

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

用於使皮膚回春之胜肽及其使用方法

Peptides for skin rejuvenation and methods of using the same

相關申請案

[0001] 本申請案主張 2013 年 3 月 13 日提交之美國專利申請案 61/779,601 號的優先權，其全文在此以引用方式被納入本文。

【技術領域】

[0002] 本發明大致上關於人體皮膚之皮膚回春、健康皮膚之維持、受損皮膚之修復、傷口癒合、任何人組織萎縮之治療及/或與細胞外基質組分中之變化相關的皮膚及黏膜病況、失調及疾病之治療的領域。更特別地，本發明關於這類組成物及使用這類組成物之方法，以經由刺激人體中細胞外基質組分(包括，例如膠原蛋白、彈力素及透明質酸)來改善老化皮膚之外觀。

【先前技術】

[0003] 人皮膚為延伸佈滿整個身體的複雜器官。身體的不同部分有不同類型之皮膚。例如，臉部皮膚與頭皮不同，手掌上之皮膚甚至與手背上的不同。雖然一個人全

身的皮膚類型均可不同，皮膚一般係由兩種主要組織層所組成。最外層之表皮係由數層所組成。真皮層(dermis)(亦稱為真皮(corium)或真皮(cutis vera)) 係由上方之乳頭層及下方之網狀層所組成。

[0004] 人表皮主要係由角質細胞組成，但亦含有其他類型之細胞，包括黑包素細胞及朗格漢細胞(Langerhans cell)。這些細胞類型透過其特定功能各自對皮膚所扮演的必要角色有所貢獻。

[0005] 真皮為表皮提供實質支撐。真皮亦為表皮之營養層。真皮主要由纖維母細胞所組成，但亦存有白血球、肥大細胞或組織巨噬細胞。真皮進一步含有血管及神經纖維。真皮之非細胞部分(即，在細胞之間的區域)被稱為細胞外基質。皮膚之細胞外基質係由包含蛋白質之各種胞外組分所組成；尤其是膠原蛋白纖維及彈力素。皮膚之其他細胞外基質組分包括葡糖胺聚醣(例如透明質酸、硫酸軟骨素、硫酸皮膚素、硫酸角質素、硫酸乙醯肝素(heparan sulfate)等等)、蛋白聚醣(例如纖維調節素(fibromodulin)、核心蛋白聚醣(decorin)，二聚醣(biglycan)，基底膜蛋白聚醣(perlecan)、硫酸乙醯肝素蛋白聚醣 2、集聚蛋白(agrins)、多功能蛋白聚醣(versican)、集聚蛋白聚醣 (aggrecan)、基膜聚醣(lumican)、膠原蛋白 IX 型、膠原蛋白 XII 型、膠原蛋白 XIV 型、睪丸蛋白聚醣(testican) 1、睪丸蛋白聚醣 2 等等)及各種糖蛋白(例如原纖蛋白(fibrillin)1、血小板反應蛋白(thrombospondin)-1

肽序列之端點(頭對尾、N-骨架對 N-骨架、端點對 N-骨架、端點對側鏈、側鏈對 N-骨架、側鏈對側鏈) 來取得。

[0036] 本文所描述之任何組成物亦可包含根據本發明之二、三及/或四胜肽，其中該天然胺基酸殘基被非天然胺基酸(D-構型)，N-甲基胺基- α -胺基酸、非成蛋白質性(proteogenic) 限制性胺基酸或 β -胺基酸所取代。

[0037] 熟習本技藝之人士亦將察知本文所描述之任何組成物亦可包含根據本發明之二、三及/或四胜肽，其中該介於兩個胺基酸之間的醯胺鍵係藉由 NH-醯胺烷基化；或依 Drug Discovery Today 2010, 15, 40-56 中之進一步描述，或依本技藝中已知之其他參考文獻中之描述被取代。

[0038] 因此，本發明關於含有與一或多種額外物質一起配製之辛醯肌肽(或其一或多種衍生物) 的組成物，其可包含，例如適合局部施用及/或皮下施用之可接受的載體及/或賦形劑。可選擇地，本文所描述之任何組成物亦可包含一或多種具有生物活性之額外物質。

[0039] 於一態樣中，本發明提供含有重量比為 4 : 1 : 5 之辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)與棕櫚醯-GHK(或其一或多種衍生物) 及 GEKG(或其一或多種衍生物) 的組合物，並與一或多種額外物質(可包括，例如適合局部施用及/或皮下投予之載體及/或賦形劑)一起配製之組成物。可選擇地，這類組成物亦可以包含一或多種具生物活性之

額外物質。

[0040] 較佳地，本發明之組成物至少含有重量比為 4 : 1 : 5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 及 GEKG。然而，熟習本技藝之人士將察知亦可使用其他比例之活性成分，而適當之重量比的測定可例行進行確定。

[0041] 再者，根據辛醯肌肽在該組成物中之溶解度，本文所描述之任何組成物可包含約 0.0001 重量%至 10 重量%之辛醯肌肽。根據辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 及 GEKG(或其一或多種衍生物)在該組成物中之溶解度，這類組成物亦可含有重量比約 4 : 1 : 5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 及 GEKG(或其一或多種衍生物)。

[0042] 例如，根據本發明之一些組成物可包含約 0.004 重量%之辛醯肌肽；約 0.001 重量%之棕櫚醯-GHK 和約 0.005 重量%之 GEKG，及一或多種適合局部投予在人體皮膚、老化之皮膚、受損之皮膚、化妝及/或皮膚病學程序後之皮膚、受傷之皮膚、萎縮之皮膚、萎縮之黏膜、萎縮之外陰、萎縮性陰道上及/或用於與細胞外基質組分中之變化相關的皮膚及黏膜的可接受之載體或賦形劑。

[0043] 該組合組成物將刺激生物分子製造，然而單獨施用辛醯肌肽、三胜肽棕櫚醯-GHK 或四胜肽 GEKG(或彼等之任何衍生物) 將不會刺激製造生物分子或將以明顯較組合物低之程度刺激製造生物分子。或者(或另外)，該組合組成物刺激生物分子製造之程度較個別添加或投予胜

肽時所取得者為高。確切地說，在本發明之某些較佳態樣中，該辛醯肌肽、三胜肽及四胜肽(或彼等之任何衍生物)之組合物產生協同作用的結果。

[0044] 本發明亦提供含有本發明之任何組成物與一或多種藥學上及/或美容上可接受之載體的藥學及/或化妝品組成物及/或調合物。於這些藥學及/或化妝品組成物及/或調合物中，該組成物可含有辛醯肌肽、三胜肽 GHK 之脂胺基酸衍生物(即，N-棕櫚醯-GHK)及四胜肽 GEKG(SEQ ID NO: 1)之組合物。藉由非限制性實例舉例，該組成物及/或調合物的這些組分之存在量的重量比可為 4:1:5。

[0045] 本發明進一步提供套組，其含有在一或多個容器中之本發明的任何藥物及/或化妝品組成物及/或調合物。

[0046] 本發明之組成物特別適合用於皮膚回春或改善老化皮膚之外觀。此外，這些組成物亦可用於維持健康的皮膚、回復受損皮膚、增進化妝及皮膚病學程序後之皮膚修復、傷口癒合(包括無瘢痕傷口癒合)、治療任何人體組織萎縮，包括外陰陰道萎縮，以及人體中與細胞外基質組分中之變化相關的其他皮膚及黏膜之病況，失調及疾病。

[0047] 這些用於皮膚回春之組成物可改善老化皮膚之外觀、維持健康之皮膚、修復受損皮膚、增進化妝及皮膚病學程序後之皮膚修復、傷口癒合(包括無瘢痕傷口癒

合)、治療任何人體組織之萎縮，包括外陰陰道萎縮，以及人體中其他與細胞外基質組分中之變化相關的皮膚及黏膜病況及/或失調和疾病。

[0048] 本發明之某些態樣亦關於這類組成物於製造下列者之用途：化妝品、個人護理產品、女性護理產品、衛生產品、皮膚病學產品、藥物製劑或用於維持健康之皮膚、皮膚回春、受損皮膚(包括，但不限於化妝及皮膚病學程序後之皮膚)修復、傷口癒合、治療任何人組織的萎縮(包括外陰陰道萎縮)及/或人體中其他與細胞外基質組分中之變化相關的皮膚及黏膜病況、失調及疾病的藥物。

[0049] 此係經由將本發明之組成物局部施用在需要這類治療之人的皮膚或黏膜來完成。於一些有限之情況下，此可經由皮下投予需要這類治療之人本發明之組成物來完成。

[0050] 本發明之某些態樣亦關於使用這類組成物來改善人體皮膚之狀態和外觀，以及防止及/或減少可見之老化跡象及/或增進化妝和皮膚病學程序後之皮膚修復，以及增進傷口癒合、減少任何人組織萎縮(包括陰道萎縮)，以及改善人體中與細胞外基質組分中之變化相關的其他皮膚及黏膜病況、失調和疾病的方法。這些方法通常涉及在需要時以最適合該目的之量及頻率將該組成物局部施用在受影響之皮膚或受影響之黏膜上。預防、延緩發病或治療皮膚或黏膜病況、失調及疾病的方法亦可考慮。

[0051] 此外，本發明亦關於使用辛醯肌肽(或其任何

衍生物)或任何與辛醯肌肽(或其任何衍生物)組合之胜肽作為醫學活性劑(即，活性藥物成分)來製造藥物。

[0052] 使用胜肽辛醯肌肽(或其任何衍生物)及其胜肽組合物之額外優點為該胜肽與常用於此處提及之某些指徵的藥物相比下毒性較低，且該胜肽具有較少之副作用，可用於長期治療人體中與細胞外基質組分中之變化相關的皮膚及黏膜病況、失調及疾病，且可很容易地以適於局部施用之組成物形式投予。再者，不會形成有毒或有害之胜肽降解產物。

[0053] 此外，相對於可成為具致免疫性而引起過敏反應之較大胜肽(即，含有 5 或更多個胺基酸之胜肽)，二-、三-及四-胜肽為小型胜肽(例如僅包含二至四個胺基酸)，因而具有無或較少之致免疫性的優點。這使得該二胜肽辛醯肌肽、三胜肽棕櫚醯-GHK 及/或四胜肽 GEKG(或彼等之任何二-、三-及四胜肽衍生物)特別適合人類使用。

[0054] 再者，二-、三-及四胜肽衍生物具有較由五或更多個胺基酸所組成之胜肽低的分子量(克/莫耳)，這使二-、三-及四胜肽之分子體積小於較大的胜肽，而使二-、三-及四胜肽在吸收及滲透皮膚、黏膜、細胞膜及/或其他生理屏障上更佳(即，更快、更大之程度)。因此，二胜肽辛醯肌肽、三胜肽棕櫚醯-GHK 及/或四胜肽 GEKG(或彼等之任何二-、三-及/或四胜肽衍生物)特別適合用於局部施用。

[0055] 尤其是，重複局部施用根據本發明之辛醯肌

肽(或其任何衍生物)，或其與棕櫚醯-GHK 及 GEKG(或彼等之任何衍生物) 的較佳組合物可提供此處所描述之優點和品質，以及其他可常規測定之優點和品質。藉由非限制性實例舉例，這些優點可包括以下能力(在一些情況中及使用某些較佳之組合)：改善人體皮膚可見之老化跡象(包括，例如細紋、皺紋、皮膚皺褶、粗大的毛孔、粗糙、乾燥、失去彈性、失去體積)、改善其他皮膚紋理缺陷，諸如妊娠紋(由懷孕、外傷或其他影響造成)、縮小眼睛下方之眼袋(亦稱為“眼睛浮腫”)、減少黑(眼睛下方) 眼圈(包括由皮膚變薄、血液循環不足及組織鬆弛所引起者)及減少皮膚和黏膜萎縮(包括外陰陰道萎縮) 之嚴重程度。再者，這些組成物中有些已被發現在傷口癒合及組織再生中具有益處。

[0056] 本發明提供治療、緩解或改善皮膚及黏膜之症狀、病況、失調或疾病的方法，其中該症狀、病況、失調或疾病與細胞外基質組分中之變化有關，該方法包含投予有此需要之人(例如患者)有效量之本發明的任何組成物及/或調合物。例如，其中該與細胞外基質組分中之變化相關的皮膚及黏膜之症狀、病況、失調或疾病係選自下列所組成之群組：傷口、老化、與年齡相關之失調和疾病、任何人體組織萎縮、外陰組織之失調和疾病、陰道組織之失調和疾病及/或彼等之任何組合。

[0057] 於一些實例中，治療、緩解或改善傷口可造成無疤痕傷口癒合。於其他實例中，治療、緩解或改善任

何人體組織萎縮係涉及治療外陰陰道萎縮。於其他實例中，治療、緩解或改善與細胞外基質組分中之變化相關的皮膚及黏膜包含治療外陰痛(vulvodynia)、硬化性苔蘚(lichen sclerosus)、外陰扁平苔蘚(vulvar lichen planus)、糜爛性扁平苔蘚(erosive lichen planus)、外陰濕疹(vulvar eczema)、外陰慢性單純性苔蘚(vulvar lichen simplex chronicus)、外陰潰瘍、貝切特氏病(Behcet's disease)、外陰上皮內瘤樣病變(vulvar intraepithelial neoplasia) 及/或彼等之任何組合。

[0058] 本文所描述之任何方法可能涉及重複局部投予患者本文所描述之任何組成物及/或調合物。藉由非限制性實例舉例，該組成物及/或調合物可每天投予患者至少一次或兩次，至少 30 天。

[0059] 或者，本文所描述之任何方法可能涉及重複經由皮下途徑投予患者本文所描述之任何組成物及/或調合物。藉由非限制性實例舉例，該組成物及/或調合物可每天投予患者至少一次或兩次，至少 30 天。

[0060] 熟習本技藝之人士將察知投予任何本發明之組成物及/或調合物可治療、緩解或改善一或多種選自下列所組成之群組之與細胞外基質組分中的變化相關之可見的老化跡象：細紋、皺紋、粗大的毛孔、粗糙、乾燥、失去彈性、失去體積、萎縮之皮膚、萎縮之外陰、萎縮之陰道、妊娠紋、眼睛浮腫、由皮膚變薄引起之黑(眼睛下方)眼圈、由血液循環不足引起之黑(眼睛下方)眼圈和

組織鬆弛，及彼等之任何組合。

[0061] 熟習本技藝之人士將察知投予本發明之任何組成物及/或調合物可治療、緩解或改善選自下列所組成之群組之人體中與細胞外基質組分中之變化相關，但與老化無關的皮膚及黏膜病況、失調及疾病：受傷之皮膚、在化妝及皮膚病學程序後之受損皮膚、因老化以外之其他原因（例如情緒壓力、使用口服避孕藥丸、使用芳香酶抑制劑、由於手術等等）造成之皮膚及黏膜萎縮，以及人體中與細胞外基質組分中的變化相關，但與老化無關的其他皮膚及黏膜病況，及/或失調和疾病。

[0062] 本發明亦提供改善皮膚外觀或使皮膚外觀回春之方法，其包含投予有此需要之患者有效量之任何本發明的組成物及/或調合物。藉由非限制性實例舉例，該組成物及/或調合物係以化妝品、個人護理產品、女性護理產品、衛生產品、皮膚病學產品、藥學製劑、藥物、或彼等之任何組合等形式投予該患者。這類組成物及/或調合物可局部投予患者之皮膚或黏膜及/或經由皮下途徑投予患者。

[0063] 本發明亦提供用於維持健康之皮膚，或用於預防、改善或延緩皮膚老化之方法，該方法係經由投予有此需要之患者有效量之本文所描述的任何組成物及/或調合物來進行。例如，可將該組成物及/或調合物以化妝品、個人護理產品、女性護理產品、衛生產品、皮膚病學產品、藥物製劑、藥物、或彼等之任何組合等形式投予患

者(即，局部投予皮膚或黏膜)。在這類方法中，投予該組成物及/或調合物可防止、改善或延緩一或多種選自下列所組成之群組之老化跡象的發展：細紋、皺紋、粗大之毛孔、粗糙、乾燥、失去彈性、失去體積、萎縮之皮膚、萎縮之外陰、萎縮之陰道、妊娠紋、浮腫之眼睛、由皮膚變薄引起之黑(眼睛下方)眼圈、由血液循環不足引起之黑(眼睛下方)眼圈及組織鬆弛。

[0064] 除非另有定義，本文所使用之所有技術和科學術語具有與本技藝之一般技術人士所通常理解者相同的含義。雖然可使用類似或等同於本文所描述之方法和材料來實行或測試本發明，下文中描述合適之方法及材料。本文中提及之所有出版物、專利申請案、專利及其他參考文獻之全部內容以引用方式被併入此文中。在衝突的情況下將以本專利說明書(包括定義)為準。此外，材料、方法及實例僅為說明性的，並不欲用來限制。

[0065] 本發明之其他特性及優點將從下文中之詳細說明及申請專利範圍顯明。

【圖式簡單說明】

[0066] 第 1 圖圖解顯示藉由固相合成法合成及純化醋酸鹽形式之辛醯肌肽(辛醯- β -Ala-His-OH)的方法之一。

[0067] 第 2 圖圖解顯示藉由固相合成法合成及純化醋酸鹽形式之棕櫚醯-GHK(棕櫚醯-Gly-His-Lys-OH)的方法之一。

【實施方式】

[0068] 從以下描述中將可更充分理解本發明。

[0069] 在本專利說明書中，當提及本發明之特殊特性時，應理解本專利說明書中之本發明的揭示內容包括所有這類特殊特性之適當組合。本專利說明書中所揭示之實施態樣為示例性，而非用來限制本發明。除非上下文另有明確規定，本專利說明書中所使用之單數形式“一(a)”、“一(an)”及“該(the)”包括複數引用。術語“包含(comprises)”和“含有(contains)”及其法之等效項在本專利說明書中意指除了具體界定之特性外，其他特性可選擇性地存在。其後跟著一個數字的術語“至少”在本文中係用來指從該數字開始的範圍起點。

[0070] 本專利說明書以引用方式納入本文所提及之所有文件及與本專利說明書同時提交，或先前與本專利說明書一起提交的所有文件，包括，但不限於與本專利說明書一起開放予公眾查閱之該等文件。本文所列舉之所有出版物的全文在此以引用方式納入本文中。

[0071] 雖然本專利說明書係由特別指出且清楚主張本發明權利之申請專利範圍歸出結論，咸信，從下列描述中將對本發明有更佳之理解。除非文意另有所指，術語“具有(having)”及“包括(including)”應被解釋為開放端的。

細胞外基質組分

[0079] 體內製造膠原蛋白時需要活化膠原蛋白生物合成途徑，經由此途徑，細胞核中之轉錄作用促進經由從 mRNA 轉譯來合成多肽，在細胞質中將多肽組織成前膠原蛋白三螺旋，從細胞分泌出前膠原蛋白，然後在細胞外進行裂解反應、纖維組裝及交聯。不同於儲存在分泌顆粒中且於需要時從細胞分泌出的許多蛋白質，膠原蛋白係持續分泌出。

[0080] 膠原蛋白及其他細胞外基質組分(包括，但不限於彈力素及透明質酸)之內容及結構改變為老年人皮膚之特徵。

[0081] 彈力素為脊椎動物之細胞外基質的重要組分且提供許多組織及器官(包括皮膚)卓越的性質，包括彈性及拉伸強度。成熟彈力素為低轉換率之不溶性且非常耐久之蛋白質，但持續暴露於蛋白酶可能會造成不可逆且嚴重的損害，從而導致彈性纖維網的功能喪失。一般而言，未暴露於陽光之皮膚(即，臀部)中的彈力素含量隨著年齡增長而下降(即，50 至 70 歲之間彈力素含量減少約 44%)。嚴重暴露於陽光之皮膚(即，臉部)可見到類似的減少程度(即，50 至 70 歲之間彈力素含量減少約 31%)。有趣的是，中度暴露於陽光之區域(即，前臂)的彈力素含量在老化過程中未顯著改變。此現象可由年齡引起彈力素減少，而彈力素增加需依賴陽光的組合過程來解釋，這似乎至少有部分係藉由 UV 引起溶菌酶沉積在彈力素纖維中來進行調節。(見 JEADV 2006，20，980-987)。

[0082] 原纖維蛋白(fibrillin)(例如，原纖維蛋白 1) 為自體聚合成絲狀微纖維之細胞外基質的普存糖蛋白，在該絲狀微纖維中之個別分子以縱向頭-尾排列方式組織並同時橫向結合。(參見 Fibrogenesis & Tissue Repair 2010,3,24)。原纖維蛋白微纖維可另外作為形成彈性纖維期間之彈力素原沉積及/或交聯的結構模板。該原纖維蛋白之特定節段在體外與許多細胞外信號傳導及細胞表面分子(包括纖維連接蛋白、腓骨蛋白(fibulin)、多配體蛋白聚醣(syndecan)及整合素(integrin))交互作用。咸信，該數種原纖維蛋白之分子交互作用驅動形態不同之大聚集體組裝，這有助於賦予個別組織及器官結構完整性(結構角色)，並有助於將 TGF- β 及 BMP 複合物瞄準結構基質，這又促成指令細胞的行為(指令角色)。TGF- β 及 BMP 為細胞外基質代謝作用之強效調節劑，其係受在細胞內、外和細胞表面操作之中繼及伺服機制的複雜網絡控制。因此，原纖維蛋白為細胞外基質之重要組分，其對於形成其他細胞外基質組分(諸如彈力素)及彈性纖維形成是必要的。

[0083] 透明質酸(亦稱為乙醯透明質酸)為陰離子性，非硫酸化之糖胺聚醣(glycosaminoglycan)。由於透明質酸為非硫酸化且可能非常大(其分子量(克/莫耳)通常達幾百萬)，其在糖胺聚醣中很獨特。作為主要體積分子，透明質酸為皮膚之細胞外基質的主要組分。其提供結構、體積(此與透明質酸之持水性質絕佳有關)及組織化(例如促進離子溶質及營養素運輸)，但亦顯著促成真皮中之細胞

在能引起紅斑和曬黑的陽光 UV 量下通常與光老化有關。

[0095] 與光老化皮膚之生理學相比較，內因性老化(即，按時序老化)之皮膚的生理學與其不同。相較於光老化皮膚之革質、斑點及通常為深層起皺，按時序老化之皮膚通常保持光滑且無瑕的外觀。臨床上，光老化的特徵為粗糙、皺紋、斑點色素沉著、膚色灰黃、鬆弛、毛細血管擴張、色斑、紫癜且相對容易淤青、萎縮、脫色素區，最後癌前病變，而最終為惡性腫瘤(即，腫瘤形成造成之異常組織塊，其為細胞異常增殖)。光老化通常發生在廣泛暴露於陽光下之皮膚，諸如臉、耳、頭皮之禿頭區域、頸部、肩部、前臂及手。

[0096] 雖然光老化及依時序老化之人皮膚的典型外觀可以很容易地分辨，最近的證據指出依時序老化及經紫外線照射的皮膚之間有共通之重要分子特徵，包括改變之信號轉導通路(其促進引起細胞外基質降解之基質金屬蛋白酶(例如膠原蛋白酶、明膠酶)表現)、減少膠原蛋白形成並改變或損壞皮膚之細胞外基質，諸如駐留在表皮真皮接合部下方之含有非晶型彈力素的物質積聚。此分子機制之一致性暗示紫外線照射會加速人皮膚中依時序老化過程的許多關鍵觀點。

[0097] 再者，停經後的婦女中，膠原蛋白量及皮膚厚度逐漸減少，這引起乾燥或繃緊皮膚的感覺，並使皮膚細紋及皺紋顯著增加。事實上，除了起皺及失去彈性外，皮膚的老化亦與皮膚變薄(稱為萎縮)及延遲傷口癒合有

關。這些不良的老化效應因停經後婦女之雌激素水準下降而加劇。(參見 Am J Clin Dermatol 2011, 12, 297-311)。雌激素(例如 17- β -雌二醇)刺激角質化細胞增殖，導致較厚的表皮並形成膠原蛋白及其他細胞外基質組分。因此，雌激素產品可用於預防及治療因雌激素隨著停經而減少所造成之皮膚老化。雖然局部之雌激素產品及全身性雌激素替代療法已被證實可以改善停經後皮膚的一些面向，長期之雌激素治療已與顯著有害之全身作用(諸如乳癌比率及心臟毒性事件增加)相連結。因此，用於治療停經後婦女皮膚之安全且有效的非激素替代品是有需要的。

[0098] 此外，外陰陰道萎縮(亦稱為外陰陰道萎縮(vulvovaginal atrophy))為更年期女性另一種常見的後果。(參見 Adv Nurse Pract 2010, 18, 31-32, 34, 55)。外陰陰道萎縮往往表現在可能體驗到乾燥、缺乏潤滑、刺痛、灼燒、刺激、發炎、萎縮性陰道炎及疼痛的不舒服。此最終會導致性功能障礙。激素療法為現今美國食品與藥品管理局唯一核准之外陰陰道萎縮的治療法。因為醫生及女性關心激素(即，雌激素、雌激素加孕激素)治療之耐受性及安全性，用於治療外陰陰道萎縮之替代性非激素停經期療法是有需要的。

[0099] 外陰陰道萎縮最常發生在停經後，但其亦可在哺乳期間發展，可能為乳腺癌治療後果，或在女性雌激素產量下降的其他任何時間發展出。此外，最近的證據指出婦女服用口服避孕藥(其可能造成某些性激素，諸如睾

丸激素之製造減少)亦可能經驗外陰陰道萎縮。(參見 Sex Med 2012, 9, 2213-2223 ; Sex Med 2010, 7, 1585-1587)。
外陰陰道萎縮可導致被描述為外陰痛及陰道前庭痛 (vestibulodynia) 的症候群。

[0100] 外陰痛為影響外陰區之疼痛症候群且常在無明確病因或可見病理的情況下發生。其係指無法用外陰或陰道感染或皮膚疾病解釋之外陰痛。疼痛為外陰痛最明顯的症狀且特徵為可發生在外陰(包括陰唇及陰道入口)之灼痛、刺痛、刺激或尖銳疼痛。其可能為固定、間歇性或僅發生在外陰被碰觸時，但外陰痛之定義通常為疼痛持續數月至數年。外陰痛之症狀可能出現在一個地方或整個外陰區域。其可在性活動發生期間或之後、插入棉塞時或長時間施壓在外陰時(諸如坐著、騎自行車或騎馬期間)發生。某些外陰痛的病例為特發性的，其中無法測定出特別的原因。陰道前庭痛或單純之外陰前庭炎為侷限於前庭區之外陰痛。其傾向與高度局部化之“灼燒”或“切割”型疼痛有關。外陰痛之疼痛可延伸入陰蒂(稱為陰蒂痛 (clitorodynia))。陰道前庭痛為影響停經前婦女最常見之外陰痛亞型-該症候群被援引為影響約 10%至 15%之尋求婦科照護的婦女。

[0101] 再者，來自具外陰痛之婦女的組織已顯示出表皮下乙醯肝素酶之活性增加，這可能導致具外陰痛之婦女的上皮內超神經支配 (hyperinnervation)較健康婦女增加。(參見 Int J Gynecol Pathol 2008, 27, 136-141)。乙醯

肝素酶(其係從肥大細胞脫顆粒化)能夠降解前庭基質及上皮基底膜，從而允許基質增生及神經纖維之上皮內延伸。乙醯肝素酶為在細胞外基質內作用以降解硫酸乙醯肝素之酶。硫酸乙醯肝素糖胺聚醣(其為皮膚之細胞外基質組分的其他實例)為基底膜及細胞表面上之大量組分，存在於基底膜及細胞表面上之硫酸乙醯肝素糖胺聚醣係與特定之核蛋白結合，以形成蛋白聚醣，主要為基底膜蛋白聚醣(perlecan)、蛋白聚醣(glypican)及多配體蛋白聚醣(syndecan)。其參與許多作用，諸如調節細胞增殖及分化、細胞-基質黏附及組裝。在皮膚老化過程中，硫酸乙醯肝素含量亦已顯示出已被改變(減少)。這主要係由於 UV-B 照射造成其降解酶、乙醯肝素酶(例如 Hpse-1)之形成和活性增加。(參見 J Photochem Photobiol B, 2012, 106, 107-112)。乙醯肝素酶活化及隨後之硫酸乙醯肝素減少與皺紋之形成有關。(參見 Experimental Derm 2010, 19, 965-972)。

[0102] 因此，外陰痛為外陰(其係由角質化及非角質化之上皮組織組成)之病況、失調及疾病，其亦可與細胞外基質組分中之變化相關聯。

[0103] 外陰硬化性苔蘚(其為影響生殖器陰唇、會陰及肛周區域之慢性發炎性疾病)為與外陰之細胞外基質組分中之變化相關聯的另一種失調。硬化性苔蘚之組織病理學表明細胞外基質組成，尤其是蛋白聚醣中之異常。(參見 J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012, 26, 207-212)。

[0104] 外陰硬化性苔蘚在圍經期及停經後之婦女中

產生明顯之不適及心理困擾。其他與細胞外基質組分中之變化相關聯的外陰失調包括外陰扁平苔蘚(vulvar lichen planus)、糜爛性扁平苔蘚(erosive lichen planus)、外陰濕疹(vulvar eczema)、外陰慢性單純性苔蘚(vulvar lichen simplex chronicus)、外陰潰瘍、貝切特氏病(Behcet's disease)及外陰上皮內瘤樣病變(vulvar intraepithelial neoplasia)。

[0105] 最後，亦為人接受的是，情緒緊張(參見 Brain Behav Immun 2009, 23, 1089-1095)、煙草煙霧(參見 J Investig Dermatol Symp Proc 2009, 14, 53-55)、空氣污染及某些藥物(例如皮質類固醇)(參見 Clin Exp Dermatol 1991, 16, 416-419)對皮膚有不良影響並導致膠原蛋白及其他細胞外基質組分改變(例如減少形成及/或增加降解)。

刺激細胞外組分形成之化合物

[0106] 在科學文獻、已授權之專利、專利申請案或其他傳播系統(諸如來自那些化合物之供應商的技術說明書)中已報告許多刺激細胞外基質組分形成的化合物，包括胜肽類。在 Textbook of Aging(2010, Springer(以引用方式納入本文) 中由 F. Gorohhui 及 H.I. Maibach 發表之章節中揭示這類化合物之實例；尤其是胜肽類。

[0107] 由於多種原因，胜肽類被優先用來刺激細胞外基質組分形成。胜肽類不具毒性，或者較非胜肽類化合物之毒性小且不會形成胜肽類之毒性或有害的降解產物。

因此，肽類通常具有較少之副作用且可用於長期治療人體中與細胞外基質組分中之變化相關的皮膚及黏膜之病況、失調及疾病。二胜肽、三胜肽及四胜肽特別適合用於此目的，因為相對於可變成具致免疫性並引起過敏反應的較大胜肽而言，它們具有無致免疫性或較低之致免疫性的優點。此外，相較於較大之胜肽，二胜肽、三胜肽及四胜肽具有較低之分子量，這使它們較易被吸收（即，更快、更大量）及穿透皮膚、黏膜、細胞膜及/或其他生理屏障。

[0108] 此外，相對於天然萃取物，例如動物、植物或蔬菜萃取物，可取得具有界定（例如已知可能有之雜質其含量係在該胜肽產品之規格內）及可再現（例如從生產批次到生產批次）特徵之高純度（例如 95% 及更高者）胜肽。天然萃取物無法以可再現的方式取得，通常包含批次之間會有所差異的不明雜質且可能含有不適合局部施用之化合物，因為它們在易感個體中引起皮膚刺激或致敏化反應。此外，天然萃取物常常是不穩定的且會導致含有這類萃取物之組成物的顏色及/或氣味改變。這使得具有已知可刺激細胞外基質組分形成之天然萃取物的組成物不能用於局部施用。

[0109] 胜肽之作用機制並非總是已知的。刺激胞外基質組分形成可能，例如藉由作用在皮膚細胞外基質上之胜肽來達成，尤其是經由促進分子合成、防止其降解及/或作用在受體上來達成。

[0110] 例如專利申請案 WO 2007/146269 中揭示特徵

[0129] 再於另一實例中，本發明之組成物所納入之辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)的濃度足以證明其於治療外陰痛的臨床效力。

[0130] 再於另一實例中，本發明之組成物所納入之辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)的濃度足以證明其於治療硬化性苔癬的臨床效力。

[0131] 本發明之組成物所納入之辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)的濃度足以證明其於治療人體中其他與細胞外基質組分中之變化相關的皮膚及黏膜病況、失調及疾病的臨床效力，包括，但不限於治療任何人類組織的萎縮。

[0132] 例如，根據辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)在組成物中的溶解度，本發明之組成物所含有之辛醯肌肽的濃度為每單位重量含有介於 0.0001%至 10%之辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)。

[0133] 該組成物亦可含有選定之三胜肽(例如棕櫚醯-GHK)(或其一或多種衍生物)及/或選定之四胜肽(例如GEKG)(或其一或多種衍生物)。較佳地，該組成物含有重量比為約 4：1：5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 及 GEKG(或其一或多種衍生物)。然而，這些組分之間的其他合適重量比的測定方法係在熟習本技藝之人士的常規水準之內。

[0134] 如透明質酸形成之體外研究中所發現者(參見下文中之實施例 5)，當將辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)與棕櫚醯-GHK(或其一或多種衍生物)及 GEKG(或其一或多種衍生物)組合時，辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)對棕

