,結果明顯顯示對增進臉部保溼,增進角質層屏障完整性(例如減少TEWL),增進彈性,減少皺紋及細紋,及減少臉部刻化均具有統計上的意義。

表 8

皮膚效應	%增進基礎值之數量	對基礎值之 p 值
溼度(眼角)	30.8	0.00
溼度(兩頰)	26.7	0.00
TEWL(兩頰)(減少)	36.1	0.00
眼角皺紋(專家級)	39.6	0.00
眼角皺紋(反貼物)	11.7	0.03
D'Squames(兩頰刻化)	77.2	0.02
彈性(兩頰)	13.4	0.01

### 範例 8

亦評估本發明組合物長期之臨床效應,30位受測者在例

## 五、發明說明 ( 30 )

行性早上及晚上皮膚保養之工作上於皮膚上施用本產品(清潔品/面膜/色劑及保溼度劑)，這些產品包括2.84X濃度之本發明活性成分，以MAP取代SDS。

在研究的開始，及2，4，6及8週監控受測者皮膚改進的狀況，評估其臉部及頸部的溼度，乾燥度，表面細紋，眼角皺紋，緊密度，平滑度，柔軟度，透明度，頸部組織紋理，皮膚屏障，皮膚亮度，及膚色之均勻度。

利用諾瓦皮膚偵測儀(Nova Dermal Phase Meter)測定阻抗(電導電度測量)評估臉部及頸部之溼度，利用校正的1至10可見刻度專家級方法測定皮膚之乾燥度，表面細紋，平滑度，柔軟度，皮膚亮度，及膚色均勻度。專家利用觸覺感評估皮膚之平滑度及柔軟度，根據帕克曼-格恩斯(Packman-Gans)方法，社會美容化學29：70(1978)，以加權方法計數表面細紋及細紋之嚴重性，利用校正的1至10刻度評估皮膚之乾燥度，皮膚亮度，及膚色均勻度。

利用哈金斯波力特儀(Hargens ballistometer)評估皮膚之緊密度，該儀器係將小體掉落至皮膚上，再根據其前兩次的回彈高度評估皮膚之彈性及緊密度，因為緊密及彈性會使第二次的高度小於第一次的高度。利用米諾特偵色儀(Minolta Chromameter)評估透明度，其係測定比較自皮膚所反射回之總光量，與紅光及棕色光/黃色光。這些測量係機械式的分析測定皮膚之透明度。

利用色服曼得紀錄蒸發儀EP1測定皮膚屏障或TEWL(經皮水分流失)，其係利用探針測定水蒸氣離開皮膚的量，比

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 ( 31 )

較皮膚對由受測者皮膚所製之矽膠反貼物 (silicone replicas) (負印) 評估眼角皺紋及頸部組織紋理，利用電腦影像分析評估治療後的矽膠反貼物，以與治療前所測定之反貼物上皺紋數目及深度比較。

如表9所示，經研究8週後發現，可持續大幅度改善皮膚狀況的參數，皮膚屏障的小幅增加不具有統計意義。

表 9

效果	與基礎值的改善量%			
	2週	4週	6週	8週
臉部溼度	18.1	27.1	30.8	39.9
頸部溼度	14.2	30.1	36.2	43.3
乾燥度	28.1	33.7	39.2	50.8
表面細紋	17.5	20.8	28.6	34.7
眼角皺紋	11.7	22.3	29.5	36.5
緊密度	10.7	17.3	18.3	24.6
平滑度	26.4	38.6	50.7	64.1
柔軟度	30.4	63.2	82.0	98.6
透明度	3.8	6.7	7.2	7.9
頸部組織紋理	3.7	8.6	14.7	28.3
皮膚屏障	0.8	3.1	3.9	4.2
皮膚亮度	5.7	12.6	20.3	26.1
膚色均勻度	6.1	16.1	18.0	26.1

## 五、發明說明 ( 32 )

雖然本發明說明具體實例已於前述，並已附件得知，但當然要了解的是各種修飾改變均為熟知技藝者所熟知。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 1 )

### 發明範疇

本發明係關於一種治療方法及組合物，以改善諸如一些因年齡，慢性陽光曝曬，不良環境污染物，家用化學物，疾病，吸煙，及營養不良所導致之皮膚外觀，功能及臨床/生理特性變化。明確言之，本發明係關於藉由角質層蛋白酶活化作用，以增加皮膚角質層週轉率之治療皮膚的方法，更明確言之，本發明係關於利用陽離子界面活性劑(諸如N,N-二甲基月桂胺氧化物(DMDAO))，陰離子界面活性劑(諸如月桂硫酸鈉(SDS))，及螯合劑(諸如乙二胺四乙酸(EDTA))之添加組合至局部施用之皮膚保養產品中，以治療及減低皮膚因歲月及因環境傷害所產生的臨床及功能症候。本發明另提供一種有效利用羧酸及類A酸化合物之選擇，以治療因老化及因環境傷害之皮膚。

