

申請日期	89. 11. 10
案 號	89123851
類 別	AIK38/00

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	含白藜蘆醇及類視色素之化粧組合物
	英 文	COSMETIC COMPOSITIONS CONTAINING RESVERATROL AND RETINOIDS
二、發明 人	姓 名	1.史雷克摩 皮拉依 4.大衛 約瑟夫 波卡依克 2.曼尼亞 納拉洋 曼賀傑 5.馬麗安 巴雷特 3.史都華特 派頓 葛拉格
	國 籍	1.4.5.均美國 2.印度 3.英國
	住、居所	均美國新澤西州亞奇華特市河流路45號
三、申請人	姓 名 (名稱)	荷蘭商聯合利華公司
	國 籍	荷蘭
	住、居所 (事務所)	荷蘭鹿特丹市威納455號
	代 表 人 姓 名	健·保拉斯·凡·吉特

(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 10 月 22 日 60/160,970 ☐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

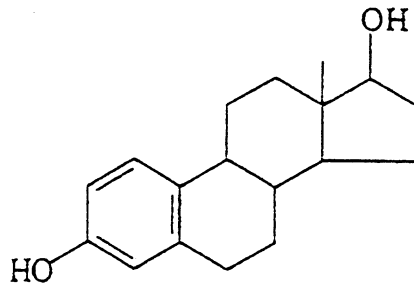
五、發明說明 (1)

發明範圍

含有白藜蘆醇且併用類視色素之化粧組合物，及經由將此種組合物塗敷至皮膚，以調理皮膚之方法。

發明背景

已知雌激素及類似雌激素作用之合成化合物，會增加皮膚層之厚度，及減少皺紋在老化皮膚中形成。在皮膚上之改變，譬如在斷經後發生之皮膚乾燥、皮膚彈性與膨脹性之損失，均歸因於缺乏雌激素產生。雌激素療法會防止或減緩與老化皮膚有關聯之許多改變(Creidi等人，共軛雌激素乳膏(Premarin®)對於老化臉部皮膚之作用，Maturitas, 19, 第211-23頁, 1994)。天然雌激素，雌二醇，具有下列結構：



視黃醇(維生素A)係為內源化合物，其係在人類身體中自然地發生，且為正常上皮細胞分化所必須。天然與合成維生素A衍生物已被廣泛使用於治療多種皮膚病症，及作為皮膚修補與更新劑。視黃酸已被使用於治療多種皮膚症狀，譬如粉刺、皺紋、牛皮癬、老斑及皮膚褪色。

雌二醇會引致類視色素受體在2種不同細胞類型中表現。在老鼠子宮頸上皮細胞中，雌二醇會刺激類視色素X受體與視黃酸受體之表現(Exp Cell Res., 226 : 273, 1996)。在乳癌細

五、發明說明(2)

胞中，雌二醇會引致視黃酸受體基因表現之亞型表現(Mol. Endocrinol. 12: 882, 1998)。人類皮膚會表現大量相同類型之視黃酸受體與類視色素X受體(Voorhees等人, Skin Pharmacol., 6: 70, 1993)。但是，與乳房或子宮頸皮膚不同，皮膚並非雌激素作用之標的器官。

Ptchelintsev等人(美國專利 5,847,003 與美國專利 5,834,513)揭示含有氧酸及相關化合物之組合物，且其可進一步包含許多選用成份，其中所提及者為雌二醇、類視色素及生物類黃酮。

消費者對於含有植物萃液或衍生自植物成份產物之需求，於近年來已在成長中。此種產物被消費者認為是純且溫和的，而且優於以化學方式合成之產物。

植物雌激素為天然化合物，其具有似雌激素活性，且其係發現於植物中。有些生物類黃酮，譬如金雀異黃素與大豆黃素，係為已知之植物雌激素。WO 99/04747 (Unilever) 陳述白藜蘆醇，一種已在多種植物中發現之化合物，其係為植物雌激素，及揭示含有白藜蘆醇之化粧組合物。所揭示組合物之一，亦包含棕櫚酸視黃基酯。