櫚醯-GHK(或其一或多種衍生物)對 GEKG(或其一或多種衍生物)之最佳重量比為 4 份辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)：1 份棕櫚醯-GHK(或其一或多種衍生物)：5 份 GEKG(或其一或多種衍生物)(份數係指每單位重量之份數)。因此，一種較佳之組成物含有重量比為 4：1：5 之辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)、棕櫚醯-GHK(或其一或多種衍生物)及 GEKG(或其一或多種衍生物)；然而在組成物中，辛醯肌肽在用於局部施用之可接受的載體或賦形劑中的比例係介於 0.001%與 1%之間。

[0135] 重量比為 4：1：5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 及 GEKG(或其一或多種衍生物)的組合物並非本技藝中所已知者。重量比為 4：1：5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 及 GEKG(或其一或多種衍生物)的組合物可在此特定之重量比下以協同及出乎意料之方式刺激透明質酸合成。

[0136] 較佳地，亦可在這些組成物中使用一或多種適合局部施用之額外成分，包括一或多種額外物質(例如可接受之載體及/或賦形劑)。該一或多種額外成分亦可包括具有生物活性(即，生物活性劑)之額外物質。

[0137] 本發明亦提供用於改善人皮膚之狀態和外觀，以及減少皮膚老化跡象的方法，其係使用能刺激細胞外基質組分形成之根據本發明之含有辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)或辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)結合一或多種額外之選定的三-及/或四胜肽(或其一或多種衍生物)的組成物來進行。

胺基-丁醯-組織胺酸)。如本文所使用之術語“肌肽”亦包括 D,L-肌肽、D-肌肽、L-肌肽，以及彼等之鹽類。

[0146] 肌肽之性質、功能及可能之治療應用已被廣泛檢閱。(參見 P.J. Quinn 等人 (Molec Aspects Med 1992, 13, 379-444)(以引用方式納入本文))。雖然肌肽之抗老化性質先前已有描述，辛醯肌肽之性質先前從未被描述，且其性質是令人驚訝且出乎意料的。正如 A.R. Hipkiss 之評論(Int J Biochem Cell Biol 1998, 30, 863-868 ; Cell Mol Life Sci 2000, 57, 747-753 ; Experimental Gerontology 2009, 44, 237-242 (以引用方式納入本文))，天然產生之二胜肽 β -丙胺醯-L-組織胺酸(L-肌肽)被發現大量存在於長命組織中。除了其抗氧化劑及自由基清除作用外，其還具有保護功能且其延長經培養之人纖維母細胞的壽命、殺死轉化之細胞、保護細胞對抗醛及澱粉樣蛋白胜肽片段，並作為抗糖化劑。就在最近，肌肽被證明可防止培養之人纖維母細胞的端粒縮短並延長衰老加速之小鼠和果蠅的壽命。研究透露出肌肽誘導應激蛋白表現上調及一氧化氮合成上調，此二者均可刺激蛋白酶體排除改變之蛋白質。由於肌肽在嚙齒類動物中發揮抗驚厥作用，該二胜肽可能參與蛋白異天門冬胺醯群之修復。

[0147] 肌肽亦顯示出能促進皮膚傷口、胃和十二指腸潰瘍及角膜和肺部傷口癒合。(參見 Nutrition 1998, 14, 266-269 ; Molec Aspects Med 1992, 13, 379-444)。例如，其顯示出加速由博來黴素誘導及由放射照射誘導之肺

部傷口的癒合。(參見 *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007, 292, L1095-L1104; *Med Hypotheses* 2006, 66,957-959)。肌肽的這些作用已被歸因於其對淬滅自由基之親和力。在皮膚傷口中，肌肽促進肉芽化、增加拉伸強度及傷口區域中之羥基脯胺酸含量。(參見 *Surgery* 91: 56-60 (1982); *Surgery* 100: 815-21 (1986))。所觀察到之效果被歸因於從組織胺酸(肌肽的成分之一)合成組織胺及由 β -丙胺醯(肌肽之另一成分)刺激膠原蛋白合成。

[0148] 其他對肌肽在手術傷口之創傷癒合中之作用的研究顯示出肌肽增進生物合成糖胺聚醣。(參見 *Surgery* 91: 56-60 (1982); *Cell Mol Biol Inc Cyto Enzymol* 23: 267-73 (1978); *Cell Mol Biol* 29: 1-9 (1983))。Nagai 等人(*Surgery* 100: 815-821 (1986))說明肌肽在傷口癒合中之作用機制，因為 β -丙胺酸誘導膠原蛋白合成與組織胺形成，從而促進肉芽化並導致傷口組織更快癒合。

[0149] 在糖尿病動物模型中進行之糖尿病傷口癒合的新近研究(參見 *Amino Acids* 2012, 43: 127-134)中觀察到每天注射及局部施用肌肽可顯著增進細胞外基質組分膠原蛋白 I 和平滑肌肌動蛋白，以及某些生長因子之表現。肌肽治療造成傷口區中之 IGF1 表現顯著增加，這表明藉由肌肽直接或間接調節 IGF1 之表現能夠改善傷口癒合。類似地，來自經肌肽處理過之傷口組織中 TGF- β (在傷口癒合之不同階段中其於皮膚創傷中的作用已被充分研究)明顯過度表現。

被醯化以形成辛醯基的肌肽衍生物。如本文所使用之術語“辛醯肌肽”包括辛醯 D,L-肌肽、辛醯 D-肌肽、辛醯 L-肌肽；以及彼等之鹽類。術語辛醯肌肽及 N-辛醯肌肽為同義詞，其在本文中可互換使用。辛醯肌肽可經由在適當條件下將肌肽與辛酸(octanoic acid)(辛酸(caprylic acid))反應來製備。(見下述之實施例 1)。

[0158] 辛醯肌肽為肌肽之 N-醯化衍生物的實例。肌肽之 N-醯化衍生物可在胜肽合成技藝中已知的適當條件下將肌肽之游離胺基團(N-端胺基團)與醯化劑反應後取得。該醯化劑可使用本技藝中已知之一般技術(諸如描述於，例如 "Amide bond formation and peptide coupling" (Tetrahedron 61(46), 10827-10852, 2005) 中者)活化。活化之醯化劑的實例包括，但不限於醯基氯、醯基溴、醯基氟、對稱酸酐、混合酸酐、使用常見之碳化二亞胺活化之羧酸，諸如，但不限於二異丙基碳化二亞胺(DIPCDI)、N,N'-二環己基碳化二亞胺(DCC)、1-乙基-3-(3'-二甲胺基-丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC)。其他非限制性實例包括使用上述之碳化二亞胺及添加劑的羧酸，包括，但不限於N-羥基琥珀醯亞胺(HOSu)、N-羥基苯並三唑(HOBt)、1-羥基-7-氮雜苯並三唑、6-氯-N-羥基苯並三唑 (HOAt)、3-羥基-3,4-二氫-4-合氧基-1,2,3-苯並三吡(DhbtOH)或對硝基苯酚(PNP)。其他實例包括，但不限於以脲鎗鹽或磷鎗鹽活化之羧酸，諸如，但不限於 O-苯並三唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽(HBTU)、O-(苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四

甲基脲四氟硼酸鹽(TBTU)、2-(6-氯-1H-苯並三唑-1,1,3,3-四甲基銨六氟磷酸鹽(HCTU)、2-(6-氯-1H-苯並三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基銨四氟硼酸鹽(TCTU)、2-(1H-7-氮雜苯並三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸鹽(HATU)、2-(3,4-二氫-4-合氧基-1,2,3-苯並三吡啶-3-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽(HDBTU)、2-琥珀醯亞胺-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸鹽(HSTU)、N,N,N',N'-四甲基-O-(琥珀醯亞胺基)脲四氟硼酸鹽(TSTU)、2-(內-5-降冰片烯-2,3-二羧醯亞胺)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸鹽(HNTU)、1-苯並三唑氧基三(二甲胺基)磷六氟磷酸鹽(BOP)或苯並三唑-1-基氧基三吡咯啉基磷六氟磷酸鹽(PYBOP)。

[0159] 其他活化之醯化劑包括，但不限於 N-羥基琥珀醯亞胺之酯類(NHS 酯)、對硝基苯酚(PNP 酯)、N-羥基-5-降冰片烯-2,3-二羧醯亞胺(HONB-酯)、N-五氟苯酚酯(PFP-酯)、2,4-二硝基苯酯、4-硝基苯酯、3-羥基-3,4-二氫-4-合氧基-1,2,3-苯並三吡啶(HODhbt)、羰基二咪唑(CDI)或 N-乙基-5-苯基異噁唑-3'-磺酸酯(NEPIS)，較佳為 N-羥基琥珀醯亞胺酯、對硝基苯酚或 HOBt 酯或其衍生物，其係使用，例如 Organic Synthesis on solid Phase (Florencio Zaragoza Dorwald, Wiley-VCH Verlag GmbH, D-69469 Weinheim, 2000)、Novabiochem Catalog (Merck Biosciences 2006/2007) 及 Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis (由 W. C. Chan 及 P. D. White 編輯, Oxford University Press, 2000, ISBN 0-19-963724-5) 中所描述之

PEG、PPG)。抗壞血酸亦為用於酯化肌肽之合適試劑(因為其具有至少一個游離羥基團)。

[0167] 本技藝中已知之任何用於取得肌肽之酯類的方法亦可用於取得其他胜肽(包括，但不限於胜肽 GEKG、N-醯基-GEKG 及/或 N-棕櫚醯-GHK)之酯類(包括酯化該胜肽除了游離酸 C-端外之游離羧基)。

[0168] 例如肌肽、辛醯肌肽、N-棕櫚醯-GHK 之聚乙二醇化。

[0169] GEKG 及/或 N-醯基-GEKG 為用於延長那些胜肽之半衰期、增加穩定性並提供那些胜肽較高之水溶解度的一種較佳酯化方法。

胜肽類

[0170] 根據本發明，術語“胜肽”為其結構中包含具有至少兩個胺基酸之不間斷序列的化合物。本文所使用之術語“二-胜肽”或“二胜肽”係指其結構中包含具有兩個胺基酸之不間斷序列的化合物。本文所使用之術語“三-胜肽”或“三胜肽”係指其結構中包含具有 3 個胺基酸之不間斷序列的化合物。本文所使用之術語“四-胜肽”或“四胜肽”係指其結構中包含具有 4 個胺基酸之不間斷序列的化合物。這些胺基酸在本文中係使用傳統之單字母，慣例上從左(N-端)至右(C-端)表示。在此命名法中，G 為甘胺酸，H 為組織胺酸，K 為賴胺酸且 E 為麩胺酸。

[0171] 本文所使用之術語“胺基酸”包括且包含所有

天然存在之胺基酸，無論是 D-或 L-構型(若為光學活性的)及已知之非天然、合成及經改質之胺基酸，諸如高半胱胺酸、鳥胺酸、正白胺酸及對-纈胺酸。非天然胺基酸之列表可在 D. C. Roberts 及 F. Vellaccio 所著之 *The Peptides*，第 5 冊(1983)，Academic Press，第 VI 章(其以引用方式被併入本文)中找到。本發明之胜肽中的胺基酸可以其天然之 L-構型、非天然之 D-構型或外消旋混合物之形式存在。

[0172] 如本文所使用之術語“胜肽”亦應指該胜肽之鹽、去保護形式、醯化形式、該胜肽之脫醯化形式、上述胜肽之對映異構體、非對映異構體、外消旋體、前藥及水合物。當一或多個胺基酸之立體化學或手性中心被改變時可取得該胜肽之非對映異構體。該對映異構體在所有手性中心具有相反的立體化學。

[0173] 術語“前藥”係指能在生理條件下產生或釋出上述胜肽之任何先質化合物。這類前藥為，例如選擇性地裂解以形成本發明之胜肽的較大胜肽。進一步之前藥為經保護之胺基酸，其在羧酸及/或胺基團處具有特殊保護之基團。合適之胺基保護基團為苄氧羰基、第三丁氧羰基(BOC)、甲醯基及乙醯基或醯基團。用於羧酸基團之合適的保護基為酯類，諸如苄酯或第三丁酯。

[0174] 胜肽係經由將一個胺基酸之羧基或 C-端與另一胺基酸之胺基或 N-端耦合來合成。由於可能發生意外反應，保護基團通常是必要的。化學胜肽合成開始於胜肽

之 C-端並結束於 N-端。胜肽可藉由固相胜肽合成法、液相胜肽合成法或藉由片段縮合法合成。原則上，看似簡單之胜肽鍵形成可使用有機化學中所有可用於合成羧酸鹽胺之程序來完成。然而，由於天然及非天然胺基酸中存有各種官能基，尤其是對於完全保留手性完整性的要求，將胺基酸和胜肽在溫和條件下耦合是具有挑戰性的。過量偶聯試劑在特定應用(例如固相胜肽合成法或片段縮合法)中之合宜性已被研發出來。所有耦合方法具有共通之反應原理：活化第一胺基酸之羧基團後，第二胺基酸可經由親核攻擊其胺基團來形成胜肽鍵。為了防止胜肽鍵之形成不受控制，該第一胺基酸之胺基團及所有官能側鏈基團需要被可逆地阻斷。重複地去阻斷、活化及耦合將該胜肽建造成其所需之最終序列。

[0175] 在固相(例如樹脂)上合成胜肽的一般過程係從將第一胺基酸的 C-端殘基連接至樹脂開始。為了防止胺基酸聚合，以臨時保護基保護 α -胺基團及該反應性側鏈。一旦該胺基酸連接至樹脂，將該樹脂過濾並洗滌以除去副產物及過量試劑。接著，在去保護過程中除去 N- α 保護基，再次洗滌樹脂以除去副產物及過量試劑。然後，將下一個胺基酸耦合至該已連接之胺基酸。之後進行另一洗滌步驟，這使樹脂-胜肽準備好進行下一個耦合循環。重複該循環直至完成該胜肽序列。然後，通常，去除所有的保護基並洗滌該胜肽樹脂，將該胜肽從樹脂裂解出來。

[0176] 本發明進一步針對用於製造所揭示之胜肽的

方法。這些胜肽可使用熟習本技藝之人士已知之任何方法製造，諸如那些揭示於下列文獻中者：Merrifield, R. B., Solid Phase Peptide Synthesis I., J. AM. CHEM. SOC. 85:2149-2154 (1963) ; Carpino, L. A. 等等，[(9-Fluorenylmethyl)Oxy] Carbonyl (Fmoc) Amino Acid Chlorides: Synthesis, Characterization, And Application To The Rapid Synthesis Of Short Peptides, J. ORG. CHEM. 37:51:3732-3734; Merrifield, R. B.等等，Instrument For Automated Synthesis Of Peptides, ANAL. CHEM. 38:1905-1914 (1966) ; 或 Kent, S. B. H. 等等，High Yield Chemical Synthesis Of Biologically Active Peptides On An Automated Peptide Synthesizer Of Novel Design, IN: PEPTIDES 1984 (Ragnarsson U.編輯) Almqvist and Wiksell Int., 斯德哥爾摩(瑞典)，185-188 頁，其全部內容以引用方式併入本文中。較佳地，該胜肽係藉由固相合成法製造。然而，亦可使用標準的溶液相方法製造這些胜肽。

[0177] 較佳地，該胜肽為其三氟醋酸鹽(TCA)及/或醋酸鹽的形式。然而，這些胜肽可為任何其他鹽型，包括，但不限於：己二酸鹽、抗壞血酸鹽、藻酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、溴化物、碳酸鹽、檸檬酸鹽、氯化物、二丁基磷酸鹽、檸檬酸二氫鹽、二辛基磷酸鹽、雙十六烷基磷酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、麩胺酸鹽、碳酸氫鹽、酒石酸氫鹽、鹽酸鹽、檸檬酸氫鹽、碘化物、乳酸鹽、脂酮酸、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、棕櫚

酸鹽(雙羥萘酸鹽)、棕櫚酸鹽、磷酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、鞣酸鹽、油酸鹽、辛基磷酸鹽；磷酸鹽或羧酸鹽族之任何其他鹽類；及/或彼等之任何組合。在某些條件下，可從無機鹼衍生出其他鹽類，包括（僅用於舉例）鈉、鉀、鋰、銨、鈣及鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽類包括，但不限於一級、二級及三級胺之鹽類。

[0178] 本文所使用之術語“胜肽”包括蛋白質。

皮膚老化

[0179] “皮膚老化之跡象”包括，但不限於所有外露之視覺和觸覺上可感知的表現，以及任何其他由於皮膚老化之宏觀或微觀影響。這類跡象可能由內在因子(顯示為按時序老化之皮膚)及外在因子(顯示為環境性皮膚損害，包括，但不限於光老化之皮膚)誘發或引起。這些跡象可能來自包括，但不限於以下過程：發展出紋理不連續性，諸如皺紋及粗深皺紋、細紋或皮膚紋、裂縫、腫塊、毛孔粗大(例如與附屬結構、諸如汗腺、皮脂腺或毛囊相關者)、或不平整或粗糙、皮膚失去彈性(功能性皮膚彈力素損失及/或失活)、鬆垂(包括眼部周圍及下頷浮腫)、失去皮膚緊緻度、失去皮膚緊密度、皮膚失去從變形彈回的能力、變色(包括黑眼圈)、污點、萎黃、皮膚色素沉著過度區域(諸如老人斑及雀斑)、角化病、異常分化、角化過度、彈性組織變性、膠原蛋白分解及角質層、真皮、表

皮、皮膚脈管系統(例如毛細管擴張或蜘蛛網血管)和下方組織(尤其是那些接近皮膚者)之其他組織學變化。

[0180] 如本文所使用之預防性地調節皮膚狀況包括延遲、最小化及/或預防皮膚之可見及/或觸覺不連續性(例如可藉由目視檢測或感覺到之皮膚中的紋理不規則性)，包括皮膚之老化跡象。如本文所使用之治療性地調節皮膚狀況包括舒緩，例如減少、最小化及/或抹去皮膚中之不連續性，包括皮膚老化之跡象。本發明之某些組成物可用於預防性及/或治療性地調節皮膚狀況。

[0181] 本發明之某些組成物可用於改善皮膚外觀及/或感覺。例如，本發明之某些較佳組成物可在將該組成物施用在皮膚上後經由提供立即之視覺上改善皮膚外觀來調節皮膚狀況之外觀。一般而言，進一步含有顆粒物質之本發明組成物於提供立即之視覺改善上將是最有用的。

證明臨床效力

[0182] 預防、改善及/或治療皮膚老化之跡象、保護及/或改善皮膚狀況，以及預防及/或治療皮膚缺陷為功能性特點，這些特點可使用化妝品或皮膚回春治療中之專家所已知的許多技術可視化、分析、測量及量化。細紋、皺紋、皮膚皺褶減少及皮膚粗糙減少可使用條紋投影法(FOITS = 快速光學體內成像系統；Dermatop™ 或 Primos™ 系統)，不接觸個人直接進行量化，或藉由稱為“投影”技術或 FOITS 系統，或藉由 Canfield VISIATM 裝

置來分析皮膚區域之矽複製品。臉部體積及形狀中之變化可使用條紋投影，採用無觸點浮雕獲取系統進行量化。皮膚屏障之改變可使用 Tewameter™、Vapometer™、Dermalab™ 及/或 Aquaflux™ 裝置，經由測量經皮水分損失(TEWL)來量化。皮膚之緊緻度及/或彈性及/或色調之損失及皮膚疲勞可使用 Cutometer™、Reviscometer™、Aeroflexmeter™、Dynaskin™、Ballistometer™、Twistometer™ 及/或 Dermalab™ 裝置進行量化。膚色暗沉、不均、色素改變(色素沉著過少及過度)、局部發紅、膚色淨度及亮度損失、色素沉著斑、紅斑痤瘡、黑眼圈係直接使用 Mexameter™、Chromameter™、Colormeter™、Canfield VISIATM、Canfield VISIA-CRTM、SIAScope™、Goniolux™ 或共聚焦雷射顯微鏡裝置，及/或經由在照片上進行特定顏色分析(可藉由正交偏振光及平行光拍攝技術完成)來測量。臉部毛孔之數量和大小可藉由上述之矽複製品技術，或藉由在照片上之特定分析(可經由使用視頻顯微鏡或宏觀攝影系統完成)進行量化。皮膚、表皮、真皮或皮下組織萎縮及變薄(例如在研究瘦身劑的情況中)可經由測量 TEWL(例如在研究表皮的情況中)或藉由超聲回波描記裝置及/或共聚焦雷射顯微鏡裝置來測量。皮膚纖維之密度可先藉由超音波，然後再藉由圖像分析定量。橘皮組織係直接使用條紋投影(FOITS)，採用無觸點浮雕獲取系統進行量化或經由使用超聲回波描記裝置間接測量真皮皮下接合部之長度來進行

量化。妊娠紋可直接使用條紋投影(FOITS)，採用無觸點浮雕獲取系統或經由矽複製品技術進行量化。皮膚柔軟度係以皮膚摩擦力測試儀(frictiometer)裝置藉由摩擦研究技術直接測量或藉由矽複製品技術間接測量。膠原蛋白、細胞外基質組分及/或結締組織纖維中之變化可藉由組織學、共聚焦雷射顯微鏡、紫外線光譜學、SIA 光譜及/或藉由多光子光譜學量化。所有眼睛可見的改變(包括，但不限於細紋、皺紋、皺褶、膚質、鬆垂、彈性損失、膚色、色調、色素沈著、發紅)可直接量化或由受過訓練之評定人員或非由受過訓練之評定人員在照片上，藉由或不藉由視覺評分系統(例如使用4分嚴重程度量表)量化。

化妝品組成物及藥物

[0183] 本文中關於可用於美容目的或衛生目的或作為遞送一或多種化妝及/或藥學物質、產品及/或成分的基質之調合物方面，術語“化妝品組成物”及“化妝品”可互換使用。

[0184] 本文中所使用之術語“醫藥組成物”及“藥物”係指可用於醫療目的或作為遞送一或多種化妝及/或藥學物質、產品及/或成分的基質之調合物。

[0185] 本文所描述之任何調合物、組成物、藥物及/或產品可能同時用於二或多個這些目的。

[0186] 較佳地，本文所描述之組成物適合用於“局部施用”(即，在皮膚表面上方、在黏膜表面上方)。如本文所

使用之局部施用包括，但不限於皮膚；眼；黏膜；頰；陰道；外陰投予；投予在皮膚、瘢痕、瘢痕疙瘩、頭皮、眼、口、鼻、外陰、陰道、直腸；及/或投予入傷口、潰瘍及肉芽組織中。

[0187] 該組成物可適合用於投予至頭髮及投予在手指或腳趾指甲上。或者，該組成物可適合用於皮下投予。

化妝品

[0188] 如本文所使用之“化妝品”包括，但不限於個人護理產品、護膚產品、護膚霜、護膚凝膠、護膚軟膏、護膚塗劑、抗老化產品、皮膚回春產品、皮膚調理劑、保濕劑、女性產品、衛生產品、皮膚貼片、皮膚面膜、擦拭巾、口紅、睫毛膏、胭脂、粉底、腮紅、眼線筆、唇線筆、唇蜜、護唇膏、臉部或身體粉、遮光劑、防曬霜、指甲油、慕絲、噴霧、定型膠、指甲保養劑、沐浴凝膠、洗髮精、潤絲精、潤絲膏、定型液、染髮劑及著色產品、肥皂、身體磨砂膏、去角質劑、收斂劑、脫毛劑及燙髮液、去頭皮屑調合物、防汗及止汗組成物、刮鬍、刮鬍前及刮鬍後產品、免洗型調理劑、除臭劑、冷霜、除臭劑、清潔劑、漂洗劑、外陰產品、陰道產品、等；無論是否為乳霜、塗劑、凝膠、軟膏、粗乳劑、微乳劑、奈米乳劑、精華液、香脂、膠狀體、溶液、液體、懸浮液、分散液、壓塊、固體、粉末、鉛筆、噴灑上之調合物、刷上之調合物、貼片、離子電滲貼片、微量射出貼片、微針貼片、皮

膚輸送增強系統、繃帶、紙巾、擦拭布、面膜、氣霧劑、糊劑、皂條、美容裝置及/或任何其他熟習本技藝之人士所熟知的形式。

藥物

[0189] 本文所使用之“藥物”包括但不限於藥學製劑、用於皮膚病學目的(包括局部及透皮施用藥學成分之載體)。這些可為乳霜、塗劑、凝膠、軟膏、粗乳劑、微乳劑、奈米乳劑、精華液、香脂、膠狀體、溶液、液體、懸浮液、分散液、壓塊、固體、粉末、鉛筆、噴灑上之調合物、刷上之調合物、貼片、離子電滲貼片、微量射出貼片、微針貼片、皮膚輸送增強系統、繃帶、紙巾、擦拭布、面膜、氣霧劑、糊劑、皂條、醫療裝置及/或任何其他熟習本技藝之人士所熟知的形式。

局部施用之適合性

[0190] 如本文所使用之術語“可接受之用於局部施用的物質”意指該包含“可接受之用於局部施用的物質”之根據本發明的組成物適合用於與人體皮膚及/或黏膜接觸；其中該皮膚或黏膜可為健康的、新生的、年輕的、年老的、老化的、視覺上看來與正常不同的、受損的、光損傷的、曬傷的、皺的、病理性的、患病的、受傷的、萎縮的、受刺激的、缺乏抵抗力的、以化妝品處理的、以藥學產品治療的、以美容程序處理的、以皮膚病學程序治療

的、以藥學或醫療裝置治療的、經手術治療的等等且在重複局部施用美容、皮膚護理、女性或類似用途後對皮膚或黏膜無明顯（消費者無法接受的）之局部不耐性（即，腐蝕性、刺激性、過敏）等等；或者在重複局部施用醫藥用途之組成物後對皮膚或黏膜刺激具有最低且可以接受（消費者可接受的）之局部不耐性（即，腐蝕性、刺激性、過敏）等等。

[0191] 人體中之局部耐受性(例如皮膚刺激及過敏；亦稱為接觸性皮膚炎及過敏)可經由在人體背部進行急性(1天)及重複性(4至21天)貼片試驗來測定，及/或在依指示使用該組成物(例如局部用於臉部、外陰、陰道、黏膜表面及/或其他身體表面區域；或用於傷口癒合)之使用試驗期間測定。在藥物治療之情況中，安全性研究通常亦包括動物研究。

[0192] 此外，可接受之用於局部施用的物質意指該包含“可接受之用於局部施用的物質”之根據本發明的組成物在根據產品之建議貯存條件下的產品貨架期間，在最後之包裝(例如瓶子、管子、泵、罐、真空容器、噴霧劑、貼片等等)中無明顯之理化不穩定性(例如顏色、氣味、黏度、pH值及/或外觀中之明顯變化)。明顯之理化不穩定性意指組成物從製備到填入最終包裝的這段時間內顏色、氣味、黏度、pH值或外觀改變（增加、減少）超過10%。

[0193] 本發明之任何組成物亦可提供良好之美學且

為美容上高雅的。

[0194] 可接受之用於局部施用或投予的物質可包括本技藝中已知之合適的賦形劑及/或載體。

額外物質

[0195] 較佳地，本文所描述之組成物包含辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)，其可選擇地與至少一種適合用於局部施用及/或皮下施用之額外物質組合。額外物質可為惰性的(例如載體及/或賦形劑)或可具有生物活性(即，生物活性劑及/或活性藥物成分)。較佳地，本發明之組成物亦可包含額外之生物活性劑，包括，但不限於除了根據本發明之辛醯肌肽、N-棕櫚醯-GHK 及 GEKG(或其一或多種衍生物)以外之胜肽。

[0196] 本文中，術語“物質”、“成分”、“作用劑”等等可互換使用。

[0197] 本發明之組成物可包含一或多種、不同的、傳統或非傳統之將對該組成物之目標提供一些利益的物質。更具體地說，根據本發明之辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)與選定之額外成分的組合物可產生較單獨使用辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)增強之效力。該增強之效力可為加成性(單獨之個別作用劑效力的總和)，或者其可為協同性(較單獨之個別作用劑的效力總和大)。當然，包含額外成分之決定及特定成分之選擇係取決於該組成物和產品調合物之特定用途且係在本技藝之技術的常規水準內。

[0198] 在特殊實例中，本發明之組成物可含有範圍廣泛之額外成分。2012 年國際化妝品成分字典和手冊 (2012 International Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook) 第 14 版及化妝品平台參考資料-化妝品成分字典 (由 Cosmetics & Toiletries 出版) 中描述可用於本發明中之常用於皮膚護理、個人護理、女性護理及皮膚病學和製藥業的各種各樣非限制性化妝及藥學成分。額外之實例可在由美國藥典 (USP)、國家處方集 (NF) 提供的書籍及其他本技藝中已知之化妝和藥學成分的參考文獻中找到。這些參考文獻的全部內容各以引用方式被納入本文。此信息在加入新的成分時定期更新。

[0199] 這類成分之示例性功能類別有，但不限於，例如研磨劑、吸收劑粉末、吸收基質、酸化劑、活化劑、黏附促進劑、細胞分化調節劑、細胞增殖調節劑、刺激真皮或表皮大分子合成的作用劑、防止真皮或表皮大分子降解之作用劑、作用於微循環之作用劑、作用於皮膚屏障之作用劑、作用於細胞能量代謝之作用劑、增加皮膚殘留性之作用劑、抗微生物多價螯合劑、鎮痛劑、麻醉劑、制酸劑、抗痤瘡劑、抗老化劑、抗皺劑、抗萎縮劑、抗雄激素劑、抗細菌劑、抗癍痕劑、抗皮脂溢劑、抗皸裂劑、抗橘皮組織劑、抗妊娠紋劑、抗頭皮屑劑、消泡劑、抗真菌劑、抗組織胺劑、抗炎劑、抗刺激劑、抗微生物劑、防蟻劑、抗生素、抗病毒劑、抗氧化劑、抗糖化劑、抗腫瘤劑、抗癌劑、抗皮膚癌劑、抗濕疹劑、抗牛皮癬劑、防污

劑、止汗劑、抗癢疹劑、抗癢劑、殺菌劑、抗靜電劑、收斂劑、 α 腎上素能受體激動劑、屏障劑、結合劑、生物黏合劑、植物劑、植物萃取物、生物添加劑、緩衝劑、膨脹劑、鈣螯合劑、平靜劑、載體劑、化學添加劑、細胞裂解物、細胞培養基、細胞條件培養基、螯合劑、循環刺激劑、清潔劑、膠原蛋白刺激劑、輔助乳化劑、著色劑、調理劑、控釋劑、冷卻劑、共溶劑、耦合劑、固化劑、變性劑、除臭劑、脫毛劑、脫皮劑、順髮劑、清潔劑、消毒劑、分散劑、染料穩定劑、皮膚病學上可接受之載體、彈力素刺激劑、細胞外基質刺激劑、潤膚劑、乳化劑、乳劑穩定劑、酶、酶抑制劑、酶誘導劑、輔酶、輔因子、精油、去角質劑、溶脂劑、纖維、成膜劑、固定劑、香精、泡沫促進劑、泡沫穩定劑、發泡劑、香料、自由基清除劑、殺真菌劑、膠凝劑、光澤劑、毛髮褪色劑、毛髮生長促進劑、毛髮著色劑、頭髮調理劑、頭髮定型聚合物、激素、激素樣劑、濕潤劑、疏水劑、水溶增溶劑中間劑、透明質酸刺激劑、角質溶解劑、起泡劑、解脂劑、潤滑劑、化妝劑、水分阻隔劑、保濕劑、黏膜黏附劑、肌肉鬆弛劑、天然保濕因子、中和劑、氣味掩蔽劑、油、油吸附劑、軟膏基底、遮光劑、有機聚矽氧、氧化劑、氧載體、珠光劑、香料、香料溶劑、香料穩定劑、過氧化物穩定劑、製藥藥物、光敏劑、色素、著色劑、珠光助劑、植物萃取物、植物衍生物、植物組織萃取物、植物根萃取物、植物籽萃取物、植物油、增塑劑、拋光劑、聚合物、聚合

物成膜劑、粉末、防腐劑、推進劑、胜肽作用劑、蛋白質作用劑、還原劑、重新加脂劑、再生劑、樹脂、紅斑痤瘡抑制劑、瘢痕預防劑、頭皮劑、刷洗劑、皮脂抑制劑、螯合劑、性激素、性刺激劑、聚矽氧劑、聚矽氧替代劑、皮膚屏障劑、皮膚屏障修復劑、皮膚舒緩劑、皮膚淨透劑、皮膚清潔劑、皮膚調理劑、皮膚去角質劑、脫皮劑、皮膚癒合劑、皮膚脂質、皮膚煥白劑、皮膚漂白劑、皮膚保護劑、皮膚淨化劑、皮膚平滑劑、皮膚鎮定劑、皮膚舒緩劑、皮膚知覺劑、皮膚治療劑、皮膚滲透增強劑、皮膚滲透遲緩劑、黏膜滲透增強劑、增溶劑、溶劑、懸浮劑、防曬因子加強劑、舒緩劑、塗佈劑、穩定劑、興奮劑、瘦身劑、免曬美黑劑、遮光劑、UVA 遮光劑、UVB 遮光劑、寬帶遮光劑、超加脂劑、表面活性劑、兩性表面活性劑、陰離子性表面活性劑、陽離子性表面活性劑、非離子性表面活性劑、聚矽氧表面活性劑、懸浮劑、甜味劑、美黑加速劑、增稠劑、觸變劑、緊緻劑、化妝水、健膚劑、局部遞送系統、血管收縮劑、外陰舒緩劑、陰道舒緩劑、植物油、揮發劑、黏度穩定劑、維生素、疫苗、防水劑、水溶性劑、防水劑、蠟、潤濕劑、美白劑、傷口癒合劑及/或類似物。