### 發明背景

隨著年齡增長及長期暴露於不良環境因素，皮膚外觀，生理特性，及生理功能均會產生美容學上所不想要的結果，最顯著及明顯的變化包括細紋及皺紋的產生，彈性喪失，鬆弛，緊繃喪失，色澤不均(色澤)，粗糙表面紋理，及色素沉澱。皮膚因老化或因慢性環境暴露所產生雖較不明顯但可測得之變化包括細胞及組織活性之減低，細胞複製率的降低，皮下血流減少，皮膚溼度減少，結構及功能上的缺失，及皮膚重組及修復能力的降低。上述外觀及功能上許多的變化是因皮膚外表皮層的改變所導致，而其他則是因深層皮膚改變所導致。不論造成皮膚傷害的刺激為

## 五、發明說明 ( 5 )

459(1990)；拉恩斯特母，A及伊吉路得，T."角質層胰凝乳蛋白酶酵素：一般存於角質層之蛋白酶及可能所涉及之脫屑作用，" Acta Dermato-Venereol 71：471-474(1991)；瑞典，優米爾，大學醫院的皮膚科學系證明人類角質層具有內因性胰凝乳蛋白酶性質的蛋白酶酵素，利用陽離子界面活性劑N,N-二甲基月桂胺氧化物(DMDAO))，陰離子界面活性劑月桂硫酸鈉(SDS))，及螯合劑乙二胺四乙酸(EDTA)之組合可於活體外將其活化，活化這些酵素會使得個體的角質層細胞(例如角細胞)分離，此過程伊吉路得團隊認為是與天然脫屑過程相似。伊吉路得團隊已揭示內因性胰凝乳蛋白酶性蛋白酶酵素角色對皮膚天然脫屑作用的重要性，但其並未預測角質層蛋白酶活化作用可提供因老化或因環境傷害皮膚效益之增加表皮細胞再生的速率及啟動天然的表皮及皮膚生化機制。

先前有關可增加角質層再生速率之物理性，化學性，或機械性方法之技藝所造成的效益(諸如羧酸，類A酸，屏障破壞劑，黏貼膠布，溶劑萃取等)均各有缺點，諸如對皮膚造成明顯的刺激，需要高濃度昂貴的成分，低pH，除此之外，所有的這些方法均需造成皮膚的傷害，才能啟動修復的機制。這些治療方法中最者，甚至有一段時間(可長達數週至數月之久)，皮膚會變的刺激敏感，當其後耐受性達成後刺激的症狀才會減緩及/或終止。當使用本發明所揭示之方法，則不會有這些缺點。

申請者驚訝地發現治療老化及環境傷害皮膚之方法及組

## 五、發明說明 ( 9 )

95.3.01

最佳者調配物應含有0.78%活性成分，且施用於皮膚量約5.0毫克/平方公分皮膚。

本發明美容組合物包括安全及有效含量之一種或多種界面活性劑及至少一種螯合劑，這些物質的組合使用可活化一種或多種駐於角質層中的蛋白酶胰凝乳酶性的酵素，其會造成角細胞間的附著剝落，因此讓其脫落的速率快一些。雖然此活化過程的機制尚未得知，然發明者推測界面活性劑會引起下列一種或多種的變化，包括酵素型態的改變，酵素活性位置的顯現，或去除酵素上的脂質或其他吸附物質。螯合劑可調節活性所需的金屬離子，諸如 $\text{Ca}^{++}$ ， $\text{Mg}^{++}$ ， $\text{Sr}^{++}$ ，或 $\text{Mn}^{++}$ 。界面活性劑選自任何適合作為美容組合物之天然或合成界面活性劑，可為陽離子，陰離子，雙性離子，非-離子，或其混合物(參考羅森(Rosen), M., "表面活性劑及界面現象"，第二版，約翰威利(John Wiley)&孫斯(Sons)，紐約，1988，第1章，4-31頁)。合適的陽離子界面活性劑包括(但不侷限於)DMDAO)或其他胺氧化物，長鏈一級胺，二胺及多胺及其鹽類，四級胺鹽類，聚氧乙烯化長鏈胺，及四級聚氧乙烯化長鏈胺。適合之陰離子界面活性劑包括(但不侷限於)SDS，羧酸鹽類(例如皂)，磺酸鹽類，硫酸鹽類，磷酸及聚磷酸酯，烷基磷酸鹽，單烷基磷酸鹽(MAP)，及過氟羧酸鹽類，合適的雙性離子包括(但不侷限於)椰子醯胺丙基羥基舒坦 cocoamidopropyl hydroxysultaine (CAPHS)及其他pH-敏感者，並需要特別於上當pH值下小心調配者(例如烷基胺基