本發明一部份係基於發現並非所有植物雌激素，及並非所有類視色素，在合併時均會顯示增效作用。但是，白藜蘆醇與經選擇類視色素之組合，會增效地加強類視色素對於皮膚之有利作用。

上文所討論之先前技藝，並未描述目前所請求之白藜蘆醇與類視色素之組合關於護膚化粧之用途。

五、發明說明 (3)

發明摘述

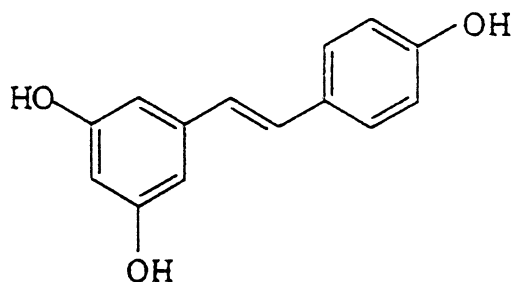
本發明係包括一種化粧護膚組合物，其包含白藜蘆醇，其量為 0.00001 至 10 重量%，類視色素，選自包括視黃酸、視黃醇、醋酸視黃基酯及亞麻仁油酸視黃基酯，以及化粧上可接受之媒劑。

本發明亦包括一種改良或預防有皺紋、有線條、乾燥、有薄片、老化或受光傷害之皮膚症狀，及改良皮膚厚度、彈性、撓性、光彩、泛紅及膨脹性之方法，此方法包括將本發明組合物塗敷至皮膚。本發明之組合物係意欲局部塗敷至已經乾燥、有薄片、有線條、有皺紋、老化、受光傷害之哺乳動物皮膚，或本發明組合物可以預防方式塗敷，以降低衰退變化。

發明詳述

除了在實例中，或在另有明確指示之情況中以外，在本說明文中顯示物質之量或反應條件、物質之物理性質及 / 或使用情況之所有數目，應明瞭均以 "約" 字作修飾。所有量均為組合物之重量比，除非另有指明。

白藜蘆醇 (亦稱為 5-對羥基苯乙烯基間苯二酚或 3,4',5-二苯乙烯三醇) 係為發明組合物之必要成份。白藜蘆醇具有下列結構：



五、發明說明（ 4 ）

純白藜蘆醇可市購得自 Sigma 公司，及以粗製物形式得自其他化粧品供應商，譬如 DNP 國際公司、Pharma 科學公司或 Madis 植物製劑公司。

一般而言，白藜蘆醇在本發明組合物中之量，係在組合物重量之 0.00001 至 10% 之範圍內。為降低成本，並使作用達到最大程度，白藜蘆醇之量較佳係在 0.001% 至 5% 之範圍內，且最佳係在 0.1% 至 5% 之範圍內。

本發明之組合物進一步包含一類視色素，選自包括視黃酸、視黃醇、醋酸視黃基酯及亞麻仁油酸視黃基酯。已發現此等類視色素，但棕櫚酸視黃基酯則否，在併用白藜蘆醇時，會增效地發生作用。

最佳類視色素係選自視黃醇、醋酸視黃基酯及亞麻仁油酸視黃基酯，這是由於其經証實之美容功效。

類視色素在本發明組合物中之一般用量為組合物重量之 0.001 至 10%，較佳為 0.01 至 1%，最佳為 0.01 至 5%。

根據本發明之組合物亦包含化粧品上可接受之媒劑，以充作組合物中之白藜蘆醇及類視色素之稀釋劑、分散劑或載劑，以致當組合物被塗敷至皮膚時，能夠促進其分佈。

不為水或除了水以外之媒劑，可包括液體或固體潤膚劑、溶劑、保濕劑、增稠劑及粉末。尤佳之非水性載劑係為聚二甲基矽氧烷及 / 或聚二甲基苯基矽氧烷。本發明之聚矽氧可為於 25°C 下具有黏度範圍在約 10 至 10,000,000 平方毫米 / 秒 (厘史) 之任何位置者。格外令人滿意者為低與高黏度聚矽氧之混合物。此等聚矽氧可以商標 Vicasil、SE 及 SF

五、發明說明 (5)

得自通用電氣公司，及以 200 與 550 系列得自 Dow Corning 公司。可使用於本發明組合物中之聚矽氧，其含量範圍，以組合物之重量計，係在 5% 至 95%，較佳為 25% 至 90% 之任何位置。