[0200] 較佳地，該額外成分應適合用於與人角質組織(頭髮、指甲、皮膚、嘴唇、外部外陰(陰阜、大陰唇、小陰唇))及/或非角質組織(陰道、陰道口、內部外陰(外陰前庭、陰蒂)、嘴巴、肛門等等)接觸，而無過度的全身

毒性局部不耐性及化學不穩定性。

[0201] 在大多數情況下，該額外物質將包括單獨或再與其他額外(例如惰性及/或生物活性的)成分組合之美容、皮膚病學及/或藥學上可接受的載體。該額外成分之總量可在該組成物之約 90%至約 99.9999%的範圍內，較佳為約 95%至約 99.999%，更佳為約 99%至約 99.999%。簡言之，其為該組成物之平衡量。若使用載體(無論是單獨地，例如水，或複合之共溶劑)，其可構成該組成物之全部平衡量。

[0202] 本文提供用於上列某些功能類別之額外成分的非限制性實例。額外成分之另外的實例可在國際化妝品成分字典和手冊、化妝品平台參考資料-化妝品成分字典、由美國藥典(USP)、國家處方集(NF)提供的書籍及其他本技藝中已知(且常用)之化妝品和藥物成分的參考文獻中找到。

[0203] 為了適合根據本發明使用，該額外成分及載體/賦形劑必須進一步與辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)、與棕櫚醯-GHK(或其一或多種衍生物)及/或與 GEKG(SEQ ID NO: 1)(或其一或多種衍生物)化學相容。本文中，“化學相容”意指該額外成分不會導致明顯之化學降解(例如水解、氧化)。例如，明顯之化學降解將包括在建議之產品貯存條件下的產品貨架期間(例如有效日期所提供者)內降解 10%以上。

胜肽類

[0204] 本發明之組成物可含有額外之胜肽。合適之胜肽可包括，但不限於二-、三-、四-、五-、六胜肽和其他寡-至多肽，以及彼等之衍生物。

[0205] 例如，當包含在本發明之組成物中時，較佳地，該額外胜肽之用量係在組成物重量之約 0.000001%至約 10%的範圍內，更佳為約 0.000001%至約 1%，再更佳為約 0.00001%至約 0.1%。用於該組成物中之胜肽的確切含量(%)將取決於所使用之特定胜肽，因為這類作用劑之效力差異很大。

[0206] 適合用於本發明之二胜肽包括，但不限於肌肽(β -Ala-His)、Tyr-Arg、Val-Trp (參見 WO 0164178)、Asn-Phe、Asp-Phe。適合用於本發明之三胜肽包括，但不限於 Arg-Lys-Arg、His-Gly-Gly、Gly-His-Lys、Gly-Gly-His、Gly-His-Gly、Lys-Phe-Lys。適合用於本發明之四胜肽包括，但不限於胜肽 E、Arg-Ser-Arg-Lys (SEQ ID NO: 10)、Gly-Gln-Pro-Arg (SEQ ID NO: 9)。合適之五胜肽包括，但不限於 Lys-Thr-Thr-Lys-Ser (SEQ ID NO: 11)。合適之六胜肽包括，但不限於 Val-Gly-Val-Ala-Pro-Gly (SEQ ID NO: 12) 以及諸如 FR 2854897 和 US 2004/0120918 中所揭示者。

[0207] 適合用於本發明之其他胜肽包括，但不限於胜肽之親脂性衍生物，較佳為辛醯、癸醯、月桂醯、肉荳蔻醯及棕櫚醯衍生物，以及上述者之金屬絡合物 (例如三胜肽 His-Gly-Gly 之銅絡合物)。較佳之二胜肽衍生物包

括 N-棕櫚醯- β -Ala-His、N-乙醯基- β -Ala-His、N-乙醯-Tyr-Arg-十六烷基酯(WO 9807744，美國專利案第 6,372,717 號)。較佳之三胜肽衍生物包括 His-Gly-Gly 之酮衍生物、N-反油酸醯(Elaidoyl)-Lys-Phe-Lys 及其保留性取代之類似物、N-乙醯基-Arg-Lys-Arg-NH₂、N-Biot-Gly-His-Lys(WO0058347)及其衍生物。適合用於本發明之四胜肽衍生物包括，但不限於 N-棕櫚醯-Gly-Gln-Pro-Arg，適合用於本發明之五胜肽衍生物包括，但不限於 N-棕櫚醯-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser (WO 0015188 及美國專利案第 6,620,419 號)、N-棕櫚醯-Tyr-Gly-Gly-Phe-X，其中 X 為 Met 或 Leu(SEQ ID NO: 13)或彼等之混合物。適合用於本發明之六胜肽衍生物包括，但不限於 N-棕櫚醯-Val-Gly-Val-Ala-Pro-Gly 及其衍生物。

[0208] 胜肽可從市售之美容及藥學胜肽、胜肽混合物或彼等之衍生物的任何供應商取得；包括，但不限於 Atrium、Unipex、Lucas Meyer 化妝品、Biotechnologies、Sederma、Croda、Grant 工業公司、Pentapharm、DSM、Evonik、Lipotec、Symrise、BASF、ISP、Helix BioMedix、Oriflame、Seppic、Solabia、Procyte、EMD 化學、Corium 胜肽等等；或者可經由委託合成直接取得。當使用市售之美容及藥學胜肽時，較佳之組成物通常含有在胜肽供應商所建議之濃度範圍內的額外胜肽。

[0209] 合適胜肽之另外的實例亦可在 Textbook of Aging (2010, Springer)、Clinics in Dermatology 2009,

27,485-495 中 F. Gorohhui 和 H.I. Maibach 所著之章節，或其他許多關於用於美容或醫療用途之胜肽的科學文章、通訊、專利申請案、經獲准之專利(以引用方式納入本文)中找到。

抗壞血酸化物及其他維生素

[0210] 本發明之組成物可含有一或多種維生素，諸如抗壞血酸化物(例如維生素 C、維生素 C 衍生物、抗壞血酸、抗壞血酸葡萄糖苷、抗壞血酸棕櫚酸酯、抗壞血酸磷酸鎂、抗壞血酸磷酸酯鈉、四己基癸醇抗壞血酸酯、抗壞血酸 3-胺丙基磷酸酯)、維生素 B、維生素 B 衍生物、維生素 B1 至維生素 B12 及彼等之衍生物、維生素 K、維生素 K 衍生物、維生素 H、維生素 D、維生素 D3、維生素 D 衍生物、維生素 E、維生素 E 衍生物及彼等之維生素原，諸如泛醇及彼等之混合物。維生素化合物可以實質上純化物質，或以經由合適之物理及/或化學分離從天然(例如植物)來源取得之萃取物形式被包含在組成物中。於一實例中，當維生素化合物存在於本發明之組成物中，該組成物含有為組成物重量之約 0.0001%至約 25%，更佳為約 0.001%至約 10%，再更佳為約 0.01%至約 5%，甚至更佳為約 0.1%至約 1%的維生素化合物。欲用於該組成物中之抗壞血酸化物及其他維生素的確切含量(%)將取決於所使用之特定抗壞血酸化物及維生素，因為這類作用劑之效力的差異很大。

遮光活性物質

[0211] 本發明之組成物可選擇性地含有遮光活性物質。如本文所使用之“遮光活性物質”包括遮光劑及物理防曬隔離劑。合適之遮光活性物質可為有機或無機的。傳統之有機或無機遮光活性物質中有多種適合用於本發明。於一實例中，該組成物含有為組成物重量之約 0.1% 至約 25%，更典型為約 0.5% 至約 10% 之遮光活性物質。確切量將根據所選擇之遮光劑及所需之防曬係數 (SPF) 而有所不同。該更佳之有機紫外線屏蔽劑係選自下列化合物：水楊酸乙基己酯、丁基甲氧基二苯甲醯甲烷、乙基己基甲氧基肉桂酸酯、奧克立林 (octocrylene)、苯基苯並咪唑磺酸、對苯二亞甲基二樟腦磺酸、二苯甲酮-3、二苯甲酮-4、二苯甲酮 5,4-甲基亞苳基樟腦、苯並咪唑酸酯、茴香三嗪、乙基己基三嗪酮、二乙基己基丁醯胺基三嗪酮、亞甲基雙-苯並三唑基四甲基丁基苯酚、甲酚曲唑三矽氧烷及彼等之混合物。

[0212] 可用於根據本發明之組成物中的無機遮光劑為，特別是經塗層或未經塗層之金屬氧化物的奈米塗料 (主要粒子之平均大小：一般在 5 毫微米至 100 毫微米之間，較佳為 10 毫微米至 50 毫微米；或其聚集體)，諸如，例如二氧化鈦 (無定形或結晶形金紅石及/或銳鈦礦)、氧化鐵、氧化鋅、氧化鋯或氧化鈾及彼等之混合物的奈米塗料。再者，塗層劑為氧化鋁及/或硬脂酸鋁和聚矽氧。

抗皺紋活性物質及抗萎縮活性物質

[0213] 本發明之組成物可含有一或多種抗皺紋活性物質或抗萎縮活性物質。適合用於本發明之組成物中的示例性抗皺紋活性物質/抗萎縮活性物質包括胺基酸、胺基酸之 N-乙醯衍生物(例如 N-乙醯基-半胱胺酸)、羥基酸(例如 α 羥基酸, 諸如乳酸及乙醇酸或 β 羥基酸, 諸如水楊酸及水楊酸衍生物, 諸如辛醯衍生物、乳糖酸)、酮酸(例如丙酮酸)、植酸、抗壞血酸(維生素 C)、類視色素(例如視黃酸、維甲酸、異維甲酸、阿達帕林(adapalene)、視黃醇、視黃醛、棕櫚酸視黃酯及其他類視色素衍生物)、激動素(kinetin) (N6-呋喃甲基腺嘌呤)、玉米素及彼等之衍生物(例如呋喃胺基四氫吡喃腺嘌呤糠基aminotetrahydropyranyladenine)、菸醯胺(niacinamide) (菸醯胺(nicotinamide)); 生長因子及細胞因子(例如 TGF- β 1、2 及 3、EGF、FGF-2、PDGF、IL-1、IL-6、IL-8、IGF-1、IGF-2 等等)、細胞溶解產物(例如真皮纖維母細胞之細胞溶解產物、幹細胞溶解產物、經處理之皮膚細胞蛋白(PSP®)等等)、條件細胞培養基(例如來自真皮纖維母細胞之條件細胞培養基)、來自幹細胞之條件細胞培養基(例如表皮幹細胞、脂肪幹細胞、間質幹細胞等等); 商品名為 Nouricel-MD®、TNS®或 CCM™Complex 之美容成分; 等); 細胞萃取物、幹細胞萃取物、來自幹細胞之組分; 刺激表皮或其他成人幹細胞之成分; 皮膚調理劑、

芪、肉桂酸化物、活化調節因子 1 之成分(例如白藜蘆醇)；改善線粒體功能之成分；二甲胺基乙醇、合成的抗老化胜肽、來自天然來源之胜肽(例如大豆胜肽)及糖酸之鹽類(例如葡萄糖酸錳、葡萄糖酸鋅)、硫辛酸；溶血磷脂酸、維生素 B3 化合物及其他維生素 B 化合物(例如硫胺素(維生素 B1)、泛酸(維生素 B5)、核黃素(維生素 B2)和彼等之衍生物及鹽類(例如鹽酸鹽或鈣鹽)。

[0214] 當本發明之組成物中存有抗皺紋/抗萎縮化合物時，該組成物包含為該組成物重量之約 0.0001%至約 25%，更佳為約 0.001%至約 10%，再更佳為約 0.01%至約 5%，甚至更佳為約 0.1%至約 1%之抗皺紋/抗萎縮化合物。組成物中所使用之抗皺紋/抗萎縮劑的確切含量(%)將取決於所使用之特定抗皺紋/抗萎縮劑，因為這類試劑之效力變異很大。

保濕劑(*humectant*)、增濕劑(*moisturizer*)和調理劑

[0215] 本發明之組成物可含有安全且有效量之選自下列群組的調理劑，例如保濕劑、增濕劑及皮膚調理劑。可以採用之這類物質有多種且其存在量可為該組成物之重量的約 0.01%至約 80%，較佳為約 0.1%至約 25%，更佳為約 0.5%至約 10%。組成物中所使用之保濕劑、增濕劑及調理劑的確切含量(%)將取決於所使用之保濕劑、增濕劑及調理劑，因為這類作用劑之效力變異很大。

[0216] 保濕劑為協助維持皮膚水分含量之成分。保

濕劑可選自下列所組成之群組：多元醇、水溶性烷氧基化非離子性聚合物及彼等之混合物。可用於本發明之多元醇包括前述之多元醇及甘油、己二醇、乙氧基化葡萄糖、1,2-己二醇、二丙二醇、海藻糖、雙甘油、麥芽糖醇、麥芽糖、葡萄糖、果糖、軟骨素硫酸鈉、透明質酸鈉、腺苷磷酸鈉、乳酸鈉、吡咯啉酮碳酸鹽、葡萄糖胺、環糊精及彼等之混合物。可用於本發明之水溶性烷氧基化非離子性聚合物包括分子量高達約 1000 之聚乙二醇及聚丙二醇，諸如那些 CTFA 名稱為 PEG-200、PEG-400、PEG-600、PEG-1000 者及彼等之混合物。額外之保濕劑包括乙醯精胺酸、海藻萃取物、蘆薈葉萃取物、2,3-丁二醇、殼聚糖月桂醯甘胺酸鹽、二甘油聚醚-7 蘋果酸酯、雙甘油、二甘醇肌琥珀酸鹽、赤蘚糖醇、果糖、葡萄糖、甘油、蜂蜜、水解蛋白、羥丙基三甲基氯化銨透明質酸、肌醇、乳糖醇、麥芽糖醇、麥芽糖、甘露糖醇、甘露糖、甲氧基聚乙二醇、肉豆蔻醯胺丁基肌醋酸鹽、聚甘油山梨糖醇、吡咯啉酮羧酸鉀 (PCA)、丙二醇、丁二醇、吡咯啉酮羧酸鈉 (PCA)、山梨糖醇、蔗糖、硫酸右旋糖酐 (即，具任何分子量者)、天然保濕因子及/或尿素。

[0217] 皮膚調理劑可包括，但不限於肌、尿素、乙醇酸、乙醇酸鹽 (例如銨及季烷基銨)、水楊酸、乳酸、乳酸鹽 (例如銨及季烷基銨)、為其各種不同形式之蘆薈 (例如蘆薈凝膠)、多羥基醇，諸如山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇、赤蘚醇、己三醇、丁三醇、丙二醇、丁二醇、己二醇

及類似物、聚乙二醇、丙氧基化甘油、糖類(例如蜜二糖)、澱粉、糖及澱粉衍生物(例如烷氧基化葡萄糖、果糖、葡萄糖胺)、糖類之 C1-C30 單酯和聚酯及相關物質、透明質酸、乳醯胺單乙醇胺、乙醯胺單乙醇胺、泛醇、右泛醇、尿囊素及彼等之混合物。皮膚調理劑亦可包括脂肪酸、脂肪酸酯、脂質、神經醯胺、膽固醇、膽固醇酯、蜂蠟、凡士林及礦物油。

潤膚劑

[0218] 本文所描述之局部組合物中亦可包含一或多種潤膚劑。潤膚劑一般係指可協助皮膚保持柔軟、平滑及滑順外觀之成分。潤膚劑通常停留在皮膚表面上或在角質層中，且作為增濕劑或潤滑劑並減少剝落。潤膚劑之一些實例包括乙醯精胺酸、乙醯化羊毛脂、海藻萃取物、杏仁油聚乙二醇-6 酯、鱷梨油聚乙二醇-11 酯、雙-聚乙二醇-4 聚二甲基矽氧烷、丁氧基乙基硬脂酸酯、乙二醇酯、乳酸烷基酯、辛乙二醇、鯨蠟酯、月桂酸鯨蠟酯、椰油聚乙二醇-10 酯、酒石酸烷基酯、癸二酸二乙酯、丁酸二氫膽固醇酯、聚二甲基矽氧烷、酒石酸二肉豆蔻酯、二硬脂醇聚醚-5 月桂醯麩胺酸酯、鱷梨油酸乙酯、乙基己基肉豆蔻酸酯、異硬脂酸甘油酯、油酸甘油酯、己基癸基硬脂酸酯、異硬脂酸己酯、氫化棕櫚甘油酯、氫化大豆甘油酯、氫化牛油甘油酯、異硬脂醇新戊酸酯、棕櫚酸異硬脂酯、異壬酸異十三酯、月桂醇聚醚-2 醋酸酯、月桂基聚甘油-6 鯨

蠟硬脂甘醇醚、甲基葡糖醇聚醚-20 苯甲酸酯、礦物油、棕櫚油、椰油、肉豆蔻醇聚醚-3 棕櫚酸酯、辛基癸醇、辛基十二烷醇、長耳齒狀藻(*odontella aurita*)油、2-油醯胺基-1,3 十八烷二醇、甘油棕櫚酸酯、聚乙二醇鱷梨甘油酯、聚乙二醇蓖麻油、聚乙二醇-22/十二烷甘醇共聚物、聚乙二醇乳木果油甘油酯、葉綠醇、棉籽糖、檸檬酸硬脂基酯、葵花籽油甘油酯、凡士林、矽油(包括，但不限於辛基甲基聚矽氧烷)及/或生育酚葡萄糖苷。

抗氧化劑及自由基清除劑

[0219] 本發明之組成物可包括抗氧化劑/基清除劑。於一實例中，該組成物含有約 0.001%至約 25%，較佳為約 0.01%至約 10%，更佳為約 0.1%至約 5%之抗氧化劑/基清除劑。欲用於組成物中之抗氧化劑/基清除劑的確切含量(%)將取決於所使用之特定的抗氧化劑/基清除劑，因為這類作用劑之效力差異很大。

[0220] 抗氧化劑/基清除劑可包括，但不限於抗壞血酸(維生素 C)及其鹽類、脂肪酸之抗壞血酸酯及其他抗壞血酸衍生物(例如抗壞血酸磷酸鎂、抗壞血酸磷酸鈉、山梨酸抗壞血酸酯、棕櫚酸抗壞血酸酯、四己基癸醇抗壞血酸酯等等)、生育酚(維生素 E)、山梨酸生育酚、醋酸生育酚、其他生育酚之酯類、 β -胡蘿蔔素、丁基化羥基苯甲酸及其鹽、阿魏酸、過氧化物(包括過氧化氫)、過硼酸鹽、巯乙醇酸鹽、過硫酸鹽、6-羥基-2,5,7,8-四甲基色滿-2-羧

酸(市售商品名為 TroloxTM)、沒食子酸及其烷基酯、尤其是沒食子酸丙酯、尿酸及其鹽和烷基酯類、胺類(例如 N,N-二乙基羥基胺、胺基胍)、去甲二氫愈創木酸、生物類黃酮、巰基化合物(例如穀胱甘肽)、二羥基富馬酸及其鹽類、吡酮酸賴胺酸、氧脯胺酸精胺酸(arginine pilolate)、胺基酸、水飛薊素(silymarin)、賴胺酸、1-甲硫胺酸、脯胺酸、超氧化物歧化酶、山梨酸及其鹽類、硫辛酸、橄欖萃取物、茶萃取物、白藜蘆醇、多酚(諸如來自松樹皮之原花青素)、類胡蘿蔔素、薑黃色素化合物(諸如四氫薑黃素)、輔酶 Q10、OCTA(L-2-合氧基-4-噻唑烷羧酸)、硒、肌酸、麩胱甘肽、N-乙醯半胱胺酸、N-乙醯半胱胺酸酯、二甲基甲氧基色原烷醇、硫辛酸、黑色素；可使用含有多酚類之植物萃取物，包括，但不限於咖啡漿果萃取物、綠茶萃取物、迷迭香萃取物、金縷梅萃取物及葡萄皮/籽萃取物。較佳之抗氧化劑/基清除劑可選自抗壞血酸、生育酚、阿魏酸、多酚、肌酸及彼等之衍生物的酯類；以及含有多酚之植物萃取物，諸如綠茶萃取物。

抗微生物胜肽螯合劑

[0221] 抗微生物胜肽螯合化合物可包括，但不限於硫酸化或多硫酸化單醣，及彼等之鹽和絡合物；硫酸化或多硫酸化二醣，及彼等之鹽和絡合物；硫酸化或多硫酸化多醣，及彼等之鹽和絡合物；硫酸右旋糖酐(例如硫酸右旋糖酐鈉)，及彼等之鹽和絡合物；硫酸軟骨素，及彼等

之鹽和絡合物；多硫酸戊聚醣，及彼等之鹽和絡合物；硫酸蔗糖（例如任何硫酸蔗糖，諸如除了蔗糖硫酸鋁外之蔗糖八硫酸鹽），及彼等之鹽和絡合物；岩藻依聚醣，及彼等之鹽和絡合物；硫酸化半乳聚醣，及彼等之鹽和絡合物；角叉菜膠(例如鹿角菜)，及彼等之鹽和絡合物；硫酸澱粉，及彼等之鹽和絡合物；硫酸纖維素，及彼等之鹽和絡合物；硫酸化葡萄糖胺聚醣，及彼等之鹽和絡合物；肝素；硫酸乙醯肝素；硫酸化葡聚醣；或任何彼等之組合。

抗微生物胜肽螯合化合物可包括植物萃取物、藻類萃取物、蘆薈(庫拉索蘆薈)萃取物、仙人掌萃取物、或鯊魚或魚軟骨萃取物。抗微生物胜肽螯合化合物亦可為硫酸化或多硫酸化聚合物(例如聚(硫酸乙烯酯)、聚(磺酸茴香腦))。可用於本文所描述之方法和組成物中的合適聚合性磺酸為經疏水改質之聚合性磺酸，諸如 Aristoflex®HMP 或 Aristoflex®AVC (Clariant)。或者，該抗微生物胜肽螯合化合物為磷酸鹽或聚磷酸鹽(例如磷酸單醣，磷酸二醣、磷酸多醣、甘油磷酸鹽或磷酸澱粉)。磷酸澱粉之合適實例包括，但不限於羥丙基澱粉磷酸酯(即，Structure XL(National Starch, LCC))。抗微生物胜肽螯合化合物亦可為磷脂，諸如磷脂醯膽鹼或卵磷脂。此外，該抗微生物胜肽螯合化合物可為羧酸鹽、多羥基酸、透明質酸、藻酸鹽及/或聚乳酸。最佳地，該抗微生物胜肽螯合化合物之含量係介於每莫耳 100 至 10,000 克。當含有每莫耳約 5000 至 10,000 克之右旋糖酐硫酸鈉時，其為最佳之抗微

生物胜肽螯合化合物之一。

紅斑痤瘡抑制劑及 α -腎上腺素能受體激動劑

[0222] 紅斑痤瘡抑菌劑包括，但不限於甲硝噻唑(metronidazole)、磺胺醋醯(sulfacetamide)、磺胺醋醯鈉、硫、氨苯砒(dapsone)、強力黴素(doxycycline)、米諾環素(minocycline)、克林黴素(clindamycin)、磷酸克林黴素、紅黴素、四環素、壬二酸(azelaic acid)、羥苯磺酸鈣(calcium dobesilate)、馬來酸及彼等之任何相容組合； α -腎上腺素能受體激動劑(例如可樂定(clonidine)、安非他命、右旋安非他命(dextroamphetamine)、阿可樂定(apraclonidine)、地匹福林(dipivefrin)、 α -甲基多巴(α -methyldopa)、羥甲唑啉(oxymetazoline)、鹽酸羥甲唑啉、甲氧胺(methoxamine)、間羥胺(metaraminol)、美托咪定(medetomidine)、右美托咪啉(dexmedetomidine)、乙基去甲腎上腺素(ethylnorepinephrine)、胍法辛(guanfacine)、胍那苯甲(guanabenz)、去氧腎上腺素、鹽酸去氧腎上腺素、麻黃鹼(ephedrine)、麻黃寧(epinine)、腎上腺素、乙基去甲腎上腺素、左旋去甲腎上腺素(levarterenol)、洛非西定(lofexidine)、去甲腎上腺素、去甲苯福林、去甲麻黃鹼、苯丙醇胺、匹莫林(pemoline)、六氫脫氧麻黃鹼(propylhexadrine)、偽麻黃鹼(pseudoephedrine)、甲基苯丙胺(methamphetamine)、 α -甲基去甲腎上腺素(α -methylnorepinephrine)、哌醋甲酯(methylphenidate)、美芬

丁胺 (mephentermine)、米多君 (midodrine)、米伐折醇 (mivazerol)、莫索尼定 (moxonidine)、脫甘胺酸米多君 (desglymidodrine)、四氫唑啉 (tetrahydrozoline)、鹽酸四氫唑啉 (tetrahydrozoline hydrochloride)、西拉唑啉 (cirazoline)、阿米福林 (amidephrine)、溴莫尼定 (brimonidine)、酒石酸溴莫尼定、萘甲唑啉 (naphazoline)、異丙腎上腺素 (isoproterenol)、甲苯噻嗪 (xylazine)、賽洛唑啉 (xylometazoline) 及 / 或替扎尼定 (tizanidine))；具有血管收縮性質之化學品及植物萃取物包括，但不限於皮質類固醇、麻黃鹼、偽麻黃鹼、咖啡因及 / 或七葉素 (escin)；麻黃、草麻黃、北美金縷梅 (hamamelis virginiana)、金印草 (hydrastis canadensis)、美洲地笋 (lycopus virginicus)、白堅木 (aspidosperma quebracho)、金雀兒 (cytissus scoparius)、蘿蔔 (raphanus sativus linn) (蘿蔔葉萃取物)、七葉樹萃取物等等，以及彼等之任何相容組合；及 / 或鼻及 / 或鼻竇減充血劑。

皮膚美白劑及皮膚漂白劑

[0223] 本發明之組成物可包含皮膚美白劑。合適之皮膚美白劑包括，但不限於抗壞血酸及其衍生物；麴酸及其衍生物；間苯二酚及其衍生物(包括，但不限於：4-乙基間苯二酚、4-丁基間苯二酚、4-己基間苯二酚、4-辛基間苯二酚、4-癸基間苯二酚、6-甲基間苯二酚、6-乙基間苯二酚、6-丁基間苯二酚、6-己基間苯二酚、6-辛基間

苯二酚、6-癸基間苯二酚、4-苯乙基間苯二酚)、視黃酸及其衍生物(例如視黃醇、棕櫚酸視黃酯)、L-白胺酸及其衍生物(例如 L-白胺酸之 N-鹽基衍生物、L-白胺酸之酯等等)、甘胺酸及其衍生物、甘油磷酸二鈉及其衍生物、十一碳烯鹽苯丙胺酸、熊果素及其衍生物(例如脫羥基熊果素)、菸醯胺及其衍生物、氫醌；對甲氧酚(mequinol)、光甘草定(glabridin)、蘆薈素(aleosin)、薑黃素、染料木黃酮、亞油酸乙酯、傳明酸、壬二酸、白藜蘆醇及其衍生物(例如氧基白藜蘆醇)、N-乙鹽葡萄糖胺、4-異丙基鄰苯二酚、4-乙氧基苯甲醛、2-乙氧基苯甲醛、4-丙氧基苯甲醛、 α 羥基酸(例如乙醇酸、乳酸、等)、水楊酸類、多酚類；及/或各種植物萃取物、諸如那些來自甘草、葡萄籽、桑樹、大豆、綠茶及/或熊漿果者；及/或彼等之任何成分或組合。

[0224] 較佳地，當使用時該組成物含有約 0.01%至約 15%，更佳為約 0.1%至約 10%，再更佳為約 0.5%至約 5%(按該組成物之重量計)之皮膚美白劑。欲用於該組成物中之皮膚美白劑的確切含量(%)將取決於所使用之特定皮膚美白劑，因為這類作用劑之效力有很大的差異。

皮膚保護劑

[0225] 適合用於本文所描述之組成物中的皮膚保護劑包括，例如保護受傷或暴露之皮膚或黏膜表面免受有害或刺激性外部化合物損害之化合物。代表性之實例包括海

藻萃取物、尿囊素、茶樹葉萃取物、腦苷脂、聚二甲基矽氧烷、葡糖醛酸內酯、甘油、高嶺土、羊毛脂、麥芽萃取物、礦物油、凡士林、白凡士林、葡萄糖酸鉀、膠狀燕麥、爐甘石(calamine)、可可脂、澱粉、氧化鋅、碳酸鋅、醋酸鋅及/或滑石粉。

去屑活性物質、角質溶解劑及去角質劑

[0226] 去屑/角質溶解活性物質可添加在本發明之組成物中。於一實例中，該組成物含有約 0.01%至約 30%，較佳為約 0.1%至約 10%，更佳為約 0.5%至約 5%(按該組成物之重量計)之去屑/角質溶解活性物。欲用於該組成物中之去屑/角質溶解劑的確切含量(%)將取決於所使用之特定去屑/角質溶解劑，因為這類試劑的效力有很大的差異。

[0227] 有用之角質溶解劑及/或去屑劑的實例包括尿素、水楊酸及彼等之烷基衍生物、飽和及不飽和單羧酸、飽和及不飽和二羧酸、三羧酸、單羧酸之 α 羥基酸及 β 羥基酸、二羧酸之 α 羥基酸及 β 羥基酸、三羧酸之 α 羥基酸及 β 羥基酸、多元羧酸之酮酸、 α 酮酸、 β 酮酸、多羥基單羧酸之酮酸、 α 酮酸、 β 酮酸、多羥基二羧酸之酮酸、 α 酮酸、 β 酮酸、多羥基三羧酸之酮酸、 α 酮酸、 β 酮酸。間苯二酚及其低分子量衍生物為有用之角質溶解劑及/或去屑劑的其他實例。

[0228] 較佳之角質溶解劑係選自含有乙醇酸、酒石

酸、水楊酸、檸檬酸、乳酸、丙酮酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、蘋果酸、扁桃酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、醋酸、苯酚、間苯二酚、視黃酸、阿達帕林(adapalene)、三氯醋酸、5-氟尿嘧啶、壬二酸之群組中。角質溶解劑亦為上列化合物之鹽類、酯類、可能之順式或反式形式、外消旋混合物及/或相對右旋或左旋形式。這類物質可單獨使用或彼此聯合使用。

抗炎劑

[0229] 本發明之組成物中可添加抗炎劑。於一實例中，抗炎劑之添加量為約 0.01%至約 10%，較佳為約 0.5%至約 5%(按組成物之重量計)。欲用於該組成物中之消炎劑的確切含量(%)將取決於所使用之特定消炎劑，因為這類作用劑之效力有很大的差異。

[0230] 類固醇類抗炎劑可包括，但不限於皮質類固醇，諸如氫化可的松、羥基曲安西龍(hydroxyltriamcinolone)、 α -甲基地塞米松(alpha-methyl dexamethasone)、磷酸地塞米松、二丙酸倍氯米松(beclomethasone)、戊酸氯倍他索(clobetasol)、地奈德(desonide)、去氧米松(desoxymethasone)、醋酸去氧皮質酮、地塞米松、二氯松(dichlorisone)、二醋酸二氟拉松(diflorasone diacetate)、戊酸二氟可龍(diflucortolone valerate)、氟氫縮松(fludrenolone)、氟氯奈德(flucolorolone acetone)、氟氫可的松(fludrocortisone)、

戊酸氟米松 (flumethasone pivalate)、氟西龍奈德 (fluosinolone acetonide)、氟洛奈皮質醇 (fluocinonide)、氟可丁丁酯 (flucortine butylester)、氟可龍 (fluocortolone)、醋酸氟潑尼定(氟甲叉龍)(fluprednidene (fluprednylidene) acetate)、氟若卓龍(fluradrenolone)、哈西奈德(halcinonide)、醋酸氫化可的松(hydrocortisone acetate)、丁酸氫化可的松(hydrocortisone butyrate)、甲基強的松龍(methylprednisolone)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、可的松(cortisone)、可托多松(cortodoxone)、氟塞托德(flucetonide)、氟氫可的松、二醋酸二氟洛松(difluorosone diacetate)、氟若卓龍(fluradrenolone)、氟氫可的松、二醋酸二氟拉松(difluorosone diacetate)、醋酸氟若卓龍(fluradrenolone acetonide)、甲羥松(medrysone)、安西法爾(amcinafel)、安西非特(amcinafide)、倍他米松(betamethasone) 及其酯平衡物、氯潑尼松(chloroprednisone)、醋酸氯潑尼松、可托龍(clocortelone)、可洛西龍(clescinalone)、二氯松(dichlorisone)、二氟潑尼酯(diflurprednate)、氟氯奈德(flucoronide)、氟尼縮松(flunisolide)、氟米龍(fluoromethalone)、氟培龍(fluperolone)、氟潑尼龍(fluprednisolone)、戊酸氫化可的松(hydrocortisone valerate)、氫化可的松環戊丙酸酯(hydrocortisone cyclopentylpropionate)、氫可他酯(hydrocortamate)、甲基強的松(meprednisone)、帕拉米松(paramethasone)、潑尼