## 五、發明說明 ( 14 )

canola 油，辛酸 / 癸酸甘油酯，小荳蔻 (elettaria cardamomum) 油，棕櫚蠟 (copernicia cerifera)，鹿角菜 (chondrus crispus)，紅蘿蔔油 (daucus carota sativa)，? 麻油 (ricinus communis)，神經醯胺，櫻膠素，cetareth-5，cetareth-12，cetareth-20，八烷鯨蠟酯 (cetaryl octanoate)，ceteth-20，ceteth-24，乙酸鯨蠟酯，辛酸鯨蠟酯，棕櫚酸鯨蠟酯，甘菊油 (anthesis nobilis)，膽固醇，膽固醇酯，羥基硬脂酸膽固醇酯，檸檬酸，鼠尾草油 (salvia sclarea)，可可奶油 (theobroma cacao)，可可-辛酸 / 癸酸，可可豆油 (cocos nucifera)，動物膠，動物膠胺基酸，玉米油 (zea mays)，脂肪酸，油酸辛酯，糊精，二唑啉基脲，二甲聚矽氧烷共聚醇 (dimethicone copolyol)，二甲聚矽氧醇 (dimethiconol)，己酸二辛酯，琥珀酸二辛酯，己辛酸 / 己癸酸二五赤蘚酯，DMDM 內醯脲，DNA，赤蘚醇，乙氧基二丙二醇，亞麻油酸乙酯，尤加利樹油，月見草油 (oenothera biennis)，脂肪酸，果糖，動物膠，天竺葵尤，葡萄糖胺，麩胺酸葡萄糖酯，麩胺酸，glyereth-26，甘油，甘油，二硬脂酸甘油酯，羥基硬脂酸甘油酯，月桂酸甘油酯，亞麻油酸甘油酯，十四酸甘油酯，油酸甘油酯，硬脂酸甘油酯，硬脂酸甘油酯 SE，甘胺酸，硬脂酸丙二酯，硬脂酸丙二醇 SE，葡萄糖胺聚糖，葡萄種子油 (vitis vinifera)，秦種子油 (corylus americana)，秦種子油 (corylus avellana)，伸己基丙二醇，蜂蜜，聚玻璃糖醛，混合紅花油 (carthamus tinctorius)，氫化蓖麻油，氫化可可

四、中文發明摘要(發明之名稱： 由角質層蛋白酶活化達到皮膚抗老化效益之 )  
治療及組合物

本發明係揭示用以治療老化及受環境傷害皮膚之新穎方法及組合物，其藉由活化至少一種皮膚角質層中之蛋白溶解性酵素，以改善皮膚外觀、功能及臨床/生理特性。所揭示的治療方法包括局部施用內含陽離子界面活性劑(諸如N,N-二甲基月桂胺氧化物(DMDAO))、陰離子界面活性劑(諸如月桂硫酸鈉(SDS)，或磷酸單烷基酯(MAP))及螯合劑(諸如乙二胺四乙酸(EDTA))之新穎美容組合物，係藉由角質層蛋白酶活化作用刺激慢性置換角質層之速率，此慢性、低度刺激可有效的誘發皮膚角質層、表皮及真皮的修復及置換，並改善皮膚之外觀、功能及抗老化特性。

英文發明摘要(發明之名稱： TREATMENT AND COMPOSITION FOR ACHIEVING )  
SKIN ANTI-AGING BENEFITS BY CORNEUM  
PROTEASE ACTIVATION

Novel methods and compositions for treating aged and environmentally damaged skin are disclosed which provide improvements in the skin's visual appearance, function and clinical/biophysical properties by activating at least one proteolytic enzyme in the skin's stratum corneum. The disclosed treatment methods involve topical application of a novel cosmetic composition containing a combination of a cationic surfactant such as N,N-dimethyldodecyl amine oxide (DMDAO), an anionic surfactant such as sodium dodecyl sulfate (SDS), or monoalkyl phosphate (MAP) and a chelating agent such as ethylene diamine tetraacetate (EDTA) to stimulate a chronic increase in the replacement rate of the skin's stratum corneum by means of corneum protease activation. This chronic, low level stimulation is effective to induce repair and replacement of the stratum corneum, epidermis, and dermis of the skin and improvements in the appearance, function, and anti-aging properties of the skin.