此化粧上可接受之媒劑，以組合物之重量計，通常係構成 5% 至 99.9%，較佳為 25% 至 80%，而在其他化粧品附加物不存在下，可構成該組合物之其餘部份。以媒劑之重量計，媒劑較佳為至少 80 重量 % 水。水較佳係佔本發明組合物之至少 50 重量 %，最佳為組合物重量之 60 至 80 重量 %。

選用之皮膚有利物質與化粧品附加物

油或油性物質可與乳化劑一起存在，以提供水在油中型乳化液或油在水中型乳化液，大部份依所採用乳化劑之平均親水性-親油性平衡(HLB)值而定。

本發明組合物較佳係包含防晒劑。防晒劑包括常用以阻斷紫外光之物質。說明性化合物為 PABA、桂皮酸鹽及柳酸鹽之衍生物。例如，可使用甲氧基桂皮酸辛酯與 2-羥基-4-甲氧基二苯甲酮(亦稱為氧基苯酮)。甲氧基桂皮酸辛酯與 2-羥基-4-甲氧基二苯甲酮，可個別以商標 ParsolMCX 與 Benzophenone-3 市購而得。於乳化液中採用之防晒劑，其正確量可依所要保護免於陽光 UV 輻射之程度而改變。

經常將潤膚劑摻入本發明之化粧組合物中。此種潤膚劑之含量範圍，以全部組合物之重量計，可從 0.5% 至 50%，較佳係在 5% 與 30% 之間。潤膚劑可在譬如一般化學種類下，分類成酯類、脂肪酸類與醇類、多元醇及烴類。

五、發明說明(6)

酯類可為單-或二-酯類。可接受之脂肪二酯類實例，包括己二酸二丁酯、癸二酸二乙酯、二異丙基二聚物及琥珀酸二辛酯。可接受之分枝鏈脂肪酯類包括肉豆蔻酸2-乙基己酯、硬脂酸異丙酯及棕櫚酸異硬脂基酯。可接受之三元酸酯類，包括三亞麻仁油酸三異丙酯與檸檬酸三月桂基酯。可接受之直鏈脂肪酯類，包括棕櫚酸月桂基酯、乳酸肉豆蔻基酯及油酸硬脂基酯。較佳酯類包括椰子辛酸酯 / 癸酸酯(椰子辛酸酯與椰子癸酸酯之摻合物)、丙二醇肉豆蔻基醚醋酸酯、己二酸二異丙酯及辛酸鯨蠟基酯。

適當脂肪醇類與酸類，包括具有10至20個碳原子之化合物。尤佳者為譬如鯨蠟基、肉豆蔻基、棕櫚基及硬脂基醇類與酸類之化合物。

其中可充作潤膚劑之多元醇，係為線性與分枝鏈烷基多羥基化合物。例如，丙二醇、花楸醇及甘油，係為較佳的。亦可使用者可為聚合多元醇，譬如聚丙二醇與聚乙二醇。丁二醇與丙二醇亦尤佳地作為浸透增強劑。

可充作潤膚劑之舉例烴類，係為具有烴鏈在12至30個碳原子中之任何位置者。特殊實例包括礦油、石油凍、角鯊烯及異構石蠟。

在本發明化粧組合物中之另一種功能性成份，係為增稠劑。增稠劑通常之存在量，以組合物之重量計，係在0.1至20%，較佳為約0.5%至10%中之任何位置。舉例之增稠劑為交聯之聚丙烯酸酯物質，可以商標 Carbopol 得 B. F. Goodrich 公司。可採用膠質，譬如三仙膠(Xanthan)、角叉菜膠、明膠

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明（ 7 ）

、刺梧桐膠、果膠及刺槐豆膠。在某些狀況中，增稠功能可藉由亦充作聚矽氧或潤膚劑之物質達成。例如，超過10厘史之聚矽氧膠，及酯類，譬如硬脂酸甘油酯，具有雙功能性。

可將粉末摻入本發明之化粧組合物中。此等粉末包括白堊、滑石、高嶺土、澱粉、綠土、以化學方式改質之矽酸鎂鋁、以有機方式改質之蒙脫土、水合矽酸鋁、煙霧狀矽石、鋁澱粉琥珀酸辛烯酯及其混合物。