松龍(prednisolone)、潑尼松(prednisone)、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、曲安西龍，亦可使用彼等之混合物。可使用之較佳的類固醇類抗炎劑之一為氫化可的松。

[0231] 此外，本發明可使用非類固醇類抗炎劑。此組所包含之化合物的種類為熟習本技藝之人士所周知。可用於本發明之組成物中的特殊非類固醇類抗炎劑，包括，但不限於雙氯芬酸(diclofenac)、吲哚美辛(indomethacin)、昔康(oxicam)類(諸如吡羅昔康(piroxicam))、水楊酸鹽(諸如阿斯匹靈)；醋酸衍生物(諸如聯苯醋酸(felbinac))、芬那酸(fenamate)類(諸如依托芬那酯(etofenamate)、氟芬那酸(flufenamic acid)、甲滅酸(mefenamic acid)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、托芬那酸(tolfenamic acid))；丙酸衍生物，諸如布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、吡唑類及彼等之混合物。亦可使用這些非類固醇類抗炎劑之混合物，以及這些作用劑之皮膚病學上可接受的鹽和酯。非類固醇類抗炎劑之化學結構、合成、副作用等等的詳細揭示內容(人們可稱為標準教科書)包括 Anti-inflammatory and Anti-Rheumatic Drugs, K. D. Rainsford, Vol. I-III, CRC Press, Boca Raton, (1985) 及 Anti-inflammatory Agents, Chemistry and Pharmacology, 1, R. A. Scherrer, et al., Academic Press, New York (1974)。

[0232] 最後，本發明之方法中可使用所謂的“天然”

抗炎劑。這類試劑可適當地藉由合適之物理及/或化學方法自天然來源(例如植物、真菌、微生物之副產品)分離出，以萃取物形式取得，或可經由合成製備。例如可使用小燭樹蠟、紅沒藥醇(例如 α 紅沒藥醇)、蘆薈、植物固醇(例如植物固醇(phytosterol))、可樂果萃取物、春黃菊、紅三葉草萃取物、海鞭萃取物、甘草萃取物及茶萃取物。

[0233] 可用於本發明之抗炎劑包括尿囊素及甘草化合物，包括甘草次酸、甘草酸及其衍生物(例如鹽及合適之酯)。額外之抗炎劑包括薯蓣皂素(diosgenol)、皂角苷(saponine)、皂苷元(sapogenine)、木脂素(lignane)、三萜皂草苷(triterpenes saponoside)及苷元類(genines)。

[0234] 消炎劑之額外實例可包括抗炎介白素(例如 IL-1ra、IL-10)；抗炎脂肪酸(例如亞油酸、亞麻酸)及彼等之衍生物(例如酯類)、異平基半胱胺酸類似物(即，N-乙酰-S-法呢基-L-半胱胺酸)、具抗炎性質之芳香醛(例如 4-甲氧基苯甲醛、4-乙氧基苯甲醛、4-丁氧基苯甲醛、4-戊氧基苯甲醛)及彼等之任何相容組合。

抗痤瘡活性物質

[0235] 本發明之組成物可含有一或多種抗痤瘡活性物質。有用之抗痤瘡活性物質之實例包括間苯二酚、硫、紅黴素、水楊酸、過氧化苯甲醯、視黃酸、維 A 酸、 α 羥基酸(例如乙醇酸、乳酸)、脫氫醋酸及鋅。當本發明之組成物中存有抗痤瘡化合物時，該組成物含有約 0.0001%至

約 50%，較佳為約 0.001%至約 20%，更佳為約 0.01%至約 10%，再更佳為約 0.1%至約 5%(按該組成物之重量計)之抗痤瘡化合物。欲用於該組成物中之抗痤瘡活性物質的確切含量(%)將取決於所使用之特定抗微生物、抗細菌及抗痤瘡活性物質，因為這類作用劑之效力有很大的差異。

抗微生物、抗細菌和抗真菌活性物質

[0236] 本發明之組成物可含有一或多種抗真菌或抗微生物活性物質。本發明之組成物中可添加安全且有效量之抗微生物或抗真菌活性物質。例如，該組成物含有約 0.001%至約 10%，較佳為約 0.01%至約 5%，更佳為約 0.05%至約 2%(按該組成物之重量計)之抗微生物或抗真菌活性物質。欲用於該組成物中之抗微生物、抗細菌及抗真菌活性物質的確切含量(%)將取決於所使用之抗微生物、抗細菌及抗真菌活性物質，因為這類作用劑之效力有很大的差異。

[0237] 合適之抗微生物活性物質包括，但不限於煤焦油、硫、氯化鋁、龍膽紫(gentian violet)、癸甲辛吡酮(octopirox) (吡羅克酮乙醇胺(piroctone olamine))、3,4,4'-三氯二苯脲(3,4,4'-trichlorocarbanilide) (三氯沙(trichlosan))、三氯卡班(triclocarban)、環吡酮胺(ciclopirox olamine)、十一烯酸(undecylenic acid) 及其金屬鹽、高錳酸鉀、硫化硒、硫代硫酸鈉、丙二醇、苦橙油、尿素製劑、灰黃黴素(griseofulvin)、8-羥基喹啉氯碘

經 喹 (8-hydroxyquinoline ciloquinol) 、 硫 苯 噻 唑 (thiobendazole) 、 硫 代 胺 基 甲 酸 鹽 、 鹵 普 羅 近 (haloprogen) 、 聚 烯 、 經 基 吡 啶 酮 、 嗎 啉 、 苯 甲 胺 、 烯 丙 胺 (諸 如 特 比 萘 芬 (terbinafine)) 、 茶 樹 油 、 丁 香 葉 油 、 芫 荽 、 玫 瑰 草 (palmarosa) 、 小 蘗 鹼 (berberine) 、 百 里 香 紅 (thyme red) 、 肉 桂 油 、 肉 桂 醛 、 香 茅 酸 (citronellic acid) 、 扁 柏 酚 (hinokitol) 、 磺 化 頁 岩 油 (ichthyol pale) 、 碘 代 丙 炔 基 丁 基 胺 基 甲 酸 酯 、 壬 二 酸 、 異 噻 唑 啉 酮 (isothiazalinone) , 諸 如 辛 基 異 噻 唑 啉 酮 及 唑 類 、 對 經 基 苯 甲 酸 酯 (例 如 對 經 基 苯 甲 酸 甲 酯 、 對 經 基 苯 甲 酸 乙 酯 等 等) 、 二 醇 (例 如 己 二 醇 、 乙 基 己 基 甘 油) 及 彼 等 之 組 合 。

[0238] 例 如 , 具 有 抗 真 菌 性 質 之 合 適 的 作 用 劑 有 酮 康 唑 (ketoconazole) 、 鹽 酸 萘 替 芬 (naftifine hydrochloride) 、 硝 酸 奧 昔 康 唑 (oxiconazole nitrate) 、 硫 康 唑 硝 酸 鹽 (sulconazole nitrate) 、 尿 素 、 鹽 酸 特 比 萘 芬 (terbinafine hydrochloride) 、 二 硫 化 硒 。 具 有 防 蟻 性 質 之 合 適 的 作 用 劑 為 克 羅 米 通 (crotamiton) 、 伊 維 菌 素 (ivermectin) 及 氯 菊 酯 (permethrin) 。

[0239] 可 將 一 或 多 種 抗 真 菌 或 抗 微 生 物 活 性 物 質 與 選 自 吡 啶 硫 酮 之 多 價 金 屬 鹽 的 抗 頭 皮 屑 活 性 物 質 組 合 。

麻 醉 藥

[0240] 本 發 明 之 組 成 物 亦 可 含 有 安 全 且 有 效 量 之 局 部 麻 醉 劑 。 局 部 麻 醉 藥 之 實 例 包 括 苯 佐 卡 因

(benzocaine)、利多卡因 (lidocaine)、布比卡因 (bupivacaine)、氯普魯卡 (chlorprocaine)、地布卡因 (dibucaine)、依替卡因 (etidocaine)、甲哌卡因 (mepivacaine)、丁卡因 (tetracaine)、達克羅寧 (dyclonine)、己卡因 (hexylcaine)、普魯卡因 (procaine)、可卡因 (cocaine)、K 他命 (ketamine)、丙嗎卡因 (pramoxine)、苯酚；及其藥學上可接受之鹽；苯甲醇、樟腦、薄荷腦、間苯二酚；及彼等之適當組合。

植物萃取物及蔬菜萃取物

[0241] 本發明之組成物亦可以含有安全量之植物萃取物及蔬菜萃取。植物或蔬菜萃取物之實例包括自下列群組取得之萃取物：常春藤 (尤其是英國常春藤 (*Hedera Helix*))、中國柴胡 (*Bupleurum chinensis*)、大麥、銀柴胡 (*Bupleurum Falcatum*)、山金車 (*Arnica Montana* L)、迷迭香 (*Rosmarinus officinalis* N)、萬壽菊 (金盞花 (*Calendula officinalis*))、鼠尾草 (*Salvia officinalis* L)、大豆、人參 (*Panax ginseng*)、銀杏、金絲桃草 (St. John's-Wort) (貫葉連翹 (*Hypericum Perforatum*))、花竹柏 (butcher's-broom) (假葉樹 L (*Ruscus aculeatus* L))、歐洲繡線菊 (*Filipendula ulmaria* L)、大花爪哇茶 (貓鬚草 (*Orthosiphon Stamincus* Benth))、海藻 (墨角藻 (*Fucus Vesiculosus*))、樺木 (*Betula alba* (白樺阿爾巴))、綠茶、白茶、發酵茶、可樂果 (*Cola Nipida*)、七葉樹、竹、雷公根 (*Centella asiatica*)、石楠、

墨角藻、柳樹、金縷梅、野生山藥、雞兒豆、錫玢、蒼朮、金黃洋甘菊(*chrysanthellum indicum*)、杏屬植物、蒼朮(*Atractylodis Platicodon*)、青藤屬(*Sinnomenum*)、牽牛子(*Pharbitidis*)、千斤拔屬(*Flemingia*)、彩葉草屬(*Coleus*)，諸如毛喉鞘蕊花(*C. Forskohlii*)、五色草(*C. blumei*)、毛萼鞘蕊花(*C. esquirolii*)、彩葉草(*C. scutellaroides*)、黃彩葉草(*C. xanthantus*)及髯毛鞘蕊花(*C. barbatus*)、髯毛鞘蕊花根、巴勞草(*Ballote*)、*Guioa* 無患子、骨碎補屬(*Davallia*)、欖仁樹屬(*Terminalia*)、玉蕊屬(*Barringtonia*)、山黃麻屬(*Trema*)、安特羅比亞(*antirobia*)、傘樹屬(*cecropia*)、阿幹樹(*argania*)、山藥(*dioscoreae*)，諸如薯蕷(*Dioscorea opposita*)或墨西哥(Mexican)、阿米果(*Ammi visnaga*)、積雪草(*Centella asiatica*)及豨薟屬(*Siegesbeckia*)，尤其是豨薟(*Siegesbeckia orientalis*)、杜鵑花科(*Ericaceae*)，尤其是山桑子萃取物(越橘(*Vaccinium angustifolium*))或熊果(*Arctostaphylos uva ursi*)、蘆薈、植物固醇(例如植物固醇(*phytosterol*))、印度茜草(*Manjistha*) (從茜草(*Rubia*)屬植物，尤其是茜草(*Rubia Cordifolia*)中萃取)及穆庫爾(*Guggal*)(從沒藥屬(*Commiphora*)植物，尤其是印度沒藥(*Commiphora Mukul*)萃取)、可樂果萃取物、洋甘菊(*chamomile*)、紅車軸草(*red clover*)萃取物、卡瓦胡椒(*Piper methysticum*)、假馬齒莧(*Bacopa monieri*)萃取物、海鞭(*sea whip*)、甘草(*Glycyrrhiza glabra*)、桑木、白千層

(*melaleuca*)(茶樹)、蘑菇萃取物、查帕拉爾橡樹(*Larrea divaricata*)、正冬凌草(*Rabdosia rubescens*)、細小裸藻(*euglena gracilis*)、天仙藤蛭(*Fibraurea recisa Hirudinea*)、查帕拉爾高粱(*Chaparral Sorghum*)、向日葵萃取物、綠花恩南蕃茄(*Enantia chlorantha*)、*Spermacoea* 屬之 *Mitracarpe*、布枯 (*Buchu barosma*)、指甲花屬(*Lawsonia inermis* L.)、鐵線蕨屬(*Adiantum Capillus-Veneris* L.)、白屈草(*Chelidonium majus*)、絲瓜(*Luffa cylindrical*)、Japanese Mandarin (溫州蜜柑 *unshiu* 變種(*Citrus reticulata* Blanco var. *unshiu*))、西蘭花萃取物、茶樹(*Camelia sinensis*)、白茅(*Imperata cylindrical*)、黃海罌粟(*Glaucium Flavum*)、柏杉(*Cupressus Sempervirens*)、玉竹何首烏(*Polygonatum multiflorum*)、雪膽(*loveily hemsleya*)、黑接骨木(*Sambucus Nigra*)、棉豆(*Phaseolus lunatus*)、百金花屬(*Centaurium*)、巨藻(*Macrocystis Pyrifera*)、特納草(*Turnera Diffusa*)、知母(*Anemarrhena asphodeloides*)、馬齒莧草(*Portulaca pilosa*)、啤酒花(*Humulus lupulus*)、阿拉比卡咖啡(*Coffee Arabica*)、咖啡漿果、黑漿果、冬青(*Ilex Paraguariensis*)；等。

油及脂質

[0242] 該油相可含有任何化妝品或皮膚病學之油或彼等之混合物。這些油之實例包括，但不限於脂族烴，諸如液態石蠟、角鯊烯、角鯊烷、凡士林及地蠟；矽油，諸

如二甲基矽氧烷及環甲聚矽氧烷；植物油，諸如鱷梨油、杏油、杏仁油、琉璃苣油、琉璃苣籽油、山茶油、菜籽油、蓖麻油、椰油、可可脂、玉米油、棉籽油、橄欖油、月見草油、亞麻籽油、棕櫚油、棕櫚仁油、花生油、菜籽油、紅花油、芝麻油、甜杏仁油、玫瑰果油、金盞花油、春黃菊油、桉樹油、杜松油、紅花油、檀香油、茶樹油、葵花油、大豆油、麥胚芽油；動物油，諸如鯊魚肝油、鱈魚肝油、鯨油、牛脂及乳脂；蠟，諸如蜂蠟、巴西棕櫚蠟、鯨蠟及羊毛脂；脂肪酸，諸如月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、山萣酸； ω -3 脂肪酸，諸如 α -亞麻酸、二十碳五烯酸及二十二碳六烯酸； ω -6 脂肪酸，諸如亞油酸及 γ -亞麻酸；脂肪醇，諸如月桂醇、硬脂醇、鯨蠟醇和油醇；以及脂族酯，諸如肉豆蔻酸異丙酯、肉豆蔻酸異鯨蠟酯或肉豆蔻酸十八烷基酯、硬脂酸丁酯、月桂酸己酯、己二酸之二異丙基酯或癸二酸二異丙酯；及/或彼等之混合物。一般而言，該油係經精製及/或氫化的。脂質包括單酸甘油酯、二酸甘油酯、三酸甘油酯、磷脂及神經醯胺。

懸浮劑

[0243] 本發明之組成物亦可進一步含有懸浮劑，較佳地，該濃度為能有效將不溶於水之物質以分散的形式懸浮在組成物中，或用於修改該組成物之黏度。較佳地，這類濃度可在約 0.1%至約 10%，更佳約 0.25%至約 5.0%之

範圍內。可用於本發明中之懸浮劑包括陰離子性聚合物及非離子性聚合物。可用於本發明中者有乙烯基聚合物，諸如 CTFA 名稱為卡波姆 (Carbomer) 之交聯丙烯酸聚合物、纖維素衍生物及改質之纖維素聚合物，諸如甲基纖維素、乙基纖維素、硝基纖維素、羧甲基纖維素鈉、結晶型纖維素、纖維素粉末、聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯醇、瓜爾膠、羥丙基瓜爾膠、阿拉伯膠、半乳聚糖、角豆膠、果膠、瓊脂、澱粉(稻米、玉米、馬鈴薯、小麥)、海藻膠體(海藻萃取物)、微生物聚合物，諸如右旋糖酐、琥珀醯聚糖、普魯藍(pullulan)、以澱粉為底質之聚合物，諸如羧甲基澱粉、甲基羥丙基澱粉、以藻酸為底質之聚合物，諸如藻酸鈉、藻酸丙二醇酯、丙烯酸酯聚合物，諸如聚丙烯酸鈉、聚丙烯酸乙酯、聚丙烯醯胺、聚乙烯亞胺及無機水溶性物質，諸如膨潤土、矽酸鎂鋁、鋰藻土(laponite)、鋰皂石(hectorite)及無水矽酸。上述之作為增稠劑的活性物質亦可在本發明中作為懸浮劑。

[0244] 其他可選擇之懸浮劑包括結晶型懸浮劑，其可被分類為醯基衍生物、長鏈胺氧化物、長鏈醯基衍生物及彼等之混合物。這些較佳之懸浮劑包括脂肪酸之乙二醇酯、脂肪酸之鏈烷醇醯胺、長鏈脂肪酸之長鏈酯(例如硬脂酸十八醇酯、棕櫚酸鯨蠟酯等等)；長鏈烷醇醯胺之長鏈酯(例如硬脂醯胺二乙醇醯胺二硬脂酸酯、硬脂醯胺單乙醇醯胺硬脂酸酯)；及甘油酯(例如二硬脂酸甘油酯、三羥基硬脂精、三山嵎精(tribehenin))。其他合適之懸浮劑

包括具有帶有至少約 16 個碳原子之脂肪烷基部分的一級胺，其實例包括棕櫚胺或硬脂胺，及具有兩個各帶有至少約 12 個碳原子之脂肪烷基部分的二級胺，其實例包括二棕櫚醯胺或二(氫化牛脂)胺。其他合適之懸浮劑還包括二(氫化牛脂)鄰苯二甲酸醯胺及交聯馬來酸酐-甲基乙烯基醚共聚物。

乳化劑

[0245] 乳化劑包括各種非離子性、陽離子性、陰離子性、兩性離子性及兩性表面活性劑，諸如本技藝中已知及下文所討論者。可用於本發明之親水性表面活性劑(陽離子性、陰離子性、兩性離子性、兩性)可含有單一表面活性劑，或合適之表面活性劑的任何組合。所選擇之確切的表面活性劑將取決於該組成物及其他存在之組分的 pH 值。

[0246] 有用之非離子性表面活性劑包括環氧烷與脂肪酸之縮合產物(即，脂肪酸之環氧烷酯)、環氧烷與 2 莫耳脂肪酸之縮合產物(即，脂肪酸的環氧烷二酯)、環氧烷與脂肪醇之縮合產物(即，脂肪醇之環氧烷醚)、環氧烷與脂肪酸和脂肪醇之縮合產物[即，其中該聚環氧烷部分的一端被脂肪酸酯化，而另一端被脂肪醇醚化(即，經由醚鍵連接)]。這些環氧烷衍生之非離子性表面活性劑的非限制性實例包括鯨蠟醇聚醚-6、鯨蠟醇聚醚-10、鯨蠟醇聚醚-12、鯨蠟硬脂醇-6、鯨蠟硬脂醇-10、鯨蠟硬脂醇-12、

硬脂醇聚醚-6、硬脂醇聚醚-10、硬脂醇聚醚-12、硬脂醇聚醚-21、PEG-6 硬脂酸酯、PEG-10 硬脂酸酯、PEG-100 硬脂酸酯、PEG-12 硬脂酸酯、PEG-20 硬脂酸甘油酯、PEG-80 牛脂酸甘油酯、PEG-10 硬脂酸甘油酯、PEG-30 椰油酸甘油酯、PEG-80 椰油酸甘油酯、PEG-200 牛脂酸甘油酯、PEG-8 二月桂酸酯、PEG-10 二硬脂酸酯及彼等之混合物。其他有用之非離子性表面活性劑包括多羥基脂肪酸鹽胺表面活性劑。對應於上述結構之特佳的表面活性劑為椰油烷基 N-甲基葡萄糖苷鹽胺。在非離子性表面活性劑中較佳者為那些選自下列所組成之群組者：硬脂醇聚醚-21、鯨蠟硬脂醇-20、鯨蠟硬脂醇-12、蔗糖椰油酸酯、硬脂醇聚醚-100、PEG-100 硬脂酸酯及彼等之混合物。適合用於本發明之其他非離子性表面活性劑包括糖酯及聚酯、烷氧基化之糖酯及聚酯、C1-C30 脂肪醇之 C1-C30 脂肪酸酯、C1-C30 脂肪醇之 C1-C30 脂肪酸酯的烷氧基化衍生物、C1-C30 脂肪醇之烷氧基化醚、C1-C30 脂肪酸之聚甘油基酯、多元醇之 C1-C30 酯、多元醇之 C1-C30 醚、磷酸烷酯、聚氧化烯脂肪醚磷酸酯、脂肪酸鹽胺、鹽基乳酸酯及彼等之混合物。這些乳化劑之非限制性實例包括：聚乙二醇 20 山梨糖醇酐單月桂酸酯(聚山梨糖醇酯 20)、聚乙二醇 5 大豆固醇、硬脂醇聚醚-20、鯨蠟硬脂醇-20、PPG-2 甲基葡萄糖醚二硬脂酸酯、鯨蠟醇聚醚-10、聚山梨糖醇酯 80、磷酸鯨蠟酯、鯨蠟基磷酸鉀、二乙醇胺鯨蠟基磷酸酯、聚山梨糖醇酯 60、硬脂酸甘油酯、聚氧乙

烯 20 山梨糖醇酐三油酸酯(聚山梨糖醇酯 85)、山梨糖醇酐單月桂酸酯、聚氧乙烯 4 月桂基醚硬脂酸鈉、聚甘油基-4 異硬脂酸酯、月桂酸己酯、PPG-2 甲基葡萄糖醚二硬脂酸酯、PEG-100 硬脂酸酯及彼等之混合物。可用於本發明之另一群非離子性表面活性劑為以山梨糖醇酐或山梨糖醇脂肪酸酯和蔗糖脂肪酸酯之混合物為底質之脂肪酸酯摻合物，在各實例中之脂肪酸宜為 C8-C24，更佳為 C10-C20。較佳之脂肪酸酯乳化劑為山梨糖醇酐或山梨糖醇 C16-C20 與蔗糖 C10-C16 脂肪酸酯之摻合物，尤其是山梨糖醇酐硬脂酸酯及蔗糖椰油酸酯。其可從 ICI 購得，商品名為 Arlatone 2121。

[0247] 本發明中亦可使用陽離子性表面活性劑，尤其是二烷基季銨化合物。這些陽離子性乳化劑之非限制性實例包括硬脂醯胺丙基 PG-磷酸二甲基氯化銨、山箭醯胺丙基 PG 二甲基氯化銨、硬脂醯胺丙基乙基二甲基硫酸乙酯銨、硬脂醯胺丙基二甲基(醋酸肉豆蔻酯)氯化銨、硬脂醯胺丙基二甲基鯨蠟硬脂基對甲苯磺酸酯銨、硬脂醯胺丙基二甲基氯化銨、硬脂醯胺丙基二甲基乳酸銨及彼等之混合物。特佳者為山箭醯胺丙基 PG 二甲基氯化銨。季銨鹽陽離子性表面活性劑之非限制性實例包括那些選自下列群組者：鯨蠟基氯化銨、鯨蠟基溴化銨、月桂基氯化銨、月桂基溴化銨、硬脂基氯化銨、硬脂基溴化銨、鯨蠟基二甲基氯化銨、鯨蠟基二甲基溴化銨、月桂基二甲基氯化銨、月桂基二甲基溴化銨、硬脂基二甲基氯化銨、硬脂基二甲

基溴化銨、鯨蠟基三甲基氯化銨、鯨蠟基三甲基溴化銨、月桂基三甲基氯化銨、月桂基三甲基溴化銨、硬脂基三甲基氯化銨、硬脂基三甲基溴化銨、月桂基二甲基氯化銨、硬脂基二甲基鯨蠟基二牛脂基二甲基氯化銨、二鯨蠟基氯化銨、二鯨蠟基溴化銨、二月桂基氯化銨、二月桂基溴化銨、二硬脂基氯化銨、二硬脂基溴化銨、二鯨蠟基甲基氯化銨、二鯨蠟基甲基溴化銨、二月桂基甲基氯化銨、二月桂基甲基溴化銨、二硬脂基甲基氯化銨、二硬脂基甲基溴化銨及彼等之混合物。額外之季銨鹽包括那些其中 C12 至 C30 烷基碳鏈係衍生自牛脂脂肪酸或椰油脂肪酸者。術語“牛脂”係指從牛脂脂肪酸(通常為氫化牛脂脂肪酸)衍生之烷基團，其通常具有在 C16 至 C18 範圍內之烷基鏈的混合物。術語“椰油”係指從椰油脂肪酸衍生之烷基團，其通常具有在 C12 至 C14 範圍內之烷基鏈的混合物。從這些牛脂及椰油來源衍生之季銨鹽的實例包括二牛脂基二甲基氯化銨、二牛脂基二甲基硫酸甲酯銨、二(氫化牛脂基)二甲基氯化銨、二(氫化牛脂基)二甲基醋酸酯銨、二牛脂基二丙基磷酸酯銨、二牛脂基二甲基硝酸銨、二(椰油烷基)二甲基氯化銨、二(椰油烷基)二甲基溴化銨、牛脂基氯化銨、椰油基氯化銨及彼等之混合物。具有帶有酯鍵之烷基的季銨化合物之實例為二牛脂基氧乙基二甲基氯化銨。更佳之陽離子性表面活性劑係選自山箭醯胺丙基 PG 二甲基氯化銨、二月桂基二甲基氯化銨、二硬脂基二甲基氯化銨、二肉荳蔻基二甲基氯化銨、二棕櫚基二甲基氯化

銨、二硬脂基二甲基氯化銨、硬脂醯胺丙基 PG-磷酸二甲基氯化銨、硬脂醯胺丙基乙基二甲基硫酸乙酯銨、硬脂醯胺丙基二甲基(醋酸肉豆蔻酯)氯化銨、硬脂醯胺丙基二甲基鯨蠟硬脂基對甲苯磺酸酯銨、硬脂醯胺丙基二甲基氯化銨、硬脂醯胺丙基二甲基乳酸銨及彼等之混合物。再更佳之陽離子性表面活性劑為那些選自山箭醯胺丙基 PG 二甲基氯化銨、二月桂基二甲基氯化銨、二硬脂基二甲基氯化銨、二肉豆蔻基二甲基氯化銨、二棕櫚基二甲基氯化銨及彼等之混合物者。陽離子性表面活性劑及結構劑的較佳組合為山箭醯胺丙基 PG 二甲基氯化銨及/或山箭醇，其中該比例宜經優化以保持或提高物理及化學穩定性，尤其是當這類組合含有離子及/或高極性溶劑時。

[0248] 多種陰離子性表面活性劑亦可用於本發明中。陰離子性表面活性劑之非限制性實例包括烷醯羧乙磺酸鹽及烷基和烷基醚硫酸鹽。以羧乙磺酸酯化並中和之脂肪酸的反應產物(即，烷醯基羧乙磺酸鹽)通常具有式 $\text{RCOOCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{M}$ ，其中 R 為具有約 10 至約 30 個碳原子之烷基或烯基，且 M 為水溶性陽離子，諸如銨、鈉、鉀及三乙醇胺。例如，該脂肪酸係從椰油或棕櫚仁油衍生。這些羧乙磺酸鹽之非限制性實例包括那些選自下列群組之烷醯羧乙磺酸鹽：椰油醯羧乙磺酸銨、椰油醯羧乙磺酸鈉、月桂醯羧乙磺酸鈉、硬脂醯羧乙磺酸鈉，及彼等之混合物。亦合適的有甲基牛磺酸之脂肪酸、醯胺之鹽類。烷基及烷基醚硫酸鹽通常分別具有式 ROSO_3M 及 $\text{RO}(\text{C}_2\text{H}_5)_n\text{SO}_3\text{M}$ 。

$4O)_xSO_3M$ ，其中 R 為具有約 10 至約 30 個碳原子之烷基或烯基，x 為約 1 至約 10，M 為水溶性陽離子，諸如銨、鏈烷醇胺，諸如三乙醇胺、一價金屬，諸如鈉和鉀，以及多價金屬陽離子，諸如鎂和鈣。較佳地，在烷基和烷基醚硫酸鹽中之 R 具有約 8 至約 18 個碳原子，更佳為約 10 至約 16 個碳原子，再更佳為約 12 至約 14 個碳原子。通常，該烷基醚硫酸鹽係製成環氧乙烷及具有約 8 至約 24 個碳原子之一元醇的縮合產物。該醇可為合成的，亦可從脂肪(例如椰油、棕櫚仁油、牛脂)衍生。從椰油或棕櫚仁油衍生之月桂醇及直鏈醇為較佳者。這類醇與約 0 至約 10(較佳為約 2 至約 5，更佳為約 3)之莫耳比的環氧乙烷反應，再將由此產生之分子物種的混合物(例如平均每莫耳醇與 3 莫耳環氧乙烷反應)硫酸化並中和。另一合適之陰離子性表面活性劑類別為通式 R_1-SO_3-M 之有機，硫酸反應產物的水溶性鹽，其中 R_1 係選自包括具有約 8 至約 24(較佳為約 10 至約 16)個碳原子之直鏈或支鏈型、飽和脂族烴基的群組；且 M 為如上述之陽離子。其他陰離子性合成之表面活性劑包括稱為琥珀醯胺酸鹽之類別、具有約 12 至約 24 個碳原子之烯烴磺酸鹽及 β -烷氧基烷烴磺酸鹽。這些物質之實例有月桂基硫酸鈉及月桂基硫酸銨。適合用於該組成物中之其他陰離子性表面活性劑為琥珀酸鹽，其實例包括 N-十八烷基磺基琥珀酸二鈉；月桂基磺基琥珀酸二鈉；月桂基磺基琥珀酸二銨；N-(1,2-二羧乙基)-N-十八烷基磺基琥珀酸四鈉；磺基琥珀酸鈉之二戊

酯；磺基琥珀酸鈉之二己酯；及磺基琥珀酸鈉之二辛酯。其他合適之陰離子性表面活性劑包括具有約 10 至約 24 個碳原子之烯烴磺酸鹽。除了真正的烯烴磺酸鹽及一部分羧基烷磺酸鹽外，該烯烴磺酸鹽可根據反應條件、反應物之比例、起始烯烴之性質及烯烴原料中之雜質和磺化過程中的副反應而含有少量之其他物質，諸如烯烴二磺酸鹽。另一類適合用於本組成物中之陰離子性表面活性劑為 β -烷氧基烷磺酸鹽類。其他可用於本發明之陰離子性物質為通常具有約 8 至約 24 個碳原子(較佳為約 10 至約 20 個碳原子)之脂肪酸的皂類(即，鹼金屬鹽，例如鈉鹽或鉀鹽)。用於製備皂類之脂肪酸可從天然來源取得，諸如，例如從植物或動物衍生之甘油酯(例如棕櫚油、椰油、大豆油、蓖麻油、牛脂、豬油等等)取得。脂肪酸亦可經由合成製備。

[0249] 兩性及兩性離子性表面活性劑亦可用於本發明中。可用於本發明之組成物中的兩性及兩性離子性表面活性劑之實例為那些被廣義地描述為脂族二級胺和三級胺之衍生物者，其中該脂族基可為直鏈或支鏈且其中該脂族取代基之一含有約 8 至約 22 個碳原子(較佳為 C8-C18)且一個含有陰離子性水增溶基團，例如羧基、磺酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽或膦酸鹽。實例有烷基亞胺基醋酸鹽，及式 $RN [CH_2)_mCO_2M]_2$ 和 $RNH(CH_2)_mCO_2M$ 所示之亞胺基二烷酸鹽及胺基烷酸鹽，其中 m 為 1 至 4， R 為 C8-C22 烷基或烯基，且 M 為 H、鹼金屬、鹼土金屬銨或烷醇銨。

用於本發明之較佳的兩性表面活性劑中包括椰油醯兩性醋酸鹽、椰油醯兩性二醋酸鹽、月桂醯兩性醋酸鹽、月桂醯兩性二醋酸鹽及彼等之混合物。亦包括咪唑鎗及鉍衍生物。合適之兩性表面活性劑的具體實例包括鈉 3-十二烷基胺基丙酸鈉、3-十二烷基胺基丙磺酸鈉，N-烷基牛磺酸，諸如經由將十二烷基胺與羥乙磺酸鈉反應所製備者； N-較高烷基天門冬胺酸；及以商品名“Miranol” 銷售之產品。有用之兩性表面活性劑的其他實例包括磷酸鹽，諸如椰油醯胺丙基 PG-二甲基氯化鉍磷酸酯(可以 Monaquat PTC 之產品形式從 Mona 公司購得)。適合用於本組成物中之兩性離子性表面活性劑為本技藝所熟知，且包括那些被廣義地描述為脂族季鉍、鎘和銻化合物之衍生物的表面活性劑，其中該脂族基可為直鏈或支鏈，其中該脂族取代基之一含有約 8 至約 18 個碳原子，一個含有陰離子性基團，諸如羧基、磺酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽或膦酸鹽。兩性離子，諸如甜菜鹼為較佳者。甜菜鹼之實例包括較高烷基甜菜鹼，諸如椰油二甲基羧甲基甜菜鹼、月桂基二甲基羧甲基甜菜鹼、月桂基二甲基 α -羧乙基甜菜鹼、鯨蠟基二甲基羧甲基甜菜鹼、鯨蠟基二甲基甜菜鹼(可以 Lonzaine 16SP 之產品形式從 Lonza 公司取得)、月桂基雙-(2-羥乙基)羧甲基甜菜鹼、硬脂基雙-(2-羥丙基)羧甲基甜菜鹼、油基二甲基 γ -羧丙基甜菜鹼、月桂基雙-(2-羥丙基) α -羧乙基甜菜鹼、椰油基二甲基磺丙基甜菜鹼、硬脂基二甲基磺基丙基甜菜鹼、月桂基二甲基磺乙基甜菜鹼、月桂基雙-