## 六、申請專利範圍

修正  
補充

1. 一種美容組合物用於製備處理老化或受傷害皮膚之皮膚保養品的用途，其中該美容組合物包括下列之化學性相容組合，其含量比例係根據該美容組合物總重而定：
  - a) 約0.01%至5.0%之陽離子界面活性劑；
  - b) 約0.01%至5.0%之陰離子界面活性劑；及
  - c) 約0.01%至5.0%之螯合劑，其有效含量可藉由活化一種或多種該皮膚之內因性角質層蛋白酶酵素，以提供慢性刺激該皮膚角質層之週轉率，及降低該角質層週轉時間；

其中該陽離子界面活性劑為N,N-二甲基月桂胺氧化物(DMDAO)；

陰離子界面活性劑為月桂硫酸鈉(SDS)或磷酸單烷基酯(MAP)；及

螯合劑選自EDTA，EDTA二鈉，檸檬酸，及二羧酸。
2. 根據申請專利範圍第1項之用途，其中該處理可有效減少角質層週轉時間。
3. 根據申請專利範圍第2項之用途，其中該處理可有效減少角質層週轉時間約1%至約40%。
4. 根據申請專利範圍第2項之用途，其中該處理可有效減少角質層週轉時間至少約25%。
5. 根據申請專利範圍第1項之用途，其中該處理可有效減少經皮水分流失(TEWL)。
6. 根據申請專利範圍第5項之用途，其中該處理可有效減少TEWL約0%至約100%。

## 六、申請專利範圍

7. 根據申請專利範圍第5項之用途，其中該處理可有效減少TEWL至少約1%。
8. 根據申請專利範圍第1項之用途，其中該處理可有效減少眼角皮膚粗糙度。
9. 根據申請專利範圍第8項之用途，其中該處理可有效減少眼角皮膚粗糙度約1%至約60%。
10. 根據申請專利範圍第8項之用途，其中該處理可有效減少眼角皮膚粗糙度約9%。
11. 根據申請專利範圍第1項之用途，其中該處理可有效減少眼角皺紋數目。
12. 根據申請專利範圍第11項之用途，其中該處理可有效減少眼角皺紋數目約1%至約60%。
13. 根據申請專利範圍第11項之用途，其中該處理可有效減少眼角皺紋數目至少約9%。
14. 根據申請專利範圍第1項之用途，其中該處理可有效增加眼角皮膚溼度。
15. 根據申請專利範圍第14項之用途，其中該處理可有效增加眼角皮膚溼度約1%至約90%。
16. 根據申請專利範圍第14項之用途，其中該處理可有效增加眼角皮膚溼度至少約21%。
17. 根據申請專利範圍第1項之用途，其中該處理可有效增加頸部皮膚溼度。
18. 根據申請專利範圍第17項之用途，其中該處理可有效增加頸部皮膚溼度約1%至約90%。

## 六、申請專利範圍

19. 根據申請專利範圍第17項之用途，其中該處理可有效增加頸部皮膚溼度至少約14%。
20. 根據申請專利範圍第1項之用途，其中該美容組合物每天至少施用一次。
21. 根據申請專利範圍第1項之用途，其中該美容組合物每天施用兩次。
22. 根據申請專利範圍第1項之用途，其中該美容組合物包括下列之化學性相容組合，其含量比例係根據該美容組合物總重而定：
  - a) 約0.18%至0.36%之陽離子界面活性劑；
  - b) 約0.06%至0.12%之陰離子界面活性劑；及
  - c) 約0.15%至0.30%之螯合劑。
23. 根據申請專利範圍第22項之用途，其中螯合劑為EDTA。
24. 一種用於老化或受傷害皮膚之美容組合物，包括下列之化學性相容組合，其含量比例係根據該美容組合物總重而定：
  - a) 約0.01%至5.0%之陽離子界面活性劑；
  - b) 約0.01%至5.0%之陰離子界面活性劑；及
  - c) 約0.01%至5.0%之螯合劑，其有效含量可藉由活化一種或多種該皮膚之內因性角質層蛋白酶酵素，以提供慢性刺激該皮膚角質層之週轉率，及降低該角質層週轉時間；其中該陽離子界面活性劑為N,N-二甲基月桂胺氧化物

## 六、申請專利範圍

(DMDAO)；

陰離子界面活性劑為月桂硫酸鈉(SDS)或磷酸單烷基酯(MAP)；及

螯合劑選自EDTA，EDTA二鈉，檸檬酸，及二羧酸。

25. 根據申請專利範圍第24項之美容組合物，其中螯合劑為EDTA。
26. 根據申請專利範圍第24項之美容組合物，其中該美容組合物的pH範圍約2.5至約10.0。
27. 根據申請專利範圍第26項之美容組合物，其中該美容組合物的pH約8。
28. 根據申請專利範圍第24項之美容組合物，其中該美容組合物每天至少施用一次。
29. 根據申請專利範圍第28項之美容組合物，其中該美容組合物每天至少施用兩次。
30. 根據申請專利範圍第24項之美容組合物，其中該美容組合物包括下列之化學性相容組合，其含量比例係根據該美容組合物總重而定：
  - a) 約0.18%至0.36%之陽離子界面活性劑；
  - b) 約0.06%至0.12%之陰離子界面活性劑；及
  - c) 約0.15%至0.30%之螯合劑。