其他附加之較少成份亦可摻入此化粧組合物中。此等成份可包括著色劑、遮光劑及香料。此等其他附加較少成份之量，以組合物之重量計，其範圍可涵蓋0.001%至高達20%之任何位置。

組合物之用途

根據本發明之組合物主要是意欲作為局部化粧塗敷至人類皮膚之產物，尤其是作為藥劑，以調理、潤濕皮膚及使皮膚平滑，及防止或減少有線條、有綹紋或老化皮膚之外觀。

於使用時，係將少量組合物，例如1至100毫升，自適當容器或塗藥器，塗敷至皮膚之外露區域，及若必要，則接著使用手或手指或適當裝置，塗抹及/或摩擦至皮膚中。

產物形式與包裝

可將本發明之局部皮膚治療組合物調配成洗劑、乳膏或凝膠。可將此組合物包裝在適合其黏度及消費者所意欲用途之適當容器中。例如，洗劑或乳膏可包裝在瓶子或滾球

五、發明說明 (8)

塗藥器，或推進劑驅動之氣溶膠裝置，或裝有適合手指操作泵之容器。當組合物為乳膏時，可將其簡易地儲存在不可變形瓶子或擠壓容器中，譬如管子或有蓋廣口瓶中。亦可將組合物加入膠囊中，譬如在美國專利 5,063,507 中所述者，併於本文供參考。因此，本發明亦提供一種密閉容器，含有如本文所定義之化粧上可接受之組合物。

下述特殊實例係進一步說明本發明，但本發明並不受其所限。在所有實例中，白藜蘆醇係得自 Sigma 公司。類視色素係得自 Sigma 公司。使用 Student t- 試驗，以計算所有 p- 值。

採用下述方法：

細胞培養方法：

使用得自 25-30 歲女性志願者之經陽光保護內臂之人類成人纖維母細胞。使細胞在含有 10% FBS 之 1:1 DMEM/Hams F12 培養基中生長，保持在 37°C 下，於 5% CO₂ 氣層中，於正常大氣氧張力下。第三繼代成人纖維母細胞係在具有 10% FBS 之 DMEM 培養基中，於 12- 井板中，在接種密度 40,000 個細胞 / 毫升 / 井下生長。將 80% 匯合下之細胞在不含血清且不含酚紅 (PRF) 之 DMEM 培養基中沖洗兩次。將細胞以白藜蘆醇預處理 4 小時，然後分配類視色素，並再培養 48 小時。於培養後，將井以 1X PBS 洗滌兩次，並將細胞單層採集在含有蛋白酶抑制劑 (10 毫克 / 毫升 PMSF 在異丙醇中，10 微升 / 毫升) 之 100 微升細胞溶胞緩衝劑 (包含 1X PBS, 1% Triton X, 0.5% 去氧膽酸鈉, 0.1% SDS) 中。將此懸浮液在 14000 rpm 下旋轉 10 分鐘，收集上層清液，並將此上層清液之一液

五、發明說明 (9)

份用於蛋白質定量。使用 Pierce 蛋白質套件，測定蛋白質濃度。使 100 微升上層清液(細胞溶胞產物)之其餘部份，在 40 微升試樣緩衝劑(NOVEX)與 0.5% β 巰基乙醇(BEM)之混合物中，及藉由將試樣煮沸 5 分鐘，使其變性。