(2-羥乙基)磺丙基甜菜鹼及醯胺基甜菜鹼和醯胺基磺基甜菜鹼(其中 $\text{RCONH}(\text{CH}_2)_3$ 基團係連接在甜菜鹼之氮原子上)、油基甜菜鹼(可以兩性 Velvetex OLB-50 之產品形式從 Henkel 公司取得)及椰油醯胺丙基甜菜鹼(可以 Velvetex BK-35 及 BA-35 之產品形式從 Henkel 公司取得)。其他有用之兩性和兩性離子性表面活性劑包括磺基甜菜鹼及羥基磺基甜菜鹼，諸如椰油醯胺基丙基羥基磺基甜菜鹼(可以 Mirataine CBS 之產品形式從 Rhone-Poulenc 公司取得)及對應於式 $\text{RCON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{M}$ 之烷醯基肌胺酸鹽，其中 R 為具有約 10 至約 20 個碳原子之烷基或烯基，且 M 為水溶性陽離子，諸如銨、鈉、鉀及三烷醇胺(例如三乙醇胺)，其較佳實例為月桂醯基肌胺酸鈉。

增稠劑

[0250] 適合包含在本文所描述之組成物中的增稠劑包括那些常作為用於局部施用之賦形劑或載體以增加該調合物之黏度的作用劑。增稠劑亦可用於改善調合物和產品之穩定性。

[0251] 更具體地說，這類實例包括但，不限於丙烯醯胺共聚物、瓊脂糖、支鏈澱粉、膨潤土、藻酸鈣、羧甲基纖維素鈣、卡波姆、羧甲基殼聚糖、纖維素膠、糊精、明膠、氫化牛脂、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基澱粉、藻酸鎂、甲基纖維素、微晶型纖維素、果膠、各種聚乙二醇、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、聚乙烯醇、各種聚

丙二醇、丙烯酸鈉共聚物、角叉菜膠鈉、黃原膠 及/或酵母 β -葡聚糖。

[0252] 更常地，使用羧酸聚合物作為增稠劑。羧酸聚合物為含有一或多種衍生自丙烯酸、經取代之丙烯酸及這些丙烯酸和經取代之丙烯酸的鹽和酯之單體之交聯化合物，其中該交聯劑含有二或多個碳-碳雙鍵且係從多元醇衍生。可用於本發明之羧酸聚合物商品的實例包括卡波姆，其為丙烯酸與蔗糖或季戊四醇之烯丙醚交聯的均聚物。卡波姆可以 Carbopol®900 系列(例如 Carbopol®954)之產品形式自 BF Goodrich 公司取得。此外，其他合適之羧酸聚合物作用劑包括 C10-30 丙烯酸烷基酯與一或多種丙烯酸、甲基丙烯酸單體或彼等之短鏈(即 C1-4 醇)酯之一的共聚物，其中該交聯劑為蔗糖或季戊四醇的烯丙基醚。這些共聚物稱為丙烯酸酯/C10-30 烷基丙烯酸酯交聯聚合物且可以 Carbopol®1342、Carbopol®1382、Pemulen TR-1 及 Pemulen TR-2 之產品形式自 BF Goodrich 公司購得。可用於本發明之較佳之羧酸聚合物增稠劑的實例包括那些選自卡波姆、丙烯酸酯/C10-30 丙烯酸烷基酯交聯聚合物及彼等之混合物者。

[0253] 此外，可用來作為本發明中之增稠劑的多醣有多種。多醣膠凝劑之非限制性實例包括那些選自下列群組者：纖維素、羧甲基羥乙基纖維素、醋酸丙酸羧酸纖維素、羥乙基纖維素、羥乙基乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基羥乙基纖維素、微晶型纖維素、

纖維素硫酸鈉及彼等之混合物。烷基取代之纖維素亦可用於本發明中。在這些聚合物中，纖維素聚合物之羥基團係經羥烷基化(較佳為經羥乙基化或羥丙基化)以形成羥烷基化纖維素，其再透過醚鍵經 C10-30 直鏈或支鏈烷基進一步修改。通常，這些聚合物為 C10-30 直鏈或支鏈醇與羥烷基纖維素之醚類。可用於本發明之烷基團的實例包括那些選自下列群組者：硬脂基、異硬脂基、月桂基、肉荳蔻基、鯨蠟基、異鯨蠟基、椰油基(例如自椰油之醇類衍生的烷基團)、棕櫚基、油基、亞油基、亞麻基、蓖麻油基、山萵基及彼等之混合物。烷基羥烷基纖維素醚類中之較佳者為 CTFA 命名為鯨蠟基羥乙基纖維素之物質，其為鯨蠟醇與羥乙基纖維素之醚。此物質係由 Aqualon 公司(德拉瓦州 Wilmington) 銷售，商品名為 Natrolsol® CS。額外之實例可在國際化妝品成分字典和手冊(International Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook)、化妝品平台參考資料-化妝品成分字典(the Cosmetic Bench Reference Directory of Cosmetic Ingredients)、由美國藥典(USP)和國家處方集(NF)提供之書籍，及其他本技藝中已知之化妝品和藥物成分的參考文獻中找到。其他有用之多醣包括硬葡聚糖，其為每三個單位帶有一個經(1-6)鍵連之葡萄糖的直鏈型經(1-3)鍵連之葡萄糖單位，其商品實例為來自 Michel Mercier Products 公司(紐澤西州 Mountainside)之 Clearogel™ CS11。

[0254] 可用於本發明之其他增稠及膠凝劑包括主要衍生自天然來源之物質。這些膠凝劑膠之非限制性實例包括阿拉伯膠、瓊脂、褐藻膠、藻酸、藻酸鉍、支鏈澱粉、藻酸鈣、角叉菜膠鈣、肉毒鹼、角叉菜膠、糊精、明膠、結冷膠、瓜爾膠、瓜爾羥丙基三甲基氯化鉍、鋰皂石、透明質酸、水合二氧化矽、羥丙基殼聚糖、羥丙基瓜爾膠、刺梧桐樹膠、海帶、刺槐豆膠、納豆膠、藻酸鉀、角叉菜膠鉀、藻酸丙二醇、菌核膠、羧甲基右旋糖酐鈉、硫酸右旋糖酐、角叉菜膠鈉、黃蓍膠、黃原膠及/或彼等之混合物。此外，本發明之組成物亦可選擇性地含有聚丙烯醯胺聚合物，尤其是非離子性聚丙烯醯胺聚合物，包括經取代之支鏈型或無支鏈聚合物。這些聚丙烯醯胺聚合物中之更佳者為 CTFA 命名為聚丙烯醯胺及異鏈烷烴和月桂醇聚醚-7 之非離子性聚合物，其商品為來自 Seppic 公司(紐澤西州 Fairfield) 之 Sepigel 305。可用於本發明中之其他聚丙烯醯胺聚合物包括丙烯醯胺和經取代之丙烯醯胺與丙烯酸和經取代之丙烯酸的多嵌塊共聚物。

[0255] 本發明之較佳組成物包括選自下列群組之增稠劑：羧酸聚合物、交聯聚丙烯酸酯聚合物、聚丙烯醯胺聚合物及彼等之混合物，更佳者係選自羧酸聚合物、聚丙烯醯胺聚合物及彼等之混合物。

滲透增進劑

[0256] 滲透增進劑為藉由暫時分別減少皮膚或黏膜

之抗滲性來促進滲透劑透過皮膚或黏膜吸收。理想地，這些物質應為藥學上惰性、無毒、無刺激性、無致敏性、與辛醯肌肽相容、無臭、無味、無色且價格低廉的，並具有良好之溶劑性質。該增進劑不應導致體液、電解質及其他內源性物質明顯損失，且皮膚或黏膜應在其移除時在可接受的時間內恢復其屏障性質。無單一滲透增進劑可擁有所有需要之性質。然而，許多增進劑顯現出許多這些特質，且已有關於彼等之描述(例如 Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 1131-1140 中所回顧者)或目前正在研究。

抗組織胺

[0257] 抗組織胺(亦稱為組織胺拮抗劑)為經由阻斷組織胺連接組織胺受體；或經由抑制組織胺酸脫羧酶催化組織胺酸轉化為組織胺之酶活性；或類似作用來抑制組織胺作用之物質。抗組織胺之實例有阿伐斯汀(acrivastine)、氮卓斯汀(azelastine)、溴苯那敏(brompheniramine)、布克力嗪(buclicline)、溴苯海拉明(bromodiphenhydramine)、卡比沙明(carbinoxamine)、西替利嗪(cetirizine)、氯丙嗪(chlorpromazine)、賽克力嗪(cyclizine)、氯苯那敏(chlorpheniramine)、氯苯海拉明(chlorodiphenhydramine)、西米替丁(cimetidine)、氯馬斯汀(clemastine)、賽庚啉(cyproheptadine)、氯雷他定(desloratadine)、右溴苯那敏(dexbrompheniramine)、右旋氯苯吡胺(deschlorpheniramine)、

右氯苯那敏 (dexchlorpheniramine) 、 茶苯海明 (dimenhydrinate) 、 二甲茛定 (dimetindene) 、 苯海拉明 (diphenhydramine) 、 多西拉敏 (doxylamine) 、 依巴斯汀 (ebastine) 、 恩布拉敏 (embramine) 、 法莫替丁 (famotidine) 、 非索非那定 (fexofenadine) 、 拉呋替丁 (lafutidine) 、 左旋西替利 (levocetirizine) 、 氯雷他定 (loratadine) 、 美克洛嗪 (meclozine) 、 米氮平 (mirtazapine) 、 尼扎替丁 (nizatidine) 、 奧洛他定 (olopatadine) 、 奧芬那君 (orphenadrine) 、 苯茛胺 (phenindamine) 、 非尼拉敏 (pheniramine) 、 苯托沙敏 (phenyltoloxamine) 、 普魯米近 (promethazine) 、 吡拉明 (pyrilamine) 、 喹硫平 (quetiapine) 、 雷尼替丁 (ranitidine) 、 羅沙替丁 (roxatidine) 、 盧帕他定 (rupatadine) 、 曲吡那敏 (tripelennamine) 及曲普利啉 (triprolidine) 。

[0258] 若該組成物需要增強及/或額外之益處和性質 (例如抗痤瘡、抗微生物、抗皺紋、皮膚美白、抗發紅、抗氧化劑、皮膚保護劑、遮光、毛髮生長、抗發炎、潤膚劑、保濕、增強之皮膚滲透性等等)，欲包含在該組成物中之額外物質的選擇係取決於與辛醯肌肽 (或其一或多種衍生物) 相關之限制 (例如穩定性、溶解等等)，且在適用之情況下，接下去之使用係根據該組成物來設想。

[0259] 如上述，本發明之組成物可包含一或多種不同的、傳統的或非傳統的額外物質，該額外物質將對該組成物之目標提供一些益處。更具體地說，與單獨使用辛醯

肌肽(或其一或多種衍生物) 相比較，辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)與選定之額外物質的組合可產生增強之效力。該增強之效力可為加成的(單獨之個別作用劑的效力總和)，或可為協同的(大於該單獨之個別作用劑的效力總和)。當然，包含額外成分或物質之決定及特定成分或物質之選擇係取決該組成物及產品調合物之特定用途。

[0260] 例如，使用一或多種合適之抗皺物質(例如視黃酸、視黃醇、轉化生長因子 β -1、選定之肽等等)將增加該含有辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)之組成物在局部投予後的臨床效力(例如減少皮膚皺紋)；使用一或多種合適之潤膚劑物質(例如辛基十二烷醇等等)將增加該含有辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)之組成物在局部投予後的臨床效力(例如改善皮膚感覺或感受)；使用一或多種合適之保濕劑物質(例如甘油、透明質酸等等)將增加該含有辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)之組成物在局部投予後的臨床效力(例如增加皮膚保濕)；使用一或多種合適之皮膚滲透增進劑物質(例如丙二醇、丁二醇、乙醇、油酸、月桂酸、棕櫚酸、棕櫚酸異丙酯、DMSO、月桂基硫酸鈉、Azone®等等)將增加該含有辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)之組成物在局部投予後的臨床效力(例如減少皮膚皺紋)；使用一或多種合適之抗炎物質(例如紅沒藥醇(bisabolol)、甘草次酸、亞油酸、琉璃苣籽油、小麥胚芽油等等)將增加該含有辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)之組成物在局部投予後的臨床效力(例如減少皮膚或黏膜

之刺激或發紅)；使用一或多種合適之局部麻醉物質(例如利多卡因(lidocaine)、鹽酸普莫卡因(pramoxine hydrochloride)等等)將增加該含有辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)之組成物在局部投予後的臨床效力(例如減少局部疼痛)；而使用一或多種合適之局部抗組織胺物質(例如苯海拉明等等)將增加該含有辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)之組成物在局部投予後的臨床效力(例如減少局部搔癢)。

載體及賦形劑

[0261] 本發明之組成物亦可含有一或多種可接受用於投予模式之載體及/或賦形劑(即，用於局部施用及/或用於皮下投予)。熟習本技藝之人士將有能力例行選擇用於投予模式之適當載體及/或賦形劑。根據用途及投予方式，本發明之組成物亦可以含有可接受用於注射、植入或皮下放置之載體及/或賦形劑。

[0262] 該載體及/或賦形劑可為多種不同形式。合適之載體及/或賦形劑的非限制性實例包括單純溶液(以水或油為底質)、乳劑、分散體、多相體系、半固體形式、固體形式(粉末、棒、貼片)、皮膚面膜、棉紙、泡沫及氣霧劑。例如乳劑載體及/或賦形劑可包括，但不限於水包油、水包聚矽氧、油包水、聚矽氧包水、水包油包水、油包水包油及聚矽氧包水包油乳劑。

[0263] 根據所需之產品形式，較佳之載體及/或賦形

劑可含有乳劑，諸如水包油乳劑(例如水包聚矽氧)及油包水乳劑(例如聚矽氧包水乳劑)。於一實例中，水包油乳劑為特佳者。根據本發明之乳劑可含有水相及脂質或油。脂質及油可源自動物、植物或石油且可為天然或合成的(例如人造的)。

[0264] 較佳之乳劑亦可含有保濕劑，諸如甘油。乳劑可進一步含有約 0.1%至約 25%，較佳為約 0.2%至約 10%之乳化劑(emulsifying agent)(乳化劑(emulsifier)) (按該組成物之重量計)。乳化劑可為非離子性、陰離子性或陽離子性。合適之乳化劑揭示於，例如 McCutcheon's Detergents and Emulsifiers，北美版，317-324 頁(1986)。

[0265] 根據所需之產品形式，合適之乳劑可具有廣範圍之黏度。在周圍條件下，本發明之組成物可為可傾倒之液體、半固體至高黏度系統(例如固體)之形式。

[0266] 任何該組成物可含有水性載體及/或賦形劑，其存在量通常為約 20%至約 99%，較佳為約 60%至約 90%。該水性載體及/或賦形劑可含有水、或水和有機溶劑(例如醇，包括，但不限於乙醇、甘油、丙二醇、丁二醇、其他二醇類等等)之可溶混的混合物，但較佳為含有水與明顯較低或無有機溶劑之濃度，除非偶然在組成物中納入少量其他必要或可選擇之組分。

[0267] 本發明之組成物(包括，但不限於溶液，乳劑，精華液及乳霜)可含有可接受之潤膚劑。較佳地，這

類組成物含有約 1%至約 80%之潤膚劑。如本文所使用之“潤膚劑”係指可用於防止或減輕乾燥，以及保護皮膚之物質。已知之合適的潤膚劑有很多種且可用於本發明中。除了上文中提供之潤膚劑的實例外，Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 第 2 版，第 1 冊，32-43 頁 (1972)中含有許多其他適合作為潤膚劑之物質的實例。較佳之潤膚劑為甘油。較佳地，甘油之使用量為約 0.001%至約 80%，更佳為約 0.01%至約 25%，再更佳為約 0.1%至約 10%，再更佳為約 2%至約 5%。

[0268] 根據本發明之塗劑、精華液及乳霜通常包含載體及/或賦形劑，以及一或多種潤膚劑。塗劑及乳霜通常含有約 1%至約 50%，較佳為約 1%至約 20%之潤膚劑；約 50%至約 90%，較佳為約 60%至約 80%之水；及可選擇地，足以提供額外益處之量的額外物質。由於含較多量之潤膚劑、較多量之增稠劑及/或乳化劑系統中之差異，乳霜通常較塗劑及精華液更濃稠。

[0269] 本發明之軟膏可含有動物或植物油或半固體烴類之單純基質，諸如凡士林；吸收水以形成乳劑之吸收軟膏基質；或水溶性載體，例如水溶性溶液載體。軟膏可進一步含有增稠劑(諸如上文及 Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 第 2 版，第 1 冊，72-73 頁 (1972)中所描述者)及/或潤膚劑。例如，軟膏可含有約 2%至約 10%之潤膚劑；約 0.1%至約 2%之增稠劑，以及一或多種足以提供額外益處之量的額外物質。

[0270] 用於清潔之本發明組成物 (“清潔劑”)可與合適之載體(例如上述者)一起配製,較佳地,含有約 1%至約 30%,更佳為約 5%至約 10 %之可接受的表面活性劑。該表面活性劑適合選自陰離子性、非離子性、兩性離子性、兩性及兩性表面活性劑,以及這些表面活性劑之混合物。這類表面活性劑為熟習洗滌技藝之人士所熟知。上文及由 Allured 出版公司出版之 McCutcheon's Detergents and Emulsifiers, 北美版(1986) 中描述多種可用於本發明之表面活性劑的實例。該清潔組成物在其成熟技藝水準下可選擇性地含有清潔組成物中常規使用之其他物質。

[0271] 如本文所使用之術語“粉底”係指液體、半液體、半固體或固體之皮膚化妝品,其包括,但不限於塗劑、乳霜、凝膠、糊劑、塊狀物及類似物。通常,粉底係用在皮膚之整個大面積上,諸如在整個臉部上以提供特定外觀。粉底通常用來提供彩妝品,諸如胭脂、腮紅、蜜粉及類似物之附著基底,並且趨向於掩蓋皮膚之缺陷並賦予皮膚平滑、均勻的外觀。本發明之粉底包括皮膚病學上可接受之載體且可包含常規成分,諸如油、著色劑、顏料、潤膚劑、香料、蠟、穩定劑等等。

[0272] 若該組成物係用於注射,本發明之組成物亦可含有可接受用於注射在皮膚上及/或在皮膚下之液體。可使用本技藝已知或其他任何合適之可接受的液體。

組成物製劑

[0273] 本發明的組成物通常係藉由常規方法製備,

諸如本技藝已知之製造適合用於局部施用的組成物之方法。這類方法通常可在一或多個步驟中，加熱或不加熱、冷卻或不冷卻等等類似步驟中進行。

[0274] 此外，本發明之組成物亦可藉由常規方法，諸如製造適合用於注射之組成物的技藝中已知之方法製備。

[0275] 如本文所使用之“調合物”為根據特定程序製備之混合物。

[0276] 根據本發明之組成物的物理形式並不重要。其可為任何蓋倫派醫學(galenic)形式，諸如氣霧劑、乳霜、塗劑、乳汁或乳軟膏、凝膠、乳劑、分散液、溶液、懸浮液、清潔劑、粉底、無水製劑(棒、尤其是唇膏、身體及沐浴油)、淋浴及沐浴凝膠、洗髮精及頭皮治療塗劑、用於護理皮膚或毛髮之乳霜或塗劑、用於護理皮膚或毛髮之凝膠或溶液、用於護理生殖器(例如外陰、陰道、陰莖、陰囊)之乳霜或塗劑、用於護理生殖器之凝膠或溶液、卸妝塗劑或乳霜、防曬塗劑、乳汁、人造防曬塗劑；刮鬍前、刮鬍或刮鬍後乳霜、泡沫、凝膠或塗劑；彩妝、唇膏、睫毛膏或指甲油；皮膚精油、精華液；黏合或吸附物質、皮膚面膜；棉紙；保濕貼片、透皮貼片、離子導入貼片、微針貼片；粉末；用於身體及沐浴之潤膚塗劑、噴霧劑、油、粉底、髮蠟、膠狀體、壓緊的或固體懸浮劑、鉛筆、噴霧或 **brossable** 調合物、腮紅、口紅、眼線筆、唇線筆、唇蜜、臉部或身體粉、慕絲或定型膠、指甲調理

劑、護唇膏、皮膚調理劑、肛門直腸霜劑、衛生乳霜、增濕劑、頭髮噴霧劑、頭髮調理劑、肥皂、身體去角質劑、收斂劑、脫毛劑及燙髮溶液、去頭皮屑調合物、防脫髮調合物、防汗及止汗調合物、鼻噴霧劑；等。

[0277] 這些組成物亦可以欲施用顏色或防止嘴唇破裂之唇膏形式，或用於眼睛或臉部粉底之化妝產品形式存在。根據本發明之組成物包括化妝品、個人護理產品、女性產品、男性產品、衛生產品及皮膚病學或藥學製劑。

[0278] 當存有影響該細胞外基質之動物皮膚的傷口或缺陷或失調時，亦可將本發明之組成物施用在動物皮膚上。

[0279] 根據本發明之組成物可單獨製成溶液、分散體、乳劑、糊劑或粉末形式、或為預混物形式、或個別存在於載劑中、或為在載體中之預混物形式，諸如大膠囊、微膠囊、或奈米膠囊、大球粒、微球粒、或奈米球粒、脂質體、油質體、立方液晶(cubosome)；大顆粒、微顆粒或奈米顆粒；或大海綿、微海綿或奈米海綿；或大膠囊、微膠囊和奈米奈米膠囊；或大球粒、微球粒、或奈米球粒；微或奈米乳劑；或吸附在針之尖端上；或吸附在微針上或微針陣列上；或吸附在有機聚合物粉末、滑石、膨潤土或其他無機或有機支撐物上。

[0280] 此外，根據本發明之組成物可以結合、或納入、或吸收入、或吸附在下列物上的任何形式使用：大顆粒、微顆粒和奈米顆粒；或大海綿、微海綿或奈米海綿；

或大膠囊、微膠囊和奈米膠囊；或大球粒、微球粒或奈米球粒；或吸附(例如經由塗層)在微針貼片或陣列(諸如由 Ameri M.等等， Pharm Res 2010, 27: 303-313 所描述者)上；以用於處理紡織品、天然或合成纖維、羊毛，及任何可用於欲與皮膚接觸之日間或夜間衣物或內衣的物質、手帕或布，以經由此皮膚/紡織品接觸來發揮其效果並允許連續局部投遞。

[0281] 根據本發明之組成物亦可製備成裝置形式(例如醫療裝置、藥物及醫療裝置之間的組合)或以裝置形式使用。較佳之裝置包括，但不限於用於克服生物屏障之裝置，諸如超音波裝置(即，超音波導入、聲孔效應、聲消融)、電子裝置(離子導入、電穿孔)、高壓裝置(即，液體注射、粉末注射)、微針(即，實心、空心、可降解的、塗層的)、熱及光學裝置(即，光、紅外線、雷射、射頻)、其他降低皮膚屏障之物理裝置(即等等離子體裝置、微磨皮、磨皮、抽吸裝置、大針裝置等等)、藉由化學方法降低皮膚屏障的裝置(例如化學去角質裝置、皮膚腐蝕(例如使用 NaOH)裝置)及/或彼等之任何組合或組合裝置。克服生物屏障之方法和裝置的一些實例已描述於 Advanced Drug Delivery Reviews 2013, 65, 100-103 (以引用方式納入本文)中。

[0282] 此外，根據本發明之組成物可以欲放置在皮膚或黏膜組織中、或皮膚或黏膜組織下之任何形式(例如經由注射、植入或皮下放置)使用。

治療方法

[0283] 本發明關於組成物作為化妝品、個人護理或醫療產品之應用。

[0284] 根據本發明之組成物可局部施用在臉部、頸部、頸線、肩部、頭皮、手、手掌、手臂、腿、腳、腳掌、胸部、乳房、背、腹、臀、外陰、或陰莖和陰囊、肛門及/或人體之任何其他皮膚區域上。

[0285] 此外，根據本發明之組成物亦可區域性或局部施用在眼睛、嘴、鼻子之任何區域；乳房乳頭、外陰、陰道及陰道口；或陰莖和陰囊；直腸及/或人體之任何其他黏膜區域上。

[0286] 此外，根據本發明之組成物亦可區域性或局部施用在人體之其他表面，包括頭髮和指甲、或任何傷口、癍痕、或受萎縮或其他與細胞外基質組分中之變化相關的病況、失調或疾病影響之皮膚及黏膜表面區域。

[0287] 此外，根據本發明之組成物亦可藉由注射、植入或皮下放置來施用。

[0288] 舉例來說，本文所描述之組成物可使用注射器、微導管、貼片、離子導入貼片、微針及/或微針陣列或貼片施用。此外，該組成物亦可結合使用(例如之前、之後或同時)其他改變皮膚之滲透特性的皮膚裝置來施用，諸如，例如雷射、光、紅外線、射頻、超音波、電穿孔、超音波導入、熱、等離子體及/或高壓裝置，及/或彼

等之任何組合(包括組合裝置)。亦可使用任何其他常用之工具投予。

[0289] 此外，根據本發明之組成物亦可施用在動物中。

[0290] 於一實例中，本發明關於用於改善皮膚之一般狀態的美容治療方法，其涉及局部施予皮膚有效量之如上述定義的組成物。更具體地說，這類方法可用於預防及/或治療內因性及外因性皮膚老化之跡象；用於預防及/或治療皮膚鬆弛及/或改善皮膚之色調及/或緊緻度及/或彈性；用於預防及/或治療皮膚萎縮及/或改善真皮及表皮之密度；給予或退回真皮和表皮之體積；用於預防及/或治療皮膚脫水；用於預防及/或治療皮膚粗糙；用於預防及/或治療橘皮組織、用於預防及/或治療妊娠紋、用於減少皮下組織內之脂肪組織擴張及/或防止發展；用於亮白及/或漂白肌膚；用於預防及/或治療皮膚中之分子糖基化；及/或用於預防及/或治療由於氧化作用造成之皮膚退化。

[0291] 本發明亦提供改善萎縮性組織之一般狀態的方法，其涉及局部施予該組織有效量之如上述定義的組成物。更具體地說，這類方法可用於修復受損之皮膚；用於修復化妝及皮膚病學程序後之皮膚；用於預防及/或治療女性生殖器萎縮、用於預防及/或治療外陰陰道萎縮；用於預防及/或治療與停經有關之皮膚病況及失調；用於預防及/或治療與女性體內雌激素水準降低有關之皮膚病況及失調；用於預防及/或治療外陰痛；用於預防及/或治療

外陰硬化性苔蘚；用於預防及/或治療外陰皮膚病；用於預防及/或治療女性生殖器之內因性及外因性老化的跡象；及/或用於預防及/或治療男性生殖器之內因性及外因性老化的跡象。

[0292] 在局部施用本發明之組成物後的數小時到數天之內可以在受影響之人皮膚或人組織(例如外陰及/或陰道)上注意到一些益處(例如增濕、舒緩、鎮靜、緊緻、平滑感等等)。然而，通常需要至少 30 天才能注意到益處(例如抗老化、皺紋減少、皮膚美白、抗發紅、改善萎縮、傷口癒合等等)。因而，應至少每天將該組成物施用在受影響之人皮膚或人組織上一至兩次。

[0293] 本發明之任何組成物的有效劑量(例如治療、美容、藥學及/或醫療上之有效劑量)的測定方法係在本技藝之技術人員的常規水準內。

套組及劑量型

[0294] 根據本發明，可建議使用具有數個隔室或套組(具有一或多個容器)之產品或裝置來施用本發明之組成物。藉由非限制性實例舉例，在第一隔室或容器內具有包含辛醯肌肽、選定之三胜肽及/或四胜肽(或其一或多種衍生物)之組成物，而第二隔室或容器內具有一或多種額外物質(例如一或多種生物活性成分及/或一或多種非活性成分，諸如賦形劑及/或載體)，在此情況中，包含在該第一及第二隔室中之組成物被認為是用於同時、分開或在時

間上分步使用的組合組成物，尤其是在上述定義之治療的任一種治療中。或者，根據本發明之套組可將該組成物之組分包含在分開的隔室或容器中，或者可將某些組分包含在同一隔室或容器中，而其他組分則是在分開的隔室或容器中。較佳地，這類套組亦包含使用說明書。

[0295] 本文所描述之任一組成物可以單位劑量型供應，以易於投予及使劑量均勻。如本文所使用之劑量單位型係指適合作為用於欲治療之哺乳動物個體的單位劑量的物理上離散之單位；各單位含有經計算之預定量的辛醯肌肽(及一或多種額外的活性成分)，其可與所需之化妝及/或藥學載體聯合以產生所欲之美容、個人護理或治療效果。用於本發明之劑量單位型的規格係由(a)該組成物之獨特特性及欲取得之特定維護、治療或預防效果，及(b)複合用於治療個體之辛醯肌肽(及一或多種額外的活性成分)的技藝中的固有侷限性規定並直接取決於此。

[0296] 該單位劑量型為以下各種形式中之任一種，包括，例如，但不限於：溶液、任何半固體形式、膠囊、袋、片劑、在氣霧劑或小瓶上之單泵。在組成物之單位劑量中的活性成分之量為有效量，且根據所涉及之特定治療而有變化。

[0297] 熟習本技藝之人士將感知有時需要根據患者之年齡和病況進行劑量之例行改變。該劑量亦將取決於該投予途徑。

實施例

[0298] 以下描述辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 及 GEKG 之化學合成方法的實例，以及根據本發明之合適組成物及彼等之製備方法。這些組成物及彼等之製備方法為代表性的，並不用於限制本發明之範圍。

[0299] 本文所列舉之實例係用於示範實行本發明之各種態樣，且不欲在任何方面限制本發明。除非另有說明，應理解的是，本發明之組成物中各成分之濃度為按組成物之總重量計的重量百分比(重量%)。除非另有說明，所有測量均在 25°C 進行。

[0300] 下列實施例描述並證明本發明範圍內之各種態樣。該實施例僅用於說明，而不應被認為是限制本發明。另外，為了說明之目的將描述幾種組成物及彼等於局部投予之用途。

實施例 1：胜肽辛醯肌肽之合成方法的實例

[0301] 二胜肽辛醯肌肽可根據胜肽化學中之標準程序使用固相合成或液相合成法製備。第 1 圖中說明一種藉由固相合成法來合成及純化辛醯肌肽之醋酸鹽型（辛醯- β -Ala-His-OH）的方法實施例。

[0302] 使用標準方法(例如結晶化(如本實例中所示者)、薄層色層分析法、管柱色層分析、製備型 HPLC、液體-液體萃取法等等)純化該合成之辛醯肌肽。其同一性可藉由 ESI-MS 確認，而其純度可藉由 HPLC 測定。亦可

使用本技藝中已知之其他用於胜肽或脂胺基胜肽的分析方法來測定同一性及純度。

實施例 2：棕櫚醯-GHK 之合成方法的實施例

[0303] 根據胜肽化學中之標準方法，使用固相合成法或液相合成法來製備三胜肽棕櫚醯-GHK。第 2 圖中說明一種藉由固相合成法來合成及純化棕櫚醯-GHK 之醋酸鹽型(棕櫚醯-Gly-His-Lys-OH)的方法實施例。

[0304] 使用標準方法(例如結晶化(如本實例中所實行者)、薄層色層分析法、管柱色層分析、製備型 HPLC、液體-液體萃取法等等)純化該合成之棕櫚醯-GHK。其同一性可藉由 ESI-MS 確認，而其純度可藉由 HPLC 測定。亦可使用本技藝中已知之其他用於胜肽或脂胺基胜肽的分析方法來測定同一性及純度。

實施例 3：胜肽 GEKG 之合成方法的實施例

[0305] 根據胜肽化學中之標準方法，使用本技藝中已知之固相合成法或液相合成法製備胜肽 GEKG(NH₂-Gly-Glu-Lys-Gly-OH)(SEQ ID NO: 1) (參見，例如 Merrifield, J. AM. CHEM. SOC. 85:2149-54 (1963) (以引用方式併入本文))。

[0306] 使用標準方法(例如結晶化(如本實例中所實行者)、薄層色層分析法、管柱色層分析、製備型 HPLC、液體-液體萃取法等等)純化該合成之 GEKG。其同一性可

藉由 ESI-MS 確認，而其純度可藉由 HPLC 測定。亦可使用本技藝中已知之其他用於胜肽或脂胺基胜肽的分析方法來測定同一性及純度。

實施例 4：組成物之製備方法

[0307] 本實例說明製備一系列適合用於局部施用之根據本發明的組成物之方法。這些組成物可含有在可接受之用於局部施用的載體中的單獨之辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)；辛醯肌肽及 GEKG(或其一或多種衍生物)二者的組合物；辛醯肌肽及棕櫚醯-GHK(或其一或多種衍生物)二者的組合物；及/或辛醯肌肽、GEKG 及棕櫚醯-GHK (或其一或多種衍生物)之組合物。此外，任一該組成物亦可包含一或多種額外之物質及/或一或多種適合局部施用之可接受的載體及/或賦形劑。

[0308] 該胜肽辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK、GEKG(以及彼等之衍生物)可分別根據實施例 1、2 及 3 中描述之方法合成。或者，其可藉由本技藝中已知之不同的合成及純化過程取得。亦可從任何胜肽製造商或供應商取得辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK、GEKG(或彼等之衍生物)；無論是固體形式(即，為高純度之鹽；例如純度大於 75%，理想上為大於 90%，且更理想為大於 95%)，或已溶解在適合用於局部施用之單純且可接受之溶劑、賦形劑及/或載體（例如水、甘油、丙二醇、丁二醇、己二醇、低分子量 PEG，諸如 PEG-400 及/或彼等之任何混合物；具有或不具有協

助胜肽溶解和穩定之合適的表面活性劑；及/或具有或不具有抗微生物防腐劑；及/或具有或不具有化學穩定劑，包括抗氧化劑或鐵螯合劑）中。

[0309] 較佳地，根據所使用之組成物以及，或多或少，所尋求之有效作用，存在於該組成物中之辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)的比例係介於組成物之總重量的 0.0001%和 10%之間，更佳為介於 0.001%和 5%之間，再更佳為介於 0.005%和 1%之間。因此，一種較佳之組成物含有在適合用於局部施用之可接受的載體中，比例介於 0.005%和 1%之間的辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)。

[0310] 根據本發明之組成物可經由在組成物之製備過程中的任何階段添加固體形式或溶解在合適之溶劑、賦形劑或適合用於局部施用之載體中的辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)來製備。然而，通常，辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)係在該組成物之製備過程期間以水相的一部分形式添加。例如，在水包油型組成物、水凝膠及含水體系的情況中，辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)可在最後一個步驟加入已預先製備之組成物的主體中，這是經由在較低之溫度下(例如通常低於 60°C；理想為約 20 至 40°C 之間)將已預先溶解或納入溶劑、賦形劑及/或載體系統中之辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)藉由混合或均化(例如使用混合機或均化器)加入組成物之主體中來進行。

[0311] 例如，適合用於局部施用且能夠溶解或納入辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)之溶劑、賦形劑及/或載

體系統可含有一或多種下列成分：水、甘油、丙二醇(propylene glycol)、丙二醇(propanediol)、丁二醇、己二醇、低分子量 PEG (諸如 PEG-400)、環糊精、乙醇及/或彼等之任何混合物。此外，此溶劑或載體系統可進一步含有合適之表面活性劑(例如吐溫(Tween)20、吐溫 80 等等)以協助溶解和穩定該胜肽，及/或含有抗微生物防腐劑以協助防止微生物生長和污染，及/或含有作為化學穩定劑之抗氧化劑或鐵螯合劑(例如 EDTA 等等)。水、甘油、丙二醇(propylene glycol)、丙二醇(propanediol)、丁二醇、環糊精及/或彼等之任何混合物為較佳之成分。

[0312] 在大多數情況中，該額外成分將包括單獨使用或與其他額外成分組合之化妝、皮膚病學上或藥學上可接受的載體。該額外成分之量可在該組成物之約 90%至約 99.9999%的範圍內，較佳為約 95%至約 99.999%，更佳為約 99%至約 99.999%。簡短地說，在本發明組成物中之額外成分的百分比取決於存在於指定之組成物中的辛醯肌肽、棕櫚醯 GHK 及/或 GEKG 所佔的百分比(即，該額外成分構成該組成物之平衡量)。若使用載體(無論是單獨地，例如水，或複合之共溶劑)，其可構成組成物之全部平衡量。

[0313] 當製備組合胜肽辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)與其他胜肽，包括，但不限於胜肽棕櫚醯-GHK(或其一或多種衍生物)及/或胜肽 GEKG(或其一或多種衍生物)之組成物時，那些胜肽可在該組成物之製備過程的任何階段

以其固體形式加入或溶解在用於局部施用之合適的溶劑、賦形劑及/或載體中加入。通常，該胜肽可在該組成物之製備過程中以水相之一部分的形式加入。例如，在水包油型組成物、水凝膠及含水體系的情況中，該胜肽可在最後一個步驟加入已預先製備之組成物的主體中，這是經由在較低之溫度下(例如通常低於 60°C；理想為約 20 至 40°C 之間)將已預先被併入用於局部施用之溶劑、賦形劑及/或載體中之胜肽混合入組成物之主體中來進行。例如，適合用於將該胜肽併入該組成物中之溶劑、賦形劑及/或載體可包括一或多種下列成分：水、甘油、丙二醇(propylene glycol)、丙二醇(propanediol)、丁二醇、己二醇、低分子量 PEG(諸如 PEG-400)、環糊精、乙醇及/或彼等之任何混合物。此外，此溶劑、賦形劑及/或載體可進一步含有合適之表面活性劑(例如吐溫 20，吐溫 80 等等)以協助溶解和穩定該胜肽，及/或含有抗微生物防腐劑以協助防止微生物生長和污染，及/或含有作為化學穩定劑之抗氧化劑或鐵螯合劑(例如 EDTA 等等)。水、甘油、丙二醇(propylene glycol)、丙二醇(propanediol)、丁二醇、環糊精及/或彼等之任何混合物為較佳之成分。

[0314] 然而，當製備組合胜肽的組成物時，若該胜肽為非水溶性或難溶於水，或者若該胜肽無法依上述使用熟習本技藝之人士所知之合適溶劑、賦形劑及/或載體被溶解時，可將該胜肽在製備過程中以油相之一部分的形式加入其中。藉此，可將該胜肽以其固體形式加入油相中，

或溶解在適合用於局部施用且能夠溶解或納入該胜肽之合適溶劑或載體系統(例如油) 中加入。

[0315] 或者，例如，可在製備該水包油組成物之過程的稍早步驟中加入辛醯肌肽(或其一或多種衍生物) 而非在過程結束時添加。藉此，可在製備該組成物之水相時加入辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)；無論是以其固體形式，或溶解在適合用於辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)之溶劑或載體系統中。

[0316] 如形成透明質酸之體外研究期間所發現者(參見下述實施例 5)，當將辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)與棕櫚醯-GHK(或其一或多種衍生物)及 GEKG(或其一或多種衍生物)兩者組合時，辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)對棕櫚醯-GHK (或其一或多種衍生物) 對 GEKG(或其一或多種衍生物)之最佳重量比為 4 份辛醯肌肽 (或其一或多種衍生物)：1 份棕櫚醯-GHK(或其一或多種衍生物)：5 份 GEKG(或其一或多種衍生物)(份係指每一重量單位的份數)。因此，一種較佳之組成物為含有重量比為 4：1：5 之辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)、棕櫚醯-GHK(或其一或多種衍生物) 及 GEKG(或其一或多種衍生物)；而存在於組成物中之在可接受之用於局部施用的載體或賦形劑中的辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)的比例係介於 0.001%和 1%之間。

[0317] 根據本發明，下文中說明適合用於局部施用之組成物，其含有 0.01%、0.013%、0.02%或 0.1%之重量

比為 4 : 1 : 5 的辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 及 GEKG(或其一或多種衍生物)的組合物。

[0318] 此外，下文中亦說明適合用於局部施用之含有 0.01%、0.1%、0.25%、0.5%、1%或 5%(或其一或多種衍生物)之辛醯肌肽的根據本發明之組成物。

[0319] 本文提供這類示例性組成物之製備方法的信息。然而，熟習本技藝之人士將理解亦可使用任何其他合適之方法來製備根據本發明之組成物。

[0320] 在加速之條件(40°C 至 50°C) 下測試依下述取得之組成物的物理化學穩定性(包括，但不限於顏色、氣味、黏度、pH 及/或外觀上之變化)多達三至六個月。在此期間，該組成物是穩定的；意指顏色、氣味、黏度、pH 及外觀沒有變化，或僅有限度及可接受之程度(從基線開始 $\pm 10\%$) 上的改變。如顯示出有必要，可藉由可接受之分析方法(例如 HPLC 等等) 另外測試組成物中之藥物活性成分(例如 OTC 藥物活性成分，諸如遮光活性成分、氫醌、維 A 酸、痤瘡藥物活性成分、紅斑痤瘡藥物活性成分等等) 之化學穩定性。

[0321] 藉由在人體背部進行之貼片試驗挑戰(反複刺激貼片試驗) 及在數種組成物之使用試驗期間測定本文所提供之組成物的局部耐受性(刺激性和過敏性接觸性皮炎可能性)。那些測試透露出這些組成物具有可接受之局部耐受性。這意指該欲用於化妝品、女性、個人護理或衛生用途之組成物既無接觸刺激物，亦無接觸過敏原。該欲用

於藥學用途之組成物(即，藥物)在人體中引起刺激性和過敏性接觸性皮膚炎的可能性為可忽略不計或微小的。因此，那些組成物適合用於局部施用，因為其顯示出穩定且具有可接受之局部耐受性。

[0322] 該組成物可根據用途及投予方法而被填入合適之包裝(容器)中，諸如，例如管子、泵、真空泵、罐、瓶、筆、氣霧劑容器或其他容器中。通常，該組成物係在那些容器中銷售。

組成物 A1：含有 0.1%辛醯肌肽之精華液的實施例

[0323] 依上述製備含有包含高濃度透明質酸之 0.1%辛醯肌肽的精華液，該精華液並含有以下按含量多至少之順序列出之其他組分：水、透明質酸鈉、檸檬酸、苯氧基乙醇、對羥基苯甲酸甲酯鈉、對羥基苯甲酸丁酯鈉、對羥基苯甲酸丙酯鈉及氯化鈉。

組成物 A2：含有 0.25%辛醯肌肽之精華液的實施例

[0324] 依上述製備含有包含高濃度透明質酸之 0.25%辛醯肌肽的精華液，該精華液並含有以下按含量多至少之順序列出之其他組分：水、透明質酸鈉、檸檬酸、苯氧基乙醇、對羥基苯甲酸甲酯鈉、對羥基苯甲酸丁酯鈉、對羥基苯甲酸丙酯鈉及氯化鈉。

組成物 A3：含有 0.5%辛醯肌肽之精華液的實施例

[0325] 依上述製備含有包含高濃度透明質酸之 0.5% 辛醯肌肽的精華液，該精華液並含有以下按含量多至少之順序列出之其他組分：水、透明質酸鈉、檸檬酸、苯氧基乙醇、對羥基苯甲酸甲酯鈉、對羥基苯甲酸丁酯鈉、對羥基苯甲酸丙酯鈉及氯化鈉。

組成物 A4：含有 1%辛醯肌肽之精華液的實施例

[0326] 依上述製備含有包含高濃度透明質酸之 1%辛醯肌肽的精華液，該精華液並含有以下按含量多至少之順序列出之其他組分：水、透明質酸鈉、檸檬酸、苯氧基乙醇、對羥基苯甲酸甲酯鈉、對羥基苯甲酸丁酯鈉、對羥基苯甲酸丙酯鈉及氯化鈉。

組成物 A5：含有 5%辛醯肌肽之精華液的實施例

[0327] 依上述製備含有包含高濃度透明質酸之 5%辛醯肌肽的精華液，該精華液並含有以下按含量多至少之順序列出之其他組分：水、透明質酸鈉、檸檬酸、苯氧基乙醇、對羥基苯甲酸甲酯鈉、對羥基苯甲酸丁酯鈉、對羥基苯甲酸丙酯鈉及氯化鈉。

組成物 B1：含有 0.01%辛醯肌肽之水包油乳霜的實施例

[0328] 依上述製備含有 0.01%辛醯肌肽，不含對羥基苯甲酸酯及三乙醇胺的水包油乳霜，該水包油乳霜並含有

以下按含量多至少之順序列出之其他組分：水、辛基十二烷醇、油酸癸酯、硬脂酸甘油酯、丙二醇、甘油、硬脂酸、小麥(*Triticum vulgare*) (wheat)胚芽油、鯨蠟硬脂醇聚醚-20、鯨蠟醇、琉璃苣(*borago officinalis*)(borage)種子油、聚二甲基矽氧烷、小麥籽萃取物、肉荳蔻醇聚醚-3肉荳蔻酸酯、鯨蠟硬脂醇聚醚-12、醋酸生育酚、生育酚、鯨蠟硬脂醇、棕櫚酸鯨蠟酯、卡波姆(carbomer)、EDTA 二鈉、氫氧化鈉、苯氧基乙醇、乙基己基甘油、己二醇及辛乙二醇。

組成物 B2：含有 0.1%辛醯肌肽之水包油乳霜的實施例

[0329] 依上述製備含有 0.1%辛醯肌肽，不含對羥基苯甲酸酯及三乙醇胺的水包油乳霜，該水包油乳霜並含有以下按含量多至少之順序列出之其他組分：水、辛基十二烷醇、油酸癸酯、硬脂酸甘油酯、丙二醇、甘油、硬脂酸、小麥(*Triticum vulgare*) (wheat)胚芽油、鯨蠟硬脂醇聚醚-20、鯨蠟醇、琉璃苣(*borago officinalis*)(borage)種子油、聚二甲基矽氧烷、小麥(*Triticum vulgare*) (wheat)籽萃取物、肉荳蔻醇聚醚-3 肉荳蔻酸酯、鯨蠟硬脂醇聚醚-12、醋酸生育酚、生育酚、鯨蠟硬脂醇、棕櫚酸鯨蠟酯、卡波姆、EDTA 二鈉、氫氧化鈉、苯氧基乙醇、乙基己基甘油、己二醇及辛乙二醇。

組成物 B3：含有 0.5%辛醯肌肽之水包油乳霜的實施例

[0330] 依上述製備含有 0.5%辛醯肌肽，不含對羥基苯甲酸酯及三乙醇胺的水包油乳霜，該水包油乳霜並含有以下按含量多至少之順序列出之其他組分：水、辛基十二烷醇、油酸癸酯、硬脂酸甘油酯、丙二醇、甘油、硬脂酸、小麥(*Triticum vulgare*)(wheat)胚芽油、鯨蠟硬脂醇聚醚-20、鯨蠟醇、琉璃苣(*borago officinalis*)(borage)種子油、聚二甲基矽氧烷、小麥籽萃取物、肉豆蔻醇聚醚-3、肉豆蔻酸酯、鯨蠟硬脂醇聚醚-12、醋酸生育酚、生育酚、鯨蠟硬脂醇、棕櫚酸鯨蠟酯、卡波姆、EDTA 二鈉、氫氧化鈉、苯氧基乙醇、乙基己基甘油、己二醇及辛乙二醇。

組成物 B4：含有 1%辛醯肌肽之水包油乳霜的實施例

[0331] 依上述製備含有 1%辛醯肌肽，不含對羥基苯甲酸酯及三乙醇胺的水包油乳霜，該水包油乳霜並含有以下按含量多至少之順序列出之其他組分：水、辛基十二烷醇、油酸癸酯、硬脂酸甘油酯、丙二醇、甘油、硬脂酸、小麥(*Triticum vulgare*)(wheat)胚芽油、鯨蠟硬脂醇聚醚-20、鯨蠟醇、琉璃苣(*borago officinalis*)(borage)種子油、聚二甲基矽氧烷、小麥(*Triticum vulgare*)(wheat)籽萃取物、肉豆蔻醇聚醚-3、肉豆蔻酸酯、鯨蠟硬脂醇聚醚-12、醋酸生育酚、生育酚、鯨蠟硬脂醇、棕櫚酸鯨蠟酯、卡波

姆、EDTA 二鈉、氫氧化鈉、苯氧基乙醇、乙基己基甘油、己二醇及辛乙二醇。

組成物 B5：含有 5%辛醯肌肽之水包油乳霜的實施例

[0331] 依上述製備含有 5%辛醯肌肽，不含對羥基苯甲酸酯及三乙醇胺的水包油乳霜，該水包油乳霜並含有以下按含量多至少之順序列出之其他組分：水、辛基十二烷醇、油酸癸酯、硬脂酸甘油酯、丙二醇、甘油、硬脂酸、小麥(*Triticum vulgare*) (wheat)胚芽油、鯨蠟硬脂醇聚醚-20、鯨蠟醇、琉璃苣(*borago officinalis*)(borage)種子油、聚二甲基矽氧烷、小麥(*Triticum vulgare*) (wheat)籽萃取物、肉荳蔻醇聚醚-3 肉荳蔻酸酯、鯨蠟硬脂醇聚醚-12、醋酸生育酚、生育酚、鯨蠟硬脂醇、棕櫚酸鯨蠟酯、卡波姆、EDTA 二鈉、氫氧化鈉、苯氧基乙醇、乙基己基甘油、己二醇及辛乙二醇。

組成物 C：含有 0.01%總胜肽之水包油乳霜的實施例

[0333] 依上述製備含有 0.01%重量比為 4：1：5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 及 GEKG 之組合物的水包油乳霜，該水包油乳霜並含有以下按含量多至少之順序列出之其他組分：水、氫化花生油、甘油、乙基己酸鯨蠟硬脂酯、鯨蠟硬脂醇、PEG-8 C12-18 烷基酯、PPG-25-月桂醇聚醚-25、PEG-5 季戊四醇醚、羥乙基纖維素、鯨蠟醇、棕櫚酸鯨蠟酯、硬脂酸甘油酯、氯化鈉、棕櫚酸抗壞血酸酯、葡

葡萄糖、聚二甲基矽氧烷(simethicone)、醋酸生育酚、檸檬酸、蓖麻油醇聚醚 40、氯化鉀及氯化鎂。該乳霜進一步包含用於抗菌防腐之對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯及咪唑烷基脲的混合物。

組成物 D1：含有 0.01%總胜肽之水包油乳霜的實施例

[0334] 依上述製備含有 0.01%重量比為 4：1：5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 及 GEKG 之組合物的水包油乳霜，該水包油乳霜並含有以下按含量多至少之順序列出之其他組分：水、辛基十二烷醇、甘油硬脂酸油酸癸酯、甘油、丙二醇、小麥(*Triticum vulgare*)(小麥胚芽油)、硬脂酸、鯨蠟醇、鯨蠟硬脂醇聚醚 20、肉荳蔻醇聚醚-3 肉荳蔻酸酯、鯨蠟硬脂醇聚醚 12、鯨蠟硬脂醇、棕櫚酸鯨蠟酯、醋酸生育酚、聚二甲基矽氧烷、琉璃苣(琉璃苣籽油)、卡波姆、三乙醇胺、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、鞘糖脂(例如來自小麥(*Triticum vulgare*) (wheat)籽萃取物)、EDTA 二鈉及 BHT。

[0335] 該乳霜進一步含有用於抗菌防腐之苯氧基乙醇、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸丁酯、甲基異噻唑烷酮及甲基氯異噻唑烷酮的混合物。

組成物 D2：含有 0.01%總胜肽之水包油乳霜的實施例

[0336] 依上述製備含有 0.01%重量比為 4 : 1 : 5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 及 GEKG 之組合物的水包油乳霜，該水包油乳霜並含有以下按含量多至少之順序列出之其他組分：水、辛基十二烷醇、甘油硬脂酸油酸癸酯、甘油、丙二醇、小麥(*Triticum vulgare*)(小麥胚芽油)、硬脂酸、鯨蠟醇、鯨蠟硬脂醇聚醚-20、肉荳蔻醇聚醚-3 肉荳蔻酸酯、鯨蠟硬脂醇聚醚-12、鯨蠟硬脂醇、棕櫚酸鯨蠟酯、醋酸生育酚、聚二甲基矽氧烷、琉璃苣(琉璃苣籽油)、卡波姆、三乙醇胺、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸甲酯鈉、對羥基苯甲酸丙酯、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸丁酯、鞘糖脂(例如來自小麥(*Triticum vulgare*) (wheat) 籽萃取物)、EDTA 二鈉及 BHT。

組成物 E：含有 0.01%總胜肽之水包油乳霜的實施例

[0337] 依上述製備含有 0.01%重量比為 4 : 1 : 5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 及 GEKG 之組合物的水包油乳霜，該水包油乳霜並含有以下按含量多至少之順序列出之其他組分：水、辛基十二烷醇、甘油硬脂酸油酸癸酯、甘油、丙二醇、小麥(*Triticum vulgare*)(小麥胚芽油)、硬脂酸、鯨蠟醇、鯨蠟硬脂醇聚醚-20、肉荳蔻醇聚醚-3 肉荳蔻酸酯、鯨蠟硬脂醇聚醚-12、鯨蠟硬脂醇、棕櫚酸鯨蠟酯、醋酸生育酚、聚二甲基矽氧烷、琉璃苣(琉璃苣籽油)、卡波姆、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、鞘糖脂(例如來自小麥(*Triticum vulgare*) (wheat) 籽萃取物)及

EDTA 二鈉。該乳霜進一步含有用於抗菌防腐之生育酚、氫氧化鈉及苯氧基乙醇、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸丁酯的混合物。

組成物 F：含有 0.013%總胜肽之水包油乳霜的實施例 [0338] 依上述製備含有 0.013%重量比為 4：1：5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 及 GEKG 之組合物的水包油乳霜，該水包油乳霜並含有以下按含量多至少之順序列出之其他組分：水、辛酸/癸酸甘油三酯、C12-20 酸 PEG-8 酯、丁二醇、甘油、鎖水磁石(saccharide isomerase)、PEG-8、鯨蠟醇、辛乙二醇、鯨蠟基磷酸鉀、卡波姆、紅沒藥醇、抗壞血酸四異棕櫚酸酯、咖啡因、EDTA 二鈉、磷脂、甘草次酸、透明質酸鈉、聚丙烯酸鈉、檸檬酸、對羥基苯甲酸丙酯、生育酚、山毛櫸樹芽萃取物(水青岡萃取物)、棕櫚油(油棕(*elaeis guineensis*))、生育三烯酚(tocotrienol)、棕櫚酸抗壞血酸酯、角鯊烯、抗壞血酸及植物固醇。該乳霜進一步含有用於抗菌防腐之苯氧基乙醇、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丁酯及對羥基苯甲酸乙酯之混合物。

組成物 G：含有 0.013%總胜肽之水包油乳霜的實施例

[0339] 依上述製備含有 0.013%重量比為 4：1：5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 及 GEKG 之組合物的水包油乳

霜，該水包油乳霜並含有以下按含量多至少之順序列出之其他組分：水、C12-20 酸 PEG-8 酯、凡士林、辛酸/癩酸甘油三酯、氫化聚異丁烯、甘油、鎖水磁石、丙烯酸羥乙酯/丙烯酸二甲基牛磺酸鈉共聚物、丁二醇、乙基己基甘油、異十六烷、鯨蠟基磷酸鉀、野山藥(野生薯)根萃取物、沒藥醇、四異棕櫚酸抗壞血酸酯、咖啡因、EDTA 二鈉、磷脂、甘草次酸、透明質酸鈉、丙烯酸酯/C10-30 丙烯酸烷基酯交聯聚合物、檸檬酸、檸檬酸鈉、氫氧化鈉、生育酚、山毛櫸芽萃取物(水青岡萃取物)、棕櫚油(油棕)、生育三烯酚、角鯊烯、植物固醇、苯氧基乙醇、氯苯甘醚(chlorphenesin)、聚山梨糖醇酯 60、苯甲醇、苯甲酸。

組成物 H：含有 0.01%總胜肽之水包油乳霜的實施例

[0340] 依上述製備含有 0.01%重量比為 4：1：5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 及 GEKG 之組合物的水包油乳霜，該水包油乳霜並含有以下按含量多至少之順序列出之其他組分：水、辛酸/癩酸甘油三酯、C12-20 酸 PEG-8 酯、椰油醇-辛酸酯/癩酸酯、丁二醇、聚二甲基矽氧烷、苯基聚三甲基矽氧烷、生物醣膠-1、甘油、鯨蠟醇、苯氧基乙醇、鎖水磁石、卡波姆、鯨蠟基磷酸鉀、琉璃苣(琉璃苣種子油)、四異棕櫚酸抗壞血酸酯、辛乙二醇、對羥基苯甲酸甲酯、EDTA 二鈉、角叉草(角叉菜膠)、透明質酸鈉、油棕(棕櫚)油、生育三烯酚、植物固醇、對羥基苯甲

酸丁酯、對羥基苯甲酸乙酯、PEG-8、對羥基苯甲酸異丁酯、對羥基苯甲酸丙酯、生育酚、檸檬酸、棕櫚酸抗壞血酸酯、角鯊烯及抗壞血酸。

組成物 I：含有 0.01%總胜肽之水包油乳霜的實施例

[0341] 依上述製備含有 0.01%重量比為 4：1：5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 及 GEKG 之組合物的水包油乳霜，該水包油乳霜並含有以下按含量多至少之順序列出之其他組分：水、乙基己基甲氧基肉桂酸酯、C12-20 酸 PEG-8 酯、辛酸/癸酸甘油三酯、椰油醇-辛酸酯/癸酸酯、丁二醇、丁基甲氧基二苯甲醯甲烷、鯨蠟醇、生物醣膠-1、甘油、C12-15 苯甲酸烷基酯、鎖水磁石、苯氧基乙醇、辛乙二醇、二氧化鈦、鯨蠟基磷酸鉀、卡波姆、琉璃苣籽油、四異棕櫚酸抗壞血酸酯、對羥基苯甲酸甲酯、氫氧化鈉、EDTA 二鈉、角叉草(角叉菜膠)、透明質酸鈉、油棕(棕櫚)油、生育三烯酚、植物固醇、對羥基苯甲酸丁酯、硬脂酸鋁、聚羥基硬脂酸、對羥基苯甲酸乙酯、氧化鋁、PEG-8、羥基苯甲酸異丁酯、對羥基苯甲酸丙酯、生育酚、檸檬酸、BHT、棕櫚酸抗壞血酸酯、角鯊烯及抗壞血酸。

組成物 J：含有 0.01%總胜肽之水包油乳霜的實施例

[0342] 依上述製備含有 0.01%重量比為 4：1：5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 及 GEKG 之組合物的水包油乳霜，

因其存有包括桂皮酸鹽(octinoxate) 及氧化鋅之遮光活性物質而能提供額外之防曬 (例如約 SPF30 之防曬)性質，該水包油乳霜並含有下列其他組分：遮光活性物質：桂皮酸鹽(約 7.5%)和氧化鋅(約 7.3%)。按含量多至少之順序列出的其餘成分：水、辛酸/癸酸甘油三酯、氫化之 C6-14 烯烴聚合物、己基癸醇、甘油、硬脂酸甘油酯、PEG-100 硬脂酸酯、鯨蠟基磷酸鉀、氫化之棕櫚甘油酯、微晶型纖維素、茶花(*Camelia Sinensis*)萃取物、二氧化矽、抗壞血酸磷酸鈉、醋酸生育酚、角鯊烷、丙烯酸羥乙酯/丙烯酸二甲基牛磺酸鈉共聚物、聚羥基硬脂酸、硬脂醇聚醚-21、黑色素、鯨蠟硬脂醇、透明質酸鈉、聚山梨糖醇酯 60、三乙氧基辛基矽烷、EDTA 二鈉、黃原膠、苯乙烯/丙烯酸酯共聚物、苯氧基乙醇、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸丙酯。

組成物 K：含有 0.01%總胜肽之水包油乳霜的實施例 [0343] 依上述製備含有 0.01%重量比為 4：1：5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 及 GEKG 之組合物，不含對羥基苯甲酸酯、三乙醇胺及 BHT 的水包油乳霜，該水包油乳霜並含有以下按含量多至少之順序列出之其他組分：水、辛基十二烷醇、油酸癸酯、硬脂酸甘油酯、丙二醇、甘油、硬脂酸、小麥(*Triticum vulgare*)胚芽油、鯨蠟硬脂醇聚醚-20、鯨蠟醇、琉璃苣(*borago officinalis*)(borage)種子油、聚二甲基矽氧烷、小麥(*Triticum vulgare*)(wheat)籽萃取

物、肉荳蔻醇聚醚-3 肉荳蔻酸酯、鯨蠟硬脂醇聚醚-12、醋酸生育酚、生育酚、鯨蠟硬脂醇、棕櫚酸鯨蠟酯、卡波姆、EDTA 二鈉、氫氧化鈉、苯氧基乙醇、乙基己基甘油、己二醇及辛乙二醇。

組成物 L：含有 0.02%總胜肽(不包括三氟乙醯基三胜肽-2，其係以額外胜肽之形式存在於此組成物中)之水包油精華液的實施例

[0344] 依上述製備含有 0.02%重量比為 4：1：5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 及 GEKG 之組合物的水包油精華液，該水包油精華液並含有以下按含量多至少之順序列出之其他組分：水、甘油、辛酸/癸酸甘油三酯、丙烯酸羥乙酯/丙烯酸二甲基牛磺酸鈉共聚物、普魯蘭多醣、角鯊烷、胺丙基抗壞血酸磷酸酯、丁二醇、透明質酸鈉、乙醯基葡萄糖胺、精胺酸、脯胺酸、甘胺酸、麩胺醯胺、三氟乙醯三胜肽-2、海藻萃取物、聚山梨糖醇酯 60、右旋糖酐、乙基己基甘油、乙烯/丙烯酸共聚物、EDTA 二鈉、氫氧化鈉、氯苯甘醚、苯氧乙醇

組成物 M：含有 0.1%總胜肽(不包括三氟乙醯基三胜肽-2，其係以額外胜肽之形式存在於此組成物中)之水包油精華液的實施例

[0345] 依上述製備含有 0.1%重量比為 4：1：5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 及 GEKG 之組合物的水包油精華

液，該水包油精華液並含有以下按含量多至少之順序列出之其他組分：水、甘油、辛酸/癸酸甘油三酯、丙烯酸羥乙酯/丙烯酸二甲基牛磺酸鈉共聚物、普魯蘭多醣、角鯊烷、胺丙基抗壞血酸磷酸酯、丁二醇、透明質酸鈉、乙醯基葡萄糖胺、精胺酸、脯胺酸、甘胺酸、麩胺醯胺、三氟乙醯三胜肽-2、海藻萃取物、聚山梨糖醇酯 60、右旋糖酐、乙基己基甘油、乙烯/丙烯酸共聚物、EDTA 二鈉、氫氧化鈉、氯苯甘醚、苯氧乙醇。

組成物 N：含有 0.01%總胜肽之水包油塗劑的實施例

[0346] 依上述製備含有 0.01%重量比為 4：1：5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 及 GEKG 之組合物的水包油塗劑，因其存有視黃醇(例如包埋在用於控制釋出之微膠囊中)而能提供額外之抗性質，該水包油塗劑並含有以下按含量多至少之順序列出之其他組分：水、辛酸/癸酸甘油三酯、甘油、鯨蠟硬脂醇、C10-30 膽固醇/羊毛固醇酯、蓖麻酸鯨蠟酯、鯨蠟醇、聚二甲基矽氧烷、聚山梨糖醇酯 60、甲基丙烯酸甲酯/乙二醇二甲基丙烯酸酯交聯聚合物、苯甲醇、視黃醇、抗壞血酸、棕櫚酸抗壞血酸酯、沒藥醇、醋酸生育酚、環戊矽氧烷、環己矽氧烷、PEG-10 大豆固醇、硬脂酸、BHT、沒食子酸丙酯、EDTA 二鈉、矽酸鎂鋁、苯氧基乙醇、聚山梨糖醇酯 20、三乙醇胺及對羥基苯甲酸甲酯。

組成物 O1：含有 0.01%總胜肽之精華液的實施例

[0347] 依上述製備含有 0.01%重量比為 4：1：5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 及 GEKG 之組合物且含有高濃度的透明質酸的精華液，該精華液並含有以下按含量多至少之順序列出之其他組分：水、透明質酸鈉、檸檬酸、苯氧基乙醇、對羥基苯甲酸甲酯鈉、對羥基苯甲酸丁酯鈉、對羥基苯甲酸丙酯鈉及氯化鈉。

組成物 O2：含有 0.1%總胜肽之精華液的實施例

[0348] 依上述製備含有 0.1%重量比為 4：1：5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 及 GEKG 之組合物且含有高濃度之透明質酸的精華液，該精華液並含有以下按含量多至少之順序列出之其他組分：水、透明質酸鈉、檸檬酸、苯氧基乙醇、對羥基苯甲酸甲酯鈉、對羥基苯甲酸丁酯鈉、對羥基苯甲酸丙酯鈉及氯化鈉。

組成物 P：含有 0.01%總胜肽之凝膠的實施例

[0349] 依上述製備含有 0.01%重量比為 4：1：5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 及 GEKG 之組合物的凝膠(例如水凝膠)，該凝膠並含有以下按含量多至少之順序列出之其他組分：水(AQUA)、丁二醇、甘油、卡波姆、PEG-8、辛乙二醇、角叉菜膠(角叉草)、苯氧基乙醇、EDTA 二鈉、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丁酯、透明質酸鈉、對羥基苯甲酸乙酯、聚丙烯酸鈉、對羥基苯甲酸異丁酯及對羥