豬皮器官培養方法：

採取 7 毫米豬皮活體組織檢查片，覆蓋在不含血清之 DMEM 中，並培養 2 天。然後將培養基轉換成不含酚紅之培養基。將活體組織檢查片，每一活體組織檢查片在 5 微升乙醇中，以白藜蘆醇局部處理 24 小時。24 小時後，將類視色素局部塗敷至活體組織檢查片。接著，將經過處理之活體組織檢查片培養 4 天。處理期之後，將活體組織檢查片在 1X 磷酸鹽緩衝劑中沖洗兩次，然後在 -20°C 下冷凍，以供未來使用。藉由冷凍及刮除表皮，使表皮與真皮分離。收集表皮，並在溶胞緩衝劑(包含 1X PBS, 1% Triton X, 0.5% 去氧膽酸鈉, 0.1% SDS，含有蛋白酶抑制劑(10 毫克 / 毫升 PMSF 在異丙醇中，於 10 微升 / 毫升，抑肽酶 30 微升 / 毫升，及 100 mM 正鈉酸鈉，於 10 微升 / 毫升下)中均化。然後，將此勻漿在 14000 rpm 下旋轉，並收集上層清液，以測定蛋白質(上層清液之液份供蛋白質測定)。

纖維母細胞與豬皮活體組織檢查片中細胞視黃酸結合蛋白質 2 (CRABP-2) 之偵測：

於細胞內，視黃醇與視黃酸係結合至專一細胞結合蛋白質。其中兩種主要蛋白質為 CRABP-1 與 CRABP-2 (Roos 等人, 藥理學回顧：50, 315-333, 1998)。此等蛋白質係藉由在類視色素

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (10)

新陳代謝作用中充作儲存或穿梭蛋白質，調節類視色素之細胞內濃度。CRABP蛋白質之含量，係藉由視黃酸在細胞內之量作調節。較高細胞類視色素含量會增加CRABP-2之表現。因此，此蛋白質在細胞中之量，係為細胞類視色素活性之一項度量。皮膚細胞含有高含量CRABP-2在表皮與真皮中。於活體外，在纖維母細胞中，CRABP-2對於類視色素投藥之回應，係作為類視色素生物活性之可再現性度量使用，其可預測人類皮膚回應(Elder等人, J. Invest. Dermatol., 106: 517-521, 1996)。於CRABP-2上之增加，亦與增加之表皮分化及真皮類視色素作用有關聯。因此，在此等研究中，吾人使用纖維母細胞及豬皮表皮之CRABP-2表現，作為導致增加表皮分化(皮膚調理與乾燥皮膚利益)及真皮膠原與胞外間質合成(抗老化、抗皺紋利益)之類視色素活性之度量。

為度量CRABP-2在按上述製成之纖維母細胞與豬皮萃液中之含量，使細胞上層清液再懸浮於4X試樣緩衝劑與10% BME中，煮沸5分鐘，及用於Western氏沾吸。將等量蛋白質裝填至16% Tris-甘胺酸凝膠上，以藉由SDS-PAGE與Western氏免疫沾吸，進行CRABP-2蛋白質分析。將此凝膠轉移至PVDF薄膜，並使用對於CRABP-2之單株抗體，根據標準程序，進行Western氏沾吸。使用得自Boehringer Mannheim (Indianapolis, IN)之化學發光系統，在Western氏沾吸中，見及CRABP-2蛋白質譜帶。藉由光密度分析掃描，定量薄膜中之譜帶。以對照物%，計算得自三份試樣之數據，並在下文表中，以超過對照物之%增加(其中對照物為100%) +/- 標準

五、發明說明 (11)

偏差表示。

實例 1

使用白藜蘆醇與視黃醇或視黃酸之組合，對於皮膚之作用，係使用豬皮器官培養方法測試。所獲得之結果係摘述於表 1 中。在第一個實驗中之對照組為 0.0763 +/- 0.0259，而在第二個實驗中為 0.11 +/- 1.01 OD。

表 1

	單獨	p- 值 (對於對 照組)	類視色 素 + 白藜 蘆醇	p- 值 (對 類視色 素)	增效作 用，在 p<0.05 下
實驗 1					
對照組	100 +/- 33.9	----			
1 μ M 視黃酸	3207 +/- 716	0.003			
50 μ M 白藜蘆醇	143 +/- 64	0.448	930 +/- 80	0.027	有
實驗 2					
對照組	100 +/- 9	----			
5 μ M 視黃醇	345 +/- 89	0.058			
20 μ M 白藜蘆醇	242 +/- 189	0.470	1581 +/- 81	0.003	有

自表 1 之結果可見及，單獨之白藜蘆醇對於 CRABP-2 之表現僅顯示最小、微不足道之作用。視黃醇與視黃酸顯示對 CRABP-2 表現之顯著較高刺激。當豬皮表皮以白藜蘆醇預處理時，白藜蘆醇會增效地加強視黃醇與視黃酸活性。

實例 2

在人類皮膚纖維母細胞中，研究使用白藜蘆醇與類視色素，包括視黃基酯類，對於皮膚之作用。在 2 個各別實驗中所獲得之結果，係個別摘述於表 2A 與 2B 中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (12)

表 2A

	CRABP- 2 產 量	對 照 組 之 %	對 於 對 照 組 之 p 值	對 類 視 色 素 之 p 值	對 白 藜 蘆 醇 之 p 值	增 效 作 用 ， 在 p? 之 下
對 照 組	1.546 +/- 0.44	100 +/- 28	1			
10nM 視黃酸	2.566 +/- 0.19	165 +/- 12	0.02	1		
1nM 視黃酸	2.056 +/- 0.50	132 +/- 32	0.25	1		
100 nM 亞麻 仁油酸視黃 基酯	0.88 +/- 0.23	57 +/- 14	0.08	1		
100nM 棕櫚 酸視黃基酯	0.376 +/- 0.11	25 +/- 7	0.01	1		
100nM 醋酸 視黃基酯	0.876 +/- 0.20	56 +/- 13	0.07	1		
10 μM 白藜 蘆醇	0.416 +/- 0.12	27 +/- 8	0.013		1	
10 μM 白藜蘆 醇+ 10nM 視 黃酸	4.926 +/- 0.29	318 +/- 19	0.00039	0.000318	1.70E-05	有
10 μM 白藜 蘆醇+ 1nM 視黃酸	3.54 +/- 0.60	299 +/- 38	0.0098	0.03	0.000916	有
10 μM 白藜蘆 醇+ 100nM 亞 麻仁油酸視黃 基酯	1.911 +/- 0.022	124 +/- 14	0.23	0.016	0.002253	有
10 μM 白藜蘆 醇+ 100nM 棕 櫚酸視黃基酯	0.576 +/- 0.25	37 +/- 16	0.03	0.288	0.3888	無
10 μM 白藜蘆 醇+ 100 nM 醋 酸視黃基酯	0.75 +/- 0.28	49 +/- 18	0.05	0.56	0.1416	無

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明 (13)

表 2B

	CRABP- 2 產量	以對照 組計之 %	對於對 照組之 p 值	對類視 色素之 p 值	對活性 物之 p 值	在 p?下 之增效 作用
對照組	0.57 +/- 0.18	100 +/- 31	1			
10 μ M 視黃酸	3.27 +/- 0.34	574 +/- 60	0.000275	1		
1 μ M 視黃醇	1.54 +/- 0.41	270 +/- 73	0.0208	1		
1 μ M 棕櫚酸 視黃基酯	2.87 +/- 1.48	503 +/- 260	0.062	1		
1 μ M 亞麻仁 油酸視黃基酯	0.64 +/- 0.43	112 +/- 75	0.8	1		
1 μ M 醋酸視 黃基酯	1.01 +/- 0.58	178 +/- 102	0.27	1		
10 μ M 白藜 蘆醇	0.185 +/- 0.007	32 +/- 1	0.06		1	
10 μ M 白藜 蘆醇 + 10nM 視黃酸	4.78 +/- 0.02	839 +/- 4	7.10E-05	0.0098	1.18E-05	有
10 μ M 白藜 蘆醇 + 1 μ M 視黃醇	1.75 +/- 0.55	307 +/- 96	0.034	0.611	0.05	無
10 μ M 白藜 蘆醇 + 1 μ M 棕櫚酸視 黃基酯	0.51 +/- 0.4	90 +/- 71	0.845	0.067	0.35	無
10 μ M 白藜 蘆醇 + 1 μ M 亞麻仁油酸 視黃基酯	3.66 +/- 0.99	641 +/- 174	0.006	0.0085	0.01	有
10 μ M 白藜 蘆醇 + 1 μ M 醋酸視黃基酯	3.78 +/- 0.77	664 +/- 135	0.002	0.0077	0.0082	有

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (14)