基苯甲酸丙酯。

組成物 Q：含有 0.01%總胜肽之水包油乳霜的實施例

[0350] 依上述製備含有 0.01%重量比為 4：1：5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 及 GEKG 之組合物之水包油乳霜，其因存有皮膚美白劑(如 WO 2010/083368 中所揭示者)而能提供額外之皮膚美白性質，該水包油乳霜並含有以下其他組分：

編號	相	成分 (商品名)	INCI 命名	供應商	以重量計 之%
1	A	去離子水	水 (AQUA)		63.30
2	A	NA ₂ EDTA	EDTA 二鈉	AKZO / DEWOLF	0.100
3	A	KELTROL CG-T	黃原膠	CP KELCO / UNIVAR	0.300
4	B	LIPOWAX D	鯨蠟硬脂醇 鯨蠟硬脂醇聚醚-20	LIPO	8.250
5	B	LIPO GMS 450	硬脂酸 甘油酯	LIPO	6.000
6	B	CERAPHYL 230	己二酸二異丙酯	ISP SUTTON	5.000
7	B	DC TORAY FZ-3196	辛基 聚甲基矽氧烷	DOW CORNING / UNIVAR	3.000
8	B	DC 200 FLUID 100 CST	二聚甲基矽氧烷	DOW CORNING / UNIVAR	1.000
9	B	LIPOVOL J	荷荷葩油	LIPO	1.000
10	B	乳果油 HMP	乳油木 果油 (乳果 油)	EARTH SUPPLIED PRODUCTS	1.000
11	B	醋酸維生素 E 油 (USP, FCC)	DL- α 醋酸 生育酚	BASF/ CHEMCENTR AL	0.200
12	C	去離子水	水 (AQUA)		0.100
13	C	ELESTAB CPN 超純	氯苯甘醚	COGNIS	0.300
14	C	PHENOXETOL	苯氧基乙醇	CLARIANT	0.600
15	C	SEPIWHITE MSH	十一碳醯基 苯丙胺酸	SEPPIC	0.500
16	C	甘油磷酸鈉 (Ph. Eur. 6 Ed, Item# 500012045500)	甘油 磷酸鈉	DR. PAUL LOHMANN	3.000
17	C	L-亮胺酸	亮胺酸	AJINOMOTO	1.000
18	C1	檸檬酸 50% 溶液 (TO pH 4.5-5.0)	檸檬酸	PCI	1.920
19	C2	甘油 99.7% (USP)	甘油	ACME- HARDESTY	2.000
20	C2	SYMWHITE 377	苯乙基 間苯二酚	KAH/SYMRISE	0.500
21	C2	VITAGEN	胺基丙醇 抗壞血酸 磷酸酯	BASF	0.500
22	D	SIMULGEL INS 100	丙烯酸羧乙酯 / 丙烯 醯二甲基 牛磺酸鈉共聚物 異十六烷 聚山梨醇酯 60	SEPPIC	0.420
總計					99.99

[0351] 這類組成物一般係在清潔且消毒過之不銹鋼容器中依下述製備：

相 A：將 KELTROL 分散在水中，混合至全部水化；加入相 A 之其餘成分，加熱至約 75°C 並一邊混合，直到全部溶解。

相 B：將相 B 之成分在另一容器中合併並混合，同時加熱至 75°C；一旦所有的蠟融化且相處於溫度下並均勻時，慢慢加入相 A；冷卻至 35°C

相 C：藉由機械攪拌裝置將相 C 成分合併並以中速攪拌混合

相 C1：使用相 C1 將相 C 之 pH 值調整至 4.0-4.5

相 C2：將相 C2 合併並混合，同時稍微加熱至 40°C；持續混合直至粉末溶解，然後加入相 C 中；以中速攪拌將相 C 加入批次中

相 D：將相 D 加入批次中，混合直至均勻；

將該批次在 3500rpm 下均化 5 分鐘；轉換到葉輪混合；冷卻至室溫。

組成物 R：含有 0.01%總胜肽之水包油乳霜的實施例

[0352] 依上述製備含有 0.01%重量比為 4：1：5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 及 GEKG 之組合物之水包油乳霜，其因存有包含氫醌皮膚美白劑(如 WO 2010/083368 中所揭示者)而能提供額外之皮膚美白性質，該水包油乳霜並含有以下其他組分：

	相	成分 (商品名)	INCI 命名	供應商	以重量計 之%
1	A	去離子水	水 (AQUA)		59.670
2	A	NA ₂ EDTA	EDTA 二鈉	AKZO	0.100
3	A	KELTROL CG-T	黃原膠	CP KELCO	0.300
4	A	ELESTAB CPN ULTRA PURE	氯苯甘醚	COGNIS	0.300
5	A	PHENOXYTOL	苯氧基乙醇	CLARIANT	0.600
6	A	SEPIWHITE MSH	十一碳鹽基 苯丙胺酸	SEPPIC	0.500
7	A	甘油磷酸鈉 (Ph. Eur. 6 Ed, Item# 500012045500)	甘油 磷酸鈉	DR. PAUL LOHMANN	3.000
8	A	L-亮胺酸	亮胺酸	AJINOMOTO	1.000
9	B	LIPOWAX D	鯨蠟硬脂醇 鯨蠟硬脂醇聚醚-20	LIPO	6.000
10	B	LIPO GMS 450	硬脂酸 甘油酯	LIPO	6.000
11	B	CERAPHYL 230	己二酸二異丙酯	ISP SUTTON	3.000
12	B	DC TORAY FZ-3196	辛基 聚甲基矽氧烷	DOW CORNING	3.000
13	B	DC 200 FLUID 100 CST	二聚甲基矽氧烷	DOW CORNING/UNI VAR	1.000
14	B	LIPOVOL J	荷荷葩油	LIPO	1.000
15	B	乳果油 HMP	乳油木 果油 (乳果 油)	EARTH SUPPLIED PRODUCTS	1.000
16	B	醋酸維生素 E 油 (USP, FCC)	DL- α 醋酸 生育酚	BASF/ CHEMCENTR AL	0.200
17	C	檸檬酸 50% 溶液 (TO pH 4.5-5.0)	檸檬酸	PCI	1.920
18	D	EASTMAN™ 氫醌 (USP GRADE)	氫醌	EASTMAN/ CHEMPOINT	4.000
19	E	偏二亞硫酸鈉 (NF/FCC)	偏二亞硫 酸鈉	UPI	0.400
20	F	甘油 99.7% (USP)	甘油	ACME- HARDESTY	2.000
21	F	SYMWHITE 377	苯乙基 間苯二酚	KAH/SYMRISE	0.500
22	F	VITAGEN	胺基丙醇 抗壞血酸 磷酸酯	BASF	0.500
23	G	SIMULGEL INS 100	丙烯酸羥乙酯 /丙烯酸鹽 二甲基 牛磺酸鈉共聚物 異十六烷 聚山梨醇酯 60	SEPPIC	4.000
總計					99.99

[0353] 這類組成物一般係在適合摻拌含有氫醌之產物的清潔且消毒過之不銹鋼容器中依下述製備：

相 A：將 KELTROL 分散在水中，混合至全部水化；加入 EDTA，混合直到全部溶解；加入其餘相 A 成分，加熱至 75°C 並一邊混合，直到全部溶解。

相 B：將相 B 之成分合併，加熱至 75°C，混合至全部融化且均勻；

當相 A 及相 B 均在 75°C 時，將相 B 加入相 A 中並一邊攪拌混合 10 分鐘，開始冷卻至 50°C。

相 C：以相 C 將 pH 值調整至 4.5-5.0，冷卻至 45°C。

相 D：藉由混合將相 D 加入批次中，混合直至全部溶解且均勻。

相 E：藉由混合將相 E 加入批次中，混合直至全部溶解。

相 F：將相 F 之成分合併，稍微加熱並混合，直至全部溶解，加入該批次中。

相 G：將相 G 加入批次中，混合直至均勻；

將該批次在 3500rpm 下均化 5 分鐘；轉換到葉輪混合機混合；

若需要時，以相 C 將 pH 值調整至 4.5-5.0。

組成物 S：含有 0.01%總胜肽之水包油精華液的實施例

[0354] 依上述製備含有 0.01%重量比為 4：1：5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 及 GEKG 之組合物之水包油精華

液，因其存有抗微生物胜肽多價螯合劑(諸如右旋糖酐硫酸酯之鈉鹽)(如 WO 2011/109469 中所揭示者)，而能提供額外之抗紅斑痤瘡或減少皮膚發紅之性質，該水包油精華液並含有以下其他組分：

相	成分 (商品名)	INCI 名稱	供應商	以重量計之% (%重量)
A	水	水(Aqua)		60.03
A	Na2EDTA	EDTA 二鈉	Akzo / DeWolf	0.1
A	Keltrol CG-SFT	黃原膠	CP Kelco / Univar	0.25
A	Structure XL	羥丙基澱粉 磷酸酯	National Starch	1.0
A	Simulgel INS 100	丙烯酸羥乙酯 /丙烯醯二甲基 牛磺酸鈉共聚物 (及)異十六烷(及) 聚山梨醇酯 60	Seppic	1.0
B	水			15
B	Oristract CF	咖啡因	Orient Stars	1.5
B	Dextran Sulfate Sodium Salt (平均 M.W. 約 8000)	右旋糖酐硫酸酯鈉	MP Biomedical / Spectrum	0.5
B	Ajidew ZN-100	鋅 PCA	Ajinomoto	1
B1	Elestab CPN 超純	氯苯甘醚	Cognis	0.2
B1	甘油 99.7%	甘油	Acme-Hardesty	15
B1	Phenoxetol	苯氧基乙醇	Clariant / Essential Ingredients	0.5
C	Structure XL	羥丙基澱粉 磷酸酯	National Starch	1.5
C	Simulgel INS 100	丙烯酸羥乙酯 /丙烯醯 二甲基 牛磺酸鈉共聚物(及) 異十六烷(及) 聚山梨醇酯 60	Seppic	0.41
D	DC Toray FZ- 3196	辛基聚甲基矽氧烷	Dow Corning / Univar	2

[0355] 這類組成物一般係在清潔且消毒過之不銹鋼容器中依下述製備：

相 A：將乙二胺四醋酸二鈉溶解在攪動之相 A 水中。混合直到均勻。將 KELTROL 慢慢撒入批次中。混合直

細胞(NHDF) (使用傳代至第 8 代之子代)培養在 96 孔板中之培養基(輔以 10%胎牛血清、2mM L-麩胺鹽胺，50 單位/毫升青黴素及 50 微克/毫升鏈黴素之 DMEM)中。

[0366] 然後，移出培養基並以含有測試胜肽或不含有測試胜肽(對照組)分析培養基(輔以 2%胎牛精華液、2mM L-麩胺鹽胺、50 單位/毫升青黴素及 50 微克/毫升鏈黴素之 DMEM)替換之。然後將細胞培養 72 小時。將所有實驗條件進行 3 次($n = 3$)。在培育結束時，收集培養上清並立即冷凍在約 -80°C 。

[0367] 按照供應商之說明，使用 DuoSet Hylaluronan ELISA 套組(R&D 系統，Ref.DY3614，0.37 毫微克/毫升為檢測低限) 定量培養上清液中之透明質酸。

[0368] 以該測試胜肽之非細胞毒性濃度達成此評估。藉由 MTT 還原分析在 NHDF 中預先測定在分析培養基中之測試胜肽的細胞毒性並在培育 72 小時後藉由顯微鏡之協助觀察形態。

[0369] 令人驚訝地，此試驗透露出重量比為 4 份辛醯肌肽、1 份棕櫚醯-GHK 及 5 份 GEKG 之辛醯肌肽與棕櫚醯-GHK 和 GEKG 二者的組合物刺激透明質酸合成顯著超過具其他比例之組合物。吾人發現 100 ppm(0.01%) 之辛二胜肽、25ppm(0.0025%) 之棕櫚醯-GHK 和 125ppm(0.0125%)之 GEKG 的組合物顯著刺激透明質酸合成增加 64%。

[0370] 使用重量比為 4 : 1 : 5 之辛醯肌肽與棕櫚醯-

GHK 和 GEKG 之組合物可顯著刺激透明質酸合成是出人意料的，因為其他重量比不會產生類似之刺激透明質酸合成。

[0371] 例如，此試驗透露出重量比為 1：2：2(辛醯肌肽：棕櫚醯-GHK：GEKG)之總濃度(250ppm)相同的胜肽僅非顯著地刺激透明質酸合成增加 8%。同樣地，重量比為 1：1：2(測試之總肽濃度為 132 ppm 及 400ppm)、重量比為 1：3：1 (166 及 500ppm) 及 1：30：1 (320 ppm) 之組合物非顯著地刺激透明質酸合成增加少於 20%。

[0372] 更令人驚訝地，此試驗亦透露出重量比為 4 份辛醯肌肽、1 份棕櫚醯-GHK 及 5 份 GEKG 之辛醯肌肽與棕櫚醯-GHK 和 GEKG 的組合物以協同方式刺激透明質酸合成。具體地說，100ppm(0.01%)辛醯肌肽、25ppm(0.0025%)棕櫚醯-GHK 及 125 ppm (0.0125%)GEKG 之組合物顯著刺激透明質酸合成增加 64%。然而，相同濃度(100ppm)之單獨的辛醯肌肽並未刺激透明質酸合成(結果顯示出增加-5%，其實際上意指非顯著地抑制透明質酸合成)；單獨之棕櫚醯-GHK (10 或 30 ppm) 僅非顯著刺激透明質酸合成增加至多 11%；而單獨之 GEKG (100 或 300ppm)顯著刺激透明質酸合成，但僅增加至多 25%。

[0373] 因此，若這三種胜肽(或其任何衍生物)之組合物的效果為加成性，個人將預期透明質酸合成僅增加約 30-40%(約相當於-5%加 11%加 25 %之總和)。然而，出人

修復過程。該組成物還具有良好之耐受性。

臨床試驗 3：傷口癒合研究

[0381] 在人體中進行將含有 0.01%之重量比為 4：1：5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 及 GEKG 的組合物之水包油乳霜(組成物 D2；依實施例 4 中之描述製備)用於手術傷口、意外創傷、皮膚潰瘍及皮膚灼傷之傷口癒合的研究。個體被要求每天在該傷口區域施用該乳霜一至六次，直到皮膚至少已經癒合。此涉及不同臨床病例試驗之研究證明含有 0.01%之重量比為 4：1：5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 和 GEKG 的組合物之水包油乳霜可加速傷口閉合並協助皮膚癒合，而無疤痕形成。該組成物還具有良好之耐受性。

[0382] 在人體中進行將含有 0.5%之辛醯肌肽之精華液(組成物 A3；依實施例 4 中之描述製備)用於手術傷口、意外創傷、皮膚潰瘍及皮膚灼傷之傷口癒合的研究。個體被要求每天在該傷口區域施用該精華液一至六次，直到皮膚至少已經癒合。此涉及不同臨床病例試驗之研究證明含有 0.5%辛醯肌肽之精華液可加速傷口閉合並協助皮膚癒合，而無疤痕形成。該組成物還具有良好之耐受性。

臨床試驗 4：皮膚萎縮研究

[0383] 在具有分別因長期局部使用皮質類固醇或婦女停經造成之皮膚萎縮的人體中進行含有 0.01%之重量比

為 4 : 1 : 5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 和 GEKG 的組合物之水包油乳霜(組成物 E；依實施例 4 中之描述製備)的研究。個體被要求每天在該受影響的皮膚區域施用該乳霜一至六次，至少四週。此涉及不同臨床病例試驗之研究證明含有 0.01%之重量比為 4 : 1 : 5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 和 GEKG 的組合物之水包油乳霜可減少皮膚萎縮之嚴重程度，並協助恢復正常之皮膚屏障。該組成物還具有良好之耐受性。

[0384] 在具有分別因長期局部使用皮質類固醇或婦女停經造成之皮膚萎縮的人體中進行含有 0.5%之辛醯肌肽之精華液(組成物 A3；依實施例 4 中之描述製備)的研究。個體被要求每天在該受影響的皮膚區域施用該乳霜一至六次，至少四週。此涉及不同臨床病例試驗之研究證明含有 0.5%辛醯肌肽之精華液可減少皮膚萎縮之嚴重程度，並協助恢復正常皮膚屏障。該組成物還具有良好之耐受性。

臨床試驗 5：外陰陰道萎縮研究

[0385] 在具有外陰陰道萎縮之婦女中進行含有 0.01%之重量比為 4 : 1 : 5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 和 GEKG 的組合物之水包油乳霜(組成物 K；依實施例 4 中之描述製備)的研究。在這些婦女中，外陰陰道萎縮係由於更年期(無論是自然發生的或手術引起的)、使用口服避孕藥、接受乳癌治療(例如，包括服用芳香酶抑制劑)或因其他原

因而改變她們的人類性荷爾蒙含量。這些女性被要求使用她們的食指每天在其外陰施用該乳霜一至四次，至少四週。此涉及不同臨床病例試驗之研究證明含有 0.01%之重量比為 4：1：5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 及 GEKG 的組合物之水包油乳霜可降低與外陰陰道萎縮相關之症狀(例如外陰乾燥、刺痛感、不適，與性有關之疼痛、癢等等)的嚴重程度，並減少外陰陰道萎縮之嚴重程度；尤其是外陰部分。

臨床試驗 6：其中細胞外基質組分被改變之其他病況、失調或疾病的研究

[0386] 亦進行使用根據本發明之組成物來治療其中細胞外基質組分被改變之其他病況、失調及疾病(包括特應性皮炎、濕疹、癍痕及癍痕疙瘩(keloid)、白色萎縮症、外陰硬化性苔癬、表皮分解性水皰症(epidermolysis bullosa)、埃勒斯-當洛二氏症候群(Ehlers-danlos syndrome)及馬凡氏症候群(marfan syndrome))的研究。個體被要求每天在該受影響的皮膚區域施用該組成物一至六次，至少四週。此涉及不同臨床病例試驗之研究證明該組成物有助於減輕那些病況、失調及疾病之症狀和嚴重程度。該組成物一般耐受性良好。

等效物

[0387] 本發明之一或多個態樣的細節闡述於上文之

伴隨描述中。雖然可使用類似或等同於本文所描述者之任何方法及物質來實行或測試本發明，較佳之方法及材料描述於本文中。本發明之其他特性、目的及優點將可從那些描述及申請專利範圍中顯明。在本專利說明書及所附之申請專利範圍中，除非上下文另有明確規定，該單數型包括複數指稱。除非另有定義，本文中所使用之所有技術及科學術語具有與本發明所屬之技藝中的一般技術人士所通常理解者相同之含義。本專利說明書中所引用之所有專利案及出版物的內容以引用方式納入本文中。

[0388] 所呈現之以上描述僅用於說明之目的，並不欲將本發明限制在所揭露之確切形式，而是由所附之之申請專利範圍規定。

※申請案號：103107248

※申請日：103 年 03 月 04 日

※IPC 分類：

A61K 38/05 (2006.01)

A61K 8/64 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

用於使皮膚回春之胜肽及其使用方法

Peptides for skin rejuvenation and methods of using the same

【中文】

本發明提供用於刺激一或多種細胞外基質組分形成之組成物，該組成物含有三胜肽肌肽(諸如 N-辛醯肌肽)之脂胺基酸衍生物。本發明亦提供含有 N-辛醯肌肽與選定之三胜肽及/或四胜肽之組成物，以及含有這類組成物之藥學及/或化妝品組成物。本發明進一步提供使用該組成物及本發明之組成物來治療、減輕及/或改善皮膚或黏膜之症狀、病況、失調或疾病的方法，其中該症狀、病況、失調或疾病與細胞外基質組分中之變化有關。

【英文】

The invention provides compositions for stimulating the formation of one or more extracellular matrix components that contain a lipoaminoacid derivative of the tripeptide carnosine such as N-Octanoyl Carnosine. Also provided are compositions containing N-Octanoyl Carnosine in combination with selected tripeptide and/or tetrapeptides as well as pharmaceutical and/or cosmetic compositions containing such compositions. The invention further provides methods of using the compositions and compositions of the invention to treat, alleviate, and/or ameliorate a symptom, condition, disorder, or disease of the skin or mucosa, wherein the symptom, condition, disorder, or disease is associated with changes in extracellular matrix components.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

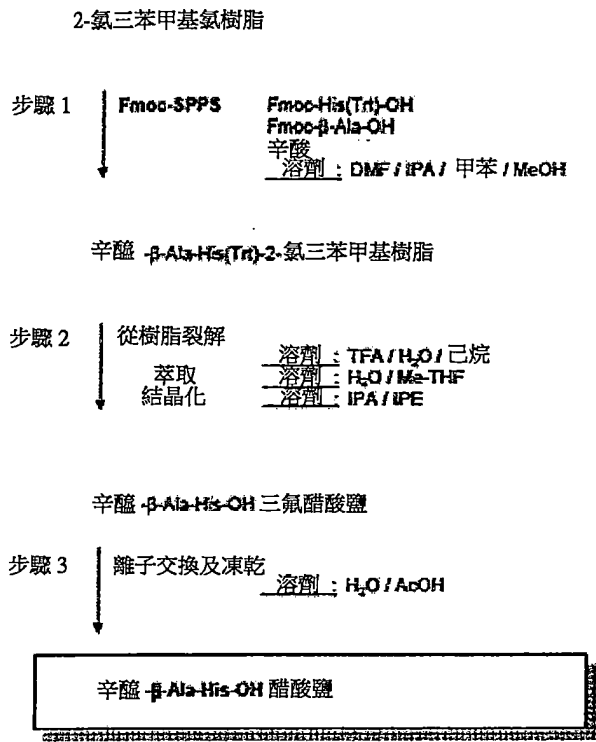
【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

圖式

第 1 圖

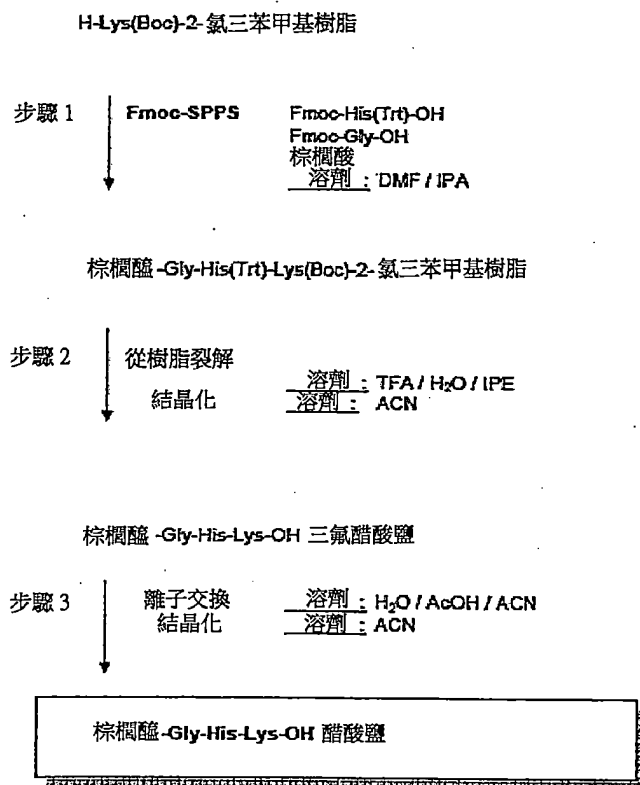
辛醯-β-Ala-His-OH醋酸鹽(4079292)之合成方法



- 試劑及溶劑:
- | | | | |
|------------------|--------------|--------|-------------|
| ACN | = 乙腈 | IPE | = 異丙醚 |
| AcOH | = 醋酸 | MeOH | = 甲醇 |
| Boc | = 第三丁氧羰基 | Me-THF | = 2-甲基-四氫呋喃 |
| DMF | = N,N-二甲基甲醯胺 | SPPS | = 固相勝肽合成法 |
| Fmoc | = 9-芴甲氧羰基 | TFA | = 三氟醋酸 |
| H ₂ O | = 水 | Trt | = 三苯甲基 |
| IPA | = 異丙醇 | | |

第 2 圖

棕櫚醯-Gly-His-Lys-OH醋酸鹽(4071446)之合成方法



試劑及溶劑:

ACN = 乙腈
AcOH = 醋酸
Boc = 第三丁氧羰基
DMF = N,N-二甲基甲醯胺
Fmoc = 9-芴甲氧羰基
H₂O = 水

IPA = 異丙醇
IPE = 異丙醚
SPPS = 固相肽合成法
TFA = 三氟醋酸
Trt = 三苯甲基

及 2、 腱 生 蛋 白 (tenascin)-C 及 X、 骨 橋 蛋 白 (osteopondin)、 纖 維 連 接 蛋 白、 層 黏 連 蛋 白 -5 及 6、 玻 連 蛋 白 (vitronectin) 等 等)。 這 些 細 胞 外 組 分 係 由 真 皮 纖 維 母 細 胞 合 成， 這 使 得 皮 膚 纖 維 母 細 胞 成 為 真 皮 結 構 組 件 的 主 要 構 成 部 分。

[0006] 細胞外基質為高度異質性之形態多樣化建築實體混合物。除了經由與細胞表面受體及可溶性生長因子相互作用來調節細胞行為外，其組織並賦予個別組織結構完整性。因此，細胞外基質組分中之功能障礙及變化可干擾組織之完整性及細胞性質二者。人體皮膚及黏膜之細胞外基質組分中的功能障礙及變化可導致皮膚老化、皮膚萎縮、受損之皮膚、受傷之皮膚，外陰及陰道萎縮(外陰陰道萎縮(vulvovaginal atrophy)，或任何其他與細胞外基質組分中之變化相關的皮膚及黏膜之病況、失調及疾病。

[0007] 因此，本技藝對於具有改善之活性以保持或甚至增加相當大量之細胞外基質組分（包括那些在老化、受損、受傷、萎縮之皮膚、外陰及陰道萎縮，或任何其他與細胞外基質組分中之變化有關的人體皮膚及黏膜之病況、失調及疾病中被改變者）之含量的組成物是有需要的。

【發明內容】

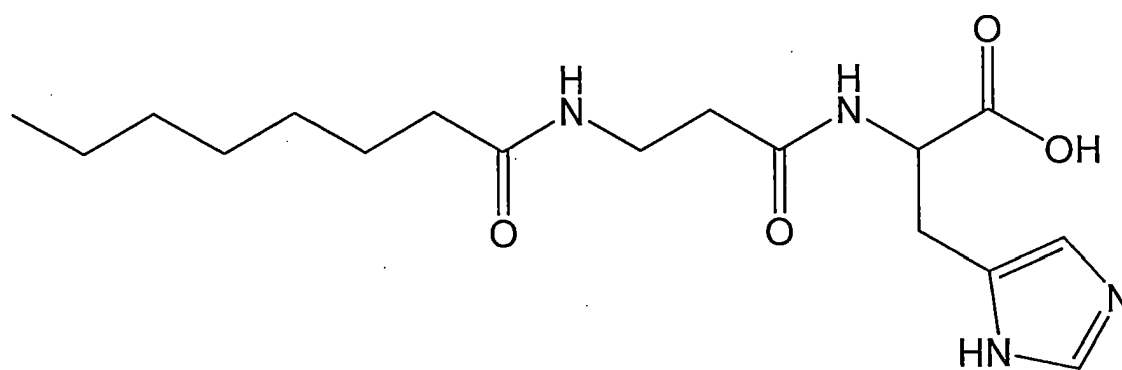
[0008] 本發明提供用於化妝及藥物用途之替代性胜肽化合物(即，胜肽類，諸如肌肽胜肽類化合物及胜肽衍

生物和類似物)或彼等之適當的胜肽組合物(即，胜肽、胜肽衍生物及類似物之組合)。

[0009] 尤其是，本發明提供用於刺激一或多種細胞外基質組分(例如膠原蛋白 I、膠原蛋白 III、膠原蛋白 V、膠原蛋白 VI、膠原蛋白 VII、膠原蛋白 XVI、彈力素(elastin)、層黏連蛋白(laminin)、透明質酸(hyaluronic acid)、原纖蛋白(fibrillin)、硫酸乙醯肝素蛋白聚醣 2 (heparan sulfate proteoglycan 2)，及/或彼等之組合)形成的組成物。

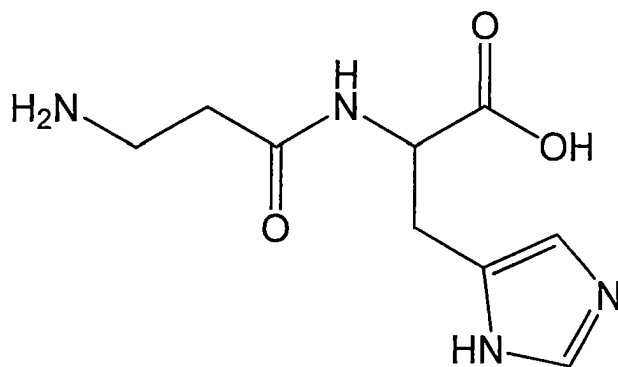
[0010] 例如，這類組成物含有該其中胺基端被醯化之二胜肽肌肽的脂胺基酸衍生物。此脂胺基酸衍生物可包括，但不限於辛醯肌肽(本文中亦可與 N-辛醯肌肽之名稱互換)。

[0011] 辛醯肌肽之化學結構提供於下：



(式 I)辛醯肌肽(N-辛醯-β-丙胺醯-組織胺酸)

[0012] 辛醯肌肽之結構及生物性質與肌肽不同。肌肽之化學結構提供於下：

(式 II)肌肽(β -丙胺鹽-組織胺酸)

[0013] 辛醯肌肽為肌肽之脂胺基酸衍生物。辛醯肌肽並非天然產生的。相反地，辛醯肌肽為其中該二胜肽肌肽之胺基端(-NH₂)已被醯化劑改變而形成辛醯基團之經化學改質的肌肽。此胺基端之改變提供顯著不同之物理化學性質(例如分子量、擴散性、水溶性、親脂性、辛醇-水分配係數、H-鍵的形成等等)、化學性質(例如朝向化學反應劑、化學穩定性、自發性水解、被肌肽酶轉化等等之化學反應性)、代謝穩定性(即，蛋白水解及/或酶催化性降解)及生物學性質(例如刺激細胞外基質組分，包括，但不限於膠原蛋白 I 和 III；無論是否與不同的酶動力學、對細胞表面或核受體之不同親和力及/或通過細胞膜或其他生理屏障之擴散率增加有關)。

[0014] 例如，比肌肽更為親脂(即，較高之辛醇-水分配係數)之性質提供辛醯肌肽較高之通過哺乳動物皮膚的滲透性，因此較肌肽更有效力。例如，對降解之抗性較肌肽高(即，較高之代謝穩定性)的性質提供辛醯肌肽較肌肽更長且更持久之效力。例如，與肌肽相比較，作為肌肽之脂胺基酸衍生物，這提供辛醯肌肽新穎且意料外之生物

學性質來差別性地且更有效地刺激細胞外基質組分形成；包括，但不限於膠原蛋白 I 及 III。

[0015] 本發明之組成物可另外包含一或多種適合用於局部投予及/或皮下投予之載體、賦形劑及/或額外成分。

[0016] 本發明之組成物能夠改善皮膚及/或黏膜之一般狀態、使皮膚回春、治療受損之皮膚或黏膜、改善萎縮性組織(包括外陰陰道萎縮)及/或治療其他與人體細胞外基質組分中之變化相關的皮膚及黏膜之病況、失調及疾病。

[0017] 更具體地說，本發明提供胜肽組成物或彼等之適當組合，其具有足夠效力來刺激膠原蛋白 I、膠原蛋白 III、膠原蛋白 V、膠原蛋白 VI、膠原蛋白 VII、膠原蛋白 XVI、彈力素、層黏連蛋白、透明質酸合成酶 2、原纖蛋白 1、硫酸乙醯肝素蛋白聚醣及/或透明質酸(或彼等之組合)形成。這類組成物可特別用於治療與人體細胞外基質組分中之變化相關的皮膚及黏膜之病況、失調及/或疾病。

[0018] 再更具體地說，本發明之組成物刺激一或多種主要與皮膚老化相關之細胞外基質組分(例如膠原蛋白 I、膠原蛋白 III、膠原蛋白 V、彈力素、透明質酸及/或彼等之任何組合)形成。這類組成物可特別用於治療人體之皮膚老化。

[0019] 重要的是，本發明之組成物刺激膠原蛋白 III 形成的程度較膠原蛋白 I 形成的程度高。測定膠原蛋白

III 及/或膠原蛋白 I 形成的程度完全在本技藝之常規技術水準內。因為這些組成物刺激膠原蛋白 III 形成，其可特別用於治療受傷或受損之皮膚。

[0020] 本發明之任何組成物可額外含有一或多種額外之活性成分，其中所有活性成分之組合刺激透明質酸形成。藉由非限制性實例舉例，該一或多種額外之活性成分可為三胜肽、四胜肽及/或彼等之任何組合。具體地說，該組成物可包含辛醯肌肽結合三胜肽 GHK(N-棕櫚醯-GHK)之脂胺基酸衍生物及四胜肽 GEKG(SEQ ID NO: 1)。因為這些組成物中(或彼等之適當組合)刺激透明質酸形成，其可特別用於治療受傷或受損之皮膚、萎縮之皮膚和黏膜，及外陰陰道萎縮。