自表 2A 與 2B 中之結果，可見及白藜蘆醇併用類視色素，會增效地刺激 CRABP-2 在皮膚纖維母細胞中之表現，惟當白藜蘆醇併用棕櫚酸視黃基酯時除外（其在任一實驗中均無效）。視黃醇在其測試之第二個實驗中有效（視黃醇並未在第一個實驗中測試--表 2A）。低含量之醋酸視黃基酯（100 nM），無論是單獨或併用白藜蘆醇，均無效。但是，在較高含量下（表 2B），醋酸視黃基酯會於白藜蘆醇存在下，刺激 CRABP-2 表現。

比較實例 3

此實例係研究大豆萃液（其係為一種已知之植物雌激素）與類視色素之組合，對於皮膚之作用。

在此實例中，係使得自 ADM (Nova 大豆公司) 之大豆粉末溶於乙醇中，成為 1 毫克 / 毫升溶液，將其加熱至 70°C，歷經半小時，及過濾。將此醇性萃液用以此檢測中，進行測試。所獲得之結果係摘述於表 3 中。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (15)

表 3

	CRABP-2 產量	以對照組 計之 %	對於對 照組之 p 值	對類視 色素之 p 值	增效作 用，在 p?下
對照組	0.450 +/- 0.18	100 +/- 42	1		
10nM 視黃酸	1.201 +/- 0.36	266 +/- 80	0.033	1	
100nM 視黃醇	1.387 +/- 0.49	308 +/- 108	0.036	1	
100nM 亞麻仁 油酸視黃基酯	1.141 +/- 0.57	253 +/- 127	0.118	1	
100nM 棕櫚酸 視黃基酯	1.143 +/- 0.45	254 +/- 101	0.072	1	
100nM 醋酸視 黃基酯	0.561 +/- 0.19	124 +/- 42	0.51	1	
0.0001% 大豆	1.808 +/- 0.746	401 +/- 165	0.047		
0.0001% 大豆 + 10nM 視黃酸	2.206 +/- 0.72	490 +/- 162		0.099	無
0.0001% 大豆 + 100nM 視黃醇	1.553 +/- 0.98	345 +/- 218		0.805	無
0.0001% 大豆 + 100nM 亞麻仁 油酸視黃基酯	1.637 +/- 0.45	363 +/- 100		0.304	無
0.0001% 大豆 + 100nM 棕櫚酸 視黃基酯	1.143 +/- 0.24	254 +/- 55		0.123	無
0.0001% 大豆 + 100nM 醋酸視 黃基酯	0.782 +/- 0.38	173 +/- 84		0.419	無

正如自表3所見及者，單獨之大豆萃液會刺激纖維母細胞之CRABP-2表現，達對照組之400% (達到與類視色素相同之程度)。不同類視色素會刺激CRABP-2表現，達對照組之200-

五、發明說明 (16)

400%。但是，當合併在一起時，大豆不會與不同類視色素產生增效作用。其組合在大部份情況中甚至低於任一藥劑單獨時之活性。因此，大豆萃液雖然為植物雌激素，並不會與類視色素在纖維母細胞中之CRABP-2表現上，顯示增效作用。

實例 4-9 係說明根據本發明之護膚組合物。此組合物可以習用方式處理。其適合化粧用途。特定言之，此組合物適合塗敷至有皺紋、有線條、粗糙、乾燥、有薄片、老化及 / 或受 UV 傷害之皮膚，以改良其外觀與感覺，以及用以塗敷至健康皮膚，以防止或減緩其衰退。

實例 4

此實例係說明摻有本發明組合物之高內相水在油中型乳化液。

	% w/w
白藜蘆醇	0.5
視黃醇	0.5
1,3-二甲基-2-咪唑啉酮	0.2
Brij 92*	5
有機皂土 38	0.5
MgSO ₄ 7H ₂ O	0.3
丁基化羥基甲苯	0.01
香料	適量
水	至 100

* Brij 92 為聚氧化乙烯 (2) 油基醚

實例 5

此實例係說明摻有本發明組合物之油在水中型乳膏。

五、發明說明 (17)

	% w/w
白藜蘆醇	2
亞麻仁油酸視黃基酯	0.5
乙醇酸	8
礦油	4
1,3-二甲基-2-咪唑啉酮	1
Brij 56*	4
Alfol 16RD*	4
三乙醇胺	0.75
丁烷-1,3-二醇	3
三仙膠	0.3
香料	適量
丁基化羥基甲苯	0.01
水	至 100

* Brij 56 為鯨蠟醇 POE (10)

Alfol 16RD 為鯨蠟醇

實例 6

此實例係說明摻有根據本發明組合物之醇性洗劑。

	% w/w
白藜蘆醇	5
醋酸視黃基酯	0.5
亞麻仁油酸視黃基酯	1.0
1,3-二甲基-2-咪唑啉酮	0.1
乙醇	40
香料	適量
丁基化羥基甲苯	0.01
水	至 100

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (18)

實例 7

此實例係說明另一種含有本發明組合物之醇性洗劑。

	% w/w
白藜蘆醇	5
視黃醇	1.0
1,3-二甲基-2-咪唑啉酮	0.01
乙醇	40
抗氧化劑	0.1
香料	適量
水	至 100

實例 8

此實例係說明摻有本發明組合物之遮陽乳膏：

	% w/w
白藜蘆醇	2
亞麻仁油酸視黃基酯	2.0
1,3-二甲基-2-咪唑啉酮	0.2
聚矽氧油 200 cts	7.5
單硬脂酸甘油酯	3
鯨蠟硬脂基醇	1.6
聚氧化乙烯-(20)-鯨蠟醇	1.4
三仙膠	0.5
Parsol 1789	1.5
甲氧基桂皮酸辛酯 (PARSOL MCX)	7
香料	適量
著色劑	適量
水	至 100

五、發明說明 (19)

實例 9

此實例係說明摻有本發明組合之非水性護膚組合物。

	% w/w
白藜蘆醇	5
視黃醇	1.0
1,3-二甲基-2-咪唑啉酮	1
亞麻仁油酸視黃基酯	1.0
聚矽氧膠 SE-30 ¹	10
聚矽氧流體 345 ²	20
聚矽氧流體 344 ³	50.26
角鯊烯	10
亞麻仁油酸	0.01
膽固醇	0.03
2-羥基-正-辛酸	0.7
維生素E亞麻仁油酸鹽	0.5
本草油	0.5
乙醇	2

- ¹ 一種二甲基聚矽氧聚合體，具有分子量為至少 50,000，且在 25°C 下之黏度為至少 10,000 厘史，可得自 GEC。
- ² 二甲基矽氧烷環狀五聚體，可得自 Dow Corning 公司。
- ³ 二甲基矽氧烷四聚體，可得自 Dow Corning 公司。

應明瞭的是，此處所說明與描述之本發明特定形式，僅意欲成為代表例而已。其改變，包括但不限於在本專利說明書中所指出者，可在未偏離揭示內容之明顯陳述下，於所示之具體實施例中施行。因此，應參考下述隨文所附之申請專利範圍，以決定本發明之全部範圍。

四、中文發明摘要（發明之名稱：含白藜蘆醇及類視色素之化粧組合物）

含有白藜蘆醇且併用經選擇之類視色素之化粧護膚組合物。

英文發明摘要（發明之名稱：COSMETIC COMPOSITIONS CONTAINING
RESVERATROL AND RETINOIDS）

Cosmetic skin care compositions containing resveratrol in
combination with selected retinoids.

9/99

六、申請專利範圍

1. 一種化粧護膚組合物，其包含：
 - (i) 白藜蘆醇，其量為0.00001至0.5重量%；
 - (ii) 類視色素，選自包括視黃酸、視黃醇、醋酸視黃基酯及亞麻仁油酸視黃基酯；及
 - (iii) 化粧上可接受之媒劑；其中該類視色素之量為0.001至10重量%。
2. 根據申請專利範圍第1項之化粧護膚組合物，其係用於改良有皺紋、有線條、乾燥、有薄片、老化或受光傷害皮膚及改良皮膚厚度、彈性、撓性及膨脹性。
3. 根據申請專利範圍第1項之化粧護膚組合物，其係用於增加細胞視黃酸結合蛋白質含量。