[0021] 本技藝未感知且意想不到的，現已發現含有該二胜肽肌肽之脂胺基酸衍生物，N-辛醯肌肽的組成物刺激細胞外基質組分，諸如膠原蛋白 I、膠原蛋白 III、膠原蛋白 V、膠原蛋白 VI、膠原蛋白 VII、膠原蛋白 XVI、彈力素、層黏連蛋白、透明質酸、原纖蛋白及/或硫酸乙酰肝素蛋白聚醣 2 形成。事實上，含有辛醯肌肽之組成物刺激主要與皮膚老化相關的細胞外基質組分(即，膠原蛋白 I、膠原蛋白 III、膠原蛋白 VII、彈力素及/或透明質酸)形成。

[0022] 此外，本技藝未感知且最意想不到的，含有辛醯肌肽之組成物刺激膠原蛋白 III 形成明顯較膠原蛋白 I 為多。此外，含有辛醯肌肽結合選定之額外的三及四

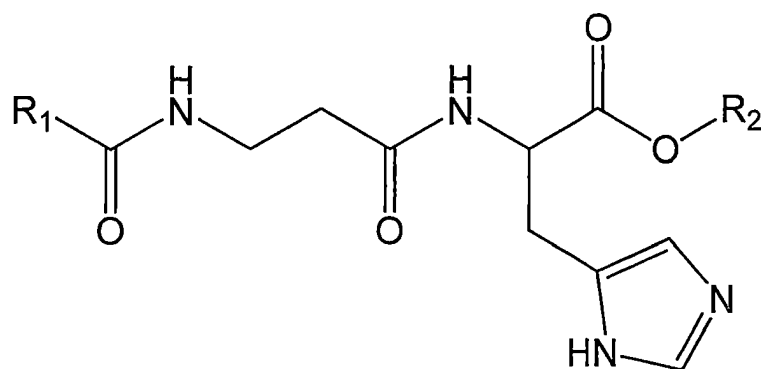
- 胜肽的組成物係以協同方式刺激透明質酸形成。

[0023] 本文所描述之任何組成物可適合局部投予人類之老化皮膚、受損皮膚、在化妝及/或皮膚病學程序後之皮膚、萎縮之皮膚、受傷之皮膚、外陰、陰道、萎縮之外陰、萎縮之陰道及/或與一或多種細胞外基質組分中之變化相關的皮膚及黏膜上。此外，於某些情況中，這些組成物可適合經由皮下投予人類。

[0024] 根據本發明之含有辛醯肌肽、選定之三胜肽及選定之四胜肽的組成物刺激皮膚或黏膜中細胞外基質組分形成的程度較單獨之一或兩種該活性成分之刺激程度來得高。例如，這些成分之組合產生協同效果。

[0025] 本發明提供含有至少一種辛醯肌肽之組成物。可選擇地，該組成物可含有辛醯肌肽及至少一種適合用於局部施用及/或皮下施用之額外物質(例如可接受之載體及/或賦形劑)。

[0026] 本發明進一步提供含有至少一種肌肽之 N-醯基衍生物(除辛醯肌肽外)、辛醯肌肽之酯、肌肽之酯及/或彼等之任何組合的組成物。熟習本技藝之技術人士將察知本文所描述之任何組成物可包含辛醯肌肽、肌肽之任何其他 N-醯基衍生物、辛醯肌肽之酯、肌肽之酯及/或彼等之任何組合。這些化合物在此統稱為“辛醯肌肽之衍生物”或“辛醯肌肽衍生物”。可用於本發明之組成物中的合適辛醯肌肽衍生物之結構提供於下：



(式 III)肌肽衍生物

[0027] 其中 R1 為含碳側鏈，其可為直鏈型或支鏈型、飽和或不飽和；且可含有包括硫原子(S)、氧原子(O)、氮原子(N)、磷原子(P)及/或鹵素原子(氟、氯、溴、碘)之雜原子；且

[0028] 其中 R2 或為質子原子(H)或為含碳側鏈(其可為直鏈型或支鏈型、飽和或不飽和)；且可含有包括硫原子(S)、氧原子(O)、氮原子(N)、磷原子(P)及/或鹵素原子(氟、氯、溴、碘)之雜原子。

[0029] 較佳地，該 R1 基團為 $-(CH_2)_n-CH_3$ 之直鏈型，飽和含碳側鏈，而 n 為介於 0 至 18 之間的整數。較佳地，R2 基團或為 H，或為 $-(CH_2)_m-CH_3$ 之直鏈型，飽和含碳側鏈，而 m 為介於 0 至 19 之間的整數。

[0030] 例如，在辛醯肌肽方面， $R1=-(CH_2)_6-CH_3$ 且 $R2=H$ 。辛醯肌肽為用於本發明之組成物和方法中之最佳肌肽衍生物。

[0031] 本發明亦提供至少含有辛醯肌肽；結合三胜肽 GHK 之脂胺基酸衍生物，N-棕櫚醯-GHK(本文中亦可與棕櫚醯-GHK 之名稱互換)；及四胜肽 GEKG(SEQ ID

NO: 1) 之組成物。更具體地說，本發明亦提供含有辛醯肌肽結合棕櫚醯-GHK、GEKG(SEQ ID NO: 1) 及至少一種適合局部施用之額外物質(例如載體及/或賦形劑)之組成物。

[0032] 本發明亦提供至少含有辛醯肌肽、除辛醯肌肽外之肌肽的 N-醯基衍生物、辛醯肌肽之酯及/或肌肽之酯；結合棕櫚醯-GHK、除棕櫚醯-GHK 外之 GHK 的 N-醯基衍生物及/或棕櫚醯-GHK 之酯衍生物；及 GEKG、GEKG 之 N-醯基衍生物、GEKG 之酯衍生物及/或 N-醯基 GEKG 酯的組成物。

[0033] 那些熟習本技藝之人士將察知本文中所描述之任何組成物可包含棕櫚醯-GHK、除棕櫚醯-GHK 外之 GHK 的 N-醯基衍生物、棕櫚醯-GHK 之酯衍生物及/或彼等之任何組合。這些化合物在此統稱(且其名稱可互換)為“棕櫚醯-GHK 之衍生物”或“棕櫚醯-GHK 衍生物”。

[0034] 同樣地，熟習本技藝之人士亦將察知本文中所描述之任何組成物可包含 GEKG、GEKG 之 N-醯基衍生物、GEKG 之酯衍生物、N-醯基 GEKG 之酯衍生物及/或彼等之任何組合。這些化合物在此統稱(且其名稱可互換)為“GEKG 之衍生物”或“GEKG 衍生物”。

[0035] 此外，熟習本技藝之人士將察知本文中所描述之任何組成物亦可包含根據本發明之環形二、三及/或四胜肽。環形肽可透過二硫鍵(二硫鍵環化)、羊毛硫胺酸(lanthionine)、二碳、胼或內醯胺橋連接胜肽之側鏈或胜

[0072] 膠原蛋白存在於整個身體的許多地方。目前為止，至少 28 種類型之膠原蛋白已被鑑定並描述，這提供顯現在全身各處之膠原蛋白多種不同之結構及功能特性。五種最常見之類型為膠原蛋白 I、II、III、IV 及 V。然而，體內之膠原蛋白 90%以上為第 I 型。

[0073] 在人體皮膚中，膠原蛋白 I 及 III 型為主要之膠原蛋白類型。其係以小纖維之形式存在且負責真皮層之密實度及強度。由於第 I 型膠原蛋白為成人皮膚中之主要的膠原蛋白，其包含膠原蛋白總數之約 80%，其在提供皮膚拉伸強度中扮演重要角色。然而，很清楚地，第 III 型膠原蛋白（其包含約 10%之總真皮膠原蛋白）在提供皮膚及其他組織之額外拉伸性質中具關鍵作用。（參見 *Journal of Dermatological Science*, 24, Suppl. 1, 2000, S60-S69）。

[0074] 結構上，三種膠原蛋白多肽彼此纏繞成螺旋以形成三螺旋膠原蛋白 I 及 III 分子。這些分子被包裝在 5 股繩狀結構中，其中每個膠原蛋白分子與下一個分子為四分之一交錯排列以形成微纖維。微纖維接著捲繞其他微纖維以形成小纖維，從而捲繞其他小纖維以產生再更大之纖維。

[0075] 過去採用組織學及超微結構方法已充分描述該依時序老化之皮膚表現出膠原蛋白 I 及 III 之合成均減少。相對於光老化，Schwarz 等人(*Photochem Photobiol* 1993, 58, 841-844) 證明在被陽光損傷之人皮膚中，膠原蛋白之流失係由於膠原蛋白 I 及 III 型的降解增加。此

外，源自暴露於陽光之皮膚的纖維母細胞顯示出所合成之膠原蛋白 III 的比例低於源自隔離陽光之皮膚細胞者。(參見 J Photochem Photobiol B. 1995, 27: 33-38)。

[0076] 皮膚中亦存在其他膠原蛋白類型，其中有些被描述為隨著皮膚老化改變。例如負責將基底膜錨固在真皮基質之膠原蛋白 VII 隨著老化減少。(參見 Eur J Dermatol 2008; 18: 297-302)。老化皮膚之額外的主要形態特徵之一為真皮表皮接合部改變，其結構上表現出真皮表皮接合部輪廓扁平化，表皮突喪失且緻密層重新複製。由於真皮表皮接合部涉及真皮與表皮之間的結合，真皮表皮接合部中由膠原蛋白 VII 減少造成之與年齡相關的改變勢必造成皮膚對機械壓力及組織穩態之抗性的功能變化。這可能會促成皺紋形成。

[0077] 膠原蛋白 V 組裝成不同之分子形式，研究指出其以不同亞型表現在皮膚中，在基質組織化及穩定性中扮演重要但不同的角色。(參見 J Invest Dermatol 2012, 132: 1841-1849)。然而，在大多數古典 Ehlers-Danlos 症候群(其為一種細胞外基質組分失調，典型特徵為皮膚脆弱及傷口癒合異常)的病例中，膠原蛋白 V 為有缺陷之產物，其似乎並未隨皮膚老化而顯著改變。

[0078] 其他膠原蛋白類型，諸如膠原蛋白 VI、XIV 及 XVI 型亦表現在富含膠原蛋白之真皮層中。雖然這些膠原蛋白之結構特性現在已被充分表徵，其功能大部分仍是難以理解的。

增殖及移行。此外，透過透明質酸之水取得性質，其有助於皮膚之水合。

[0084] 糖胺聚醣(例如透明質酸、硫酸軟骨素、硫酸乙醯肝素、硫酸皮膚素、硫酸角質素等等)，尤其是透明質酸為涉及傷口癒合及組織再生之皮膚細胞外基質的主要組分。傷口癒合為涉及許多精確相關階段、時間重疊並導致組織完整性恢復的動態交互作用過程。癒合過程反映複雜且協調之對組織損傷的身體反應，其係由不同細胞類型及細胞外基質組分之交互作用造成。經由刺激細胞移行、分化和增殖，以及調節細胞外基質組織化和代謝，透明質酸在傷口癒合的每一階段具有關鍵作用。糖胺聚醣及，尤其是透明質酸亦涉及皮膚老化。

[0085] 如 R. Stern 在 2010 年(Textbook of Aging Skin, Springer (以引用方式納入本文) 中之總結，雖然皮膚中大部分之透明質酸為真皮透明質酸，表皮細胞(例如角質細胞) 亦能合成透明質酸。在老化皮膚中所觀察到之最具戲劇性的組織化學變化為表皮透明質酸 A 顯著減少。在高齡者的皮膚中，透明質酸仍存在於真皮層，而表皮之透明質酸已經完全消失。此隨著老化急劇下降之原因未知。據描述，表皮透明質酸之合成係受下方真皮影響，從而表明表皮透明質酸所受之控制與真皮透明質酸不同。

[0086] 相對於先前在體外和體內之觀察，研究證明隨著老化，人皮膚中之透明質酸之總量大約保持恆定。然而，與年齡相關之主要變化為透明質酸與組織結構之親和

力增加，並同時損失透明質酸可萃取性。這類插入之透明質酸可能導致採水能力降低，這造成體積減少，且很明顯地，皮膚水分損失。亦有報導，皮膚中之透明質酸聚合物的大小係作為年齡函數逐漸喪失。為年齡函數而逐漸增加之透明質酸與組織間的結合與膠原蛋白隨著老化漸進地交聯並穩定地損失膠原蛋白之可萃取性相似。這些現象各自促成為老化皮膚特徵之明顯脫水、萎縮及體積和彈性損失。

[0087] 除了皮膚老化外，膠原蛋白 I 及 III 亦為涉及瘢痕形成之主要細胞外基質組分。瘢痕化係在創傷、受傷或身體的任何組織或器官手術後發生。這類瘢痕為以細胞外基質(主要由膠原蛋白 I 及 III 組成)及纖維連接蛋白和一些其他細胞外基質組分取代缺失之正常組織的修復機制之結果。瘢痕化代表不完美之組織再生。雖然早期哺乳動物胚胎(例如在人類為至多約妊娠 24 週)上之皮膚傷口可完美癒合，無任何瘢痕化之跡象且完全恢復正常之皮膚結構，但產後傷口之癒合將帶有瘢痕。(參見 Dang C 等等，Clin Plast Surg 2003：30, 13-23)。

[0088] 胎兒期及出生後傷口的膠原蛋白含量及交聯模式之間具有表型差異(參見 Clin Plast Surg 2003, 30, 13-23 及 Curr Opin Pediatr 2012, 24, 371-378)。在胎兒傷口中，第 III 型膠原蛋白快速沉積在細網狀網絡中，此與未受傷的皮膚沒有什麼區別。出生後，傷口中第 I 型對第 III 型膠原蛋白之比率增加。在已鑑定多種不同類型的膠

原蛋白中，已知胎兒皮膚含有較高比例之第 III 型膠原蛋白，而成人皮膚主要係由第 I 型膠原蛋白所組成。第 I 型膠原蛋白在出生後傷口中占有優勢可使再生組織之強度及硬度更高。妊娠後期之胎兒傷口中的早期瘢痕形成證明較大之膠原蛋白纖維具有較大之纖維間空間。

[0089] 此外，胎兒的皮膚通常含有較成人皮膚更多的透明質酸。再者，在無瘢痕胎兒傷口中之細胞外基質的透明質酸含量比在成人傷口中增加更快。因為胎兒皮膚中含有較成人皮膚更多的透明質酸，因此一些研究者亦已提出透明質酸在無瘢痕癒合中的作用。然而，無瘢痕癒合之確切機制仍不清楚，儘管在過去十年中所取得之知識大為增加。

[0090] 因此，對皮膚再生及維持健康的皮膚而言，皮膚中之細胞外基質組分膠原蛋白 I、膠原蛋白 III、膠原蛋白 V、彈力素及透明質酸的重要性，以及保持或甚至增加其量之重要性是不言自明的。另外，在無瘢痕形成之傷口癒合及受損肌膚修復中膠原蛋白 I、膠原蛋白 III 及透明質酸已被公認為特別重要。

與細胞外基質組分中之變化相關的病況

[0091] 所有術語，諸如“皮膚老化”、“皮膚老化跡象”、“局部施用”等等使用時的涵義都與研發、測試和銷售化妝品及個人護理產品之技藝中，及適用於皮膚老化之藥物(例如具維 A 酸之乳霜) 中所一般及廣泛使用 的相同

術語同義。

[0092] 皮膚老化根據其原因被分為內因性老化及外因性老化。內因性老化為當人變老時，不管環境變化之皮膚結構及皮膚生理功能惡化的過程。外因性老化係由持續暴露於外部環境，諸如陽光及空氣污染物所造成。特別是，由陽光所引起之皮膚老化被稱為光老化。來自太陽之紫外(UV)光為老化皮膚中之生理和形態變化的主要原因。

[0093] 當內因性皮膚老化進行時，皮膚變得乾燥且細紋和皺紋的形成變得更易目視且隨著年齡加深。此外，因為表皮及真皮之結構和功能改變，皮膚失去其彈性且看起來下垂。隨著年齡增長真皮變得更薄且形成可輕易目視之皮膚皺褶(例如鼻唇溝)。據估計，成人每年損失約 1% 之膠原蛋白總量。另外，剩餘之膠原蛋白纖維逐漸變厚，當膠原蛋白纖維的交聯增加時使得其溶解度、彈性等等降低。此外，彈力素纖維變得更厚且其交聯亦增加。再者，在真皮中之纖維母細胞的增殖活性隨時間下降，老化之纖維母細胞形成(即，合成)新膠原蛋白、彈力素、透明質酸及其他細胞外基質組分的能力亦減少。

[0094] 持續暴露在陽光下為皮膚外因性老化的主要原因。陽光之 UV 組分，尤其是 UVA 及 UVB，通常被認為是稱為光老化之過程中的主要致病劑。目前尚不知造成“光老化”所需之紫外線暴露程度，雖然足以在人皮膚中引起紅斑(發紅，通常被描述為曬傷)的量已被量化為來自指定 UV 光源的“最小紅斑劑量”(MED)。然而，重複暴露

為胺基酸序列基序(motif)GxxG(SEQ ID NO : 2)或 PxxP (SEQ ID NO : 3) 之四胜肽，其中 G(甘胺酸)及 P(脯胺酸)殘基被保留，而 x 為可變胺基酸。這些已揭示之序列誘導從真皮纖維母細胞製造膠原蛋白，此可藉由染料結合法來評估，此方法之設計係用於在體外培養期間分析哺乳動物細胞釋入培養基中之可溶性膠原蛋白。雖然已揭示之胜肽中有些(單獨或組合的)誘導可溶性膠原蛋白合成，這些已揭示之胜肽無一誘導合成任何特定類型之膠原蛋白(即，諸如膠原蛋白 I 及/或 III)或誘導合成其他細胞外基質組分。

[0111] 同樣地，專利申請案 WO 2009/068351 揭示具有基序 GxxG(SEQ ID NO : 2)、PxxP(SEQ ID NO : 3)或 PxxK(SEQ ID NO : 4) 之四胜肽。本申請案中所揭示之較佳胜肽係選自下列所組成之群組：GEPG(SEQ ID NO : 5)、GPPG(SEQ ID NO : 6)、GEKG(SEQ ID NO : 1)、PGPP(SEQ ID NO : 7)及/或 PKEK(SEQ ID NO : 8)；或彼等之 N-鹽基衍生物。雖然所揭示之胜肽中有些(單獨或組合的)可誘導膠原蛋白 I($\alpha 1$ 或 $\alpha 2$)、纖維連接蛋白 1 或透明質酸合成酶 1 合成，這些已揭示之胜肽中無一誘導合成膠原蛋白 III、透明質酸或其他細胞外基質組分。

[0112] 在隨後之臨床研究(參見 Exp Dermatol 2011, 20, 602-604) 中，四胜肽 GEKG(SEQ ID NO : 1)進一步顯示出以含有 50 ppmGEKG 之水包油載劑處理 60 天後可刺激透明質酸形成。

[0113] 另一實例為三胜肽 Gly-His-Lys(GHK) (其為膠原蛋白之蛋白水解過程中釋出的膠原蛋白片段，或者其可從細胞外基質結合蛋白 SPARC 衍生)。研究其銅絡合物 (GHK-Cu) 在組織重塑中之用途，結果顯示出可刺激細胞外基質之不同組分，包括膠原蛋白 I 及 III、彈力素及一些糖胺聚醣。(參見 J Biomater Sci Polymer Edn 2008, 19, 969-988)。一種在大鼠實驗性創傷中比較 GHK 與 GHK-Cu 的體內研究透露出 GHK 沒有效果，只有 GHK-Cu 會導致膠原蛋白積聚統計上顯著增加。(參見 J Clin Invest 1993, 92, 2368-2376)。如本研究中所示，與總膠原蛋白相比較，GHK-Cu 僅形成少且不明顯量之第 III 型膠原蛋白。而高劑量之 GHK-Cu 會產生皮膚刺激(參見 J Biomater Sci Polymer Edn 2008, 19, 969-988)，GHK 及其衍生物不會明顯刺激膠原蛋白 III 形成，或者刺激膠原蛋白 III 的程度顯著低於膠原蛋白 I。

[0114] 就在最近，銅離子(Cu^{2+})顯示出能刺激膠原蛋白 I 及 III 二者，但刺激膠原蛋白 III 的程度低於膠原蛋白 I(參見 Connective Tissue Res 2012, 53, 373-378)。因此，以 GHK-Cu 觀察到之刺激膠原蛋白形成可能源起銅離子，而非源自 GHK 肽。銅為高毒性的，因此不適合局部或皮下使用。除了 GHK-Cu 外，GHK 之 N-棕櫚醯衍生物 (N-棕櫚醯-GHK) 亦刺激膠原蛋白合成。(參見 Int J Cosmetic Sci 2000, 22, 207-218)。

[0115] 專利案 FR2802413 揭示從使用人皮膚外植體

之 3H-脯胺酸-納入實驗可判斷出 N-棕櫚醯-GHK 增加膠原蛋白的合成高達 75.3%。在這些研究中，膠原蛋白之增加係由於形成膠原蛋白 I、IV 及 VII。

[0116] 雖然這些研究中有些揭露出 GHK 肽及其衍生物誘導合成膠原蛋白 I 和 III，以及一些其他細胞外基質組分，但所揭示之胜肽中無一誘導合成膠原蛋白 III 多於膠原蛋白 I。事實上，雖然 GHK-Cu 似乎刺激某些膠原蛋白 III 合成，熟習本技藝之人士將察知由於 GHK-Cu 之不耐受性及與銅相關之毒性，其可能不適合長時間局部施用。

[0117] 另一實例為專利申請案 WO2005/048968 揭示所選定之三胜肽 GHK 與四胜肽 Gly-Gln-Pro-Arg(SEQ ID NO: 9) 或彼等之類似物及衍生物的組合可在體外以協同方式增加膠原蛋白 I、IV、纖維連接蛋白及透明質酸合成。然而，所揭示之胜肽、類似物及衍生物或彼等之組合無一誘導合成膠原蛋白 III 或膠原蛋白 V 及 VII。

[0118] 專利申請案 WO 2007/143006 揭示符合式醯基-AA-Term 之聚合性生物表面活性劑，其中醯基為 8 至 22 員碳鏈且 AA 為具有四至九個胺基酸殘基之連續序列，其中至少有一，較佳為至少兩個該胺基酸殘基帶電荷，且 Term 為酸 C-端或醯胺 C-端。雖然所揭示之聚合性生物表面活性劑(單獨或組合的)中有些可誘導合成膠原蛋白 I、纖維連接蛋白及彈力素，所揭示之化合物無一誘導合成膠原蛋白 III、透明質酸或其他細胞外基質組分。

[0119] 此外，專利申請案 WO2010/082175 揭示顯著

增加膠原蛋白 I、III、IV、纖維連接蛋白、透明質酸及層黏連蛋白形成的特定胜肽。該棕櫚醯-KMO2K-OH 胜肽可增加正常人真皮纖維母細胞中之膠原蛋白 I 的形成達 111%(藉由 ELISA 測定) 及增加膠原蛋白 III 之形成達 104%(藉由免疫螢光測定)。所揭示之胜肽有些可同時誘導膠原蛋白 I 及膠原蛋白 III 合成。然而，所揭示之胜肽無一能誘導合成膠原蛋白 III 多於膠原蛋白 I 或誘導合成膠原蛋白 V 和 VII，以及其他細胞外基質組分。事實上，WO 2010/082175 中亦揭示必須在棕櫚醯-KMO2K-OH 中添加特定之植物萃取物，馬齒莧草(*Portulaca pilosa*) 以藉由該組合物以協同方式誘導合成膠原蛋白 III 多於膠原蛋白 I。

[0120] WO2010/136965 揭示顯著增加人真皮纖維母細胞中彈力素/原彈力素、原纖蛋白 1 及核心蛋白聚醣形成之式 R1-Tyr-Arg-R2 的二胜肽。然而，所揭示之胜肽、類似物及衍生物，或彼等之組合無一誘導膠原蛋白或其他細胞外基質組分合成。

[0121] 本技藝中已知之其他實例為具式 KxK 之三胜肽，其已被建議作為 TGF- β 生長因子活化劑，從而可合成皮膚細胞外基質中之膠原蛋白。例如 FR2810323 中所提出之三胜肽為反油(elaidyl)-KFK。然而，在專利 EP1625150 中，本發明者描述反油-KFK 活性不足以刺激膠原蛋白合成並建議改變賴胺酸側鏈，例如胺化之烷基鏈的長度、或引入特定側鏈、或使用具有可能被羥基取代之烴鏈的中央胺基酸 X。所給予之實例中有棕櫚醯-KVK、棕櫚醯-KAK

或棕櫚醯-KSK。

[0122] 本技藝中亦已知顯著增加人真皮纖維母細胞中膠原蛋白 I 及 III 形成之胜肽，其商品名為 Kollaren® (INCI 名稱：三胜肽-1)、Collaxyl®IS (INCI 名稱：六胜肽-9)、SYN®-TC (棕櫚醯-Lys-Val-Lys-OH 與棕櫚醯-Lys-Val-Thr-OH 及十四烷基胺羧基-Dab-Val-Dab 之組合物)。然而，所揭示之這些胜肽、類似物及衍生物，或彼等之組合物誘導膠原蛋白 III 合成之程度高於膠原蛋白 I 的合成程度。此外，那些其他胜肽受限於僅刺激幾種額外之細胞外基質組分，其中大部分與皮膚老化無關。再者，這些胜肽或者不會刺激、僅相當微弱地刺激及/或僅部分刺激那些被描述為隨著皮膚老化改變的細胞外基質組分(即，膠原蛋白 I、膠原蛋白 III、膠原蛋白 V、彈力素及透明質酸)形成。再者，膠原蛋白 III 之形成或者不會被先前技藝之胜肽刺激，或者其被該胜肽刺激形成之程度低於膠原蛋白 I。因此，相對於本發明之組成物，這些胜肽刺激膠原蛋白 I 形成明顯多於刺激膠原蛋白 III 形成。

[0123] 膠原蛋白 III 為細胞外基質之重要組分。膠原蛋白 III 之形成及結構均隨著皮膚之老化、創傷或損傷，以及許多與細胞外基質組分中之變化相關的皮膚及黏膜病況、失調及疾病變化。因此，對於能有效地刺激皮膚及黏膜中膠原蛋白 III 形成的組成物；能有效地刺激膠原蛋白 III，而不會顯著刺激膠原蛋白 I 形成的組成物；及/或能有效地刺激膠原蛋白 III 形成明顯超過刺激膠原蛋白 I 形

成的組成物是有需要的。這類組成物對於皮膚受傷後之無瘢痕修復及受損皮膚之最佳復原特別有用。

[0124] 更具體地說，對於能刺激膠原蛋白 I、膠原蛋白 III、膠原蛋白 V、彈力素及/或透明質酸(例如所有被認為會隨著皮膚老化而顯著改變之細胞外基質組分)之組成物是有需要的。對於能刺激協助形成彈性纖維或其他細胞外基質組分之細胞外基質組分(諸如原纖蛋白)的組成物亦有需要。

[0125] 較佳地，本發明的組成物含有辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)。本發明的組成物所包含之辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)的濃度足以證明其於改善皮膚老化，或其他與皮膚化老相關之皮膚失調及疾病的臨床效力。

[0126] 本發明之組成物所納入之辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)的濃度足以證明其於皮膚之傷口癒合及/或增強化妝及皮膚病學程序後之皮膚修復的臨床效力。本發明之組成物可納入之辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)濃度足以證明其於受傷皮膚之無瘢痕傷口癒合的臨床效力。

[0127] 於另一實例中，本發明之組成物所納入之辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)的濃度足以證明其於治療老化之外陰及陰道組織的臨床效力。

[0128] 於另一實例中，本發明之組成物所納入之辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)的濃度足以證明其於治療可能與外陰陰道萎縮相關之外陰及陰道組織的症狀、失調及疾病的臨床效力。

[0138] 本發明另外提供經由使用能刺激細胞外基質組分形成之根據本發明的組成物(含有辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)或辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)與一或多種選定之三-及/或四胜肽)來維持健康皮膚及/或預防皮膚老化的方法。

[0139] 此外，本發明亦提供經由使用能刺激細胞外基質組分形成之根據本發明的組成物(含有辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)或辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)與一或多種選定之三-及/或四胜肽)來增進化妝及皮膚病學程序後之皮膚修復、增進傷口癒合、減少任何人體組織萎縮(包括外陰陰道萎縮)及改善人體中其他與細胞外基質組分中之變化相關的皮膚及黏膜病況、失調及疾病的方法。

[0140] 在本文所描述之任何方法中係將皮膚或皮膚細胞(例如表皮角質化細胞、真皮纖維母細胞)與含有辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)或辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)結合選定之三-及/或四胜肽的組成物接觸(即，局部、皮下或經由本技藝中已知之任何其他合適的方法)。此外，該方法亦可涉及將黏膜(即，黏膜(mucous membrane))或黏膜細胞(即，上皮細胞)與根據本發明之含有辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)，或辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)結合選定之三-及/或四胜肽的組成物接觸(即，局部、皮下或經由本技藝中已知之任何其他合適的方法)。

[0141] 該組成物可為氣霧劑、乳劑、液體、洗劑、

乳膏、糊劑、軟膏、泡沫、貼片、微針裝置或任何其他化妝、皮膚病學及藥學上可接受之調合物或裝置。通常，可接受之用於化妝、皮膚病學及/或藥學用途之調合物將包含適合用在人皮膚或黏膜上之任何可接受的載體、賦形劑及/或物質。該組成物亦可含有一或多種其他生物學活性劑，包括，但不限於類視色素(retinoid)、生長因子及/或其他胜肽類。

[0142] 本發明之任一組成物亦可與其他化妝品、皮膚護理產品、女性產品、衛生產品、皮膚病學產品、藥學產品及/或醫療裝置組合使用。

[0143] 本發明亦提供減少由正常老化、疾病、傷害、外傷，或由外科手術或其他醫療程序損壞之皮膚瘢痕化之方法。這類方法可涉及將組成物投予人之傷口，其中該組成物含有任何上述胜肽(單獨或組合的)。該組成物亦可與其他治療劑，例如，諸如組織移植物、組織培養產物、氧氣或敷料組合使用。

[0144] 本發明之組成物可用於人體中。或者，該組成物亦可用於任何種類之動物，較佳為用於哺乳動物，更佳為用於牛、馬、貓、狗、豬、山羊或綿羊。

肌肽

[0145] 如本文所使用之術語“肌肽”包括且包含二胜肽 β -丙胺醯-組織胺酸(參見上述式 II) 及所有相關之化合物，諸如鵝肌肽(β -丙胺醯-1-甲基-組織胺酸) 及高肌肽(γ -

[0150] 除了這些作用外，肌肽之傷口癒合潛力亦可能係由於其有能力改變糖尿病傷口在傷口癒合過程中自由基之產生及由氧化壓力誘導之發炎階段延長。由於肌肽亦將酸鹼平衡轉移至較高之 pH 值，其可修改該傷口之微環境並阻斷酸蛋白酶之活性，從而增進在高血糖狀態下之傷口癒合。

[0151] 於另一最近之研究(參見 *Neuro Endocrinol Lett* 2010, 31 Suppl 2: 96-100) 中，肌肽顯示出能抑制由自由基(羥基及過氧基類型之基)誘導之透明質烷在體外降解。重要的是，如本研究中所證明者，相對於本發明使用辛醯肌肽(或其一或多種衍生物) 及辛醯肌肽(或其一或多種衍生物) 與選定之三胜肽及/或四胜肽之組合所發現的結果，肌肽不會誘導透明質烷形成，而是透過肌肽之抗氧化性質限制其降解。因此，在早期之研究(參見，例如 *Surgery* 91 : 56-60(1982) ; *Cell Mol Biol Incl Cyto Enzymol* 23 : 267-73(1978) ; *Cell Mol Biol* 29 : 1-9(1983)) 中所觀察到之糖胺聚醣增加為降解減少之結果，而非糖胺聚醣形成增加。

[0152] 二胜肽亦顯示出藉由干擾 TGF- β 製造及傳信來抑制人腎小球系膜細胞中之高葡萄糖介導的基質積聚。(參見 *Nephrol Dial Transplant* 2011, 26, 3852-3858)。在高葡萄糖條件下，膠原蛋白 VI 及纖維連接蛋白沉積增多，此現象被肌肽在蛋白質及信使 RNA 之量上明顯抑制。在高糖條件下，TGF- β 產製增加但可經由加入 L-肌

肽而被完全正常化。

[0153] 再者，在一項調查倉鼠中由寄生蟲曼氏血吸蟲 (*Schistosoma mansoni*) 引起之肝臟失調的研究中，經由皮下途徑投予肌肽可降低受侵染之倉鼠體內的血清前膠原蛋白 III 胜肽量。(參見 *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2002, 131, 535-542)。

[0154] 在糖尿病腎病中，肌肽抑制足細胞 (podocyte) 中纖維連接蛋白及第 VI 型膠原蛋白的形成增加及腎小球系膜 (mesangial) 細胞中由葡萄糖引起之 TGF- β 製造增加。(參見 *Diabetes* 2005, 54, 2320-2327)。因此，肌肽可防止高血糖水準對腎細胞之不利影響。

[0155] 因此，所有這些作用 (包括肌肽之傷口癒合性質) 可歸因於肌肽之抗氧化性質、抗糖化作用 (尤其是在高血糖條件下)，以及從組織胺酸 (其為肌肽之一種組分) 合成組織胺及 / 或藉由 β -丙胺酸 (其為肌肽之另一種組分) 刺激膠原蛋白 I 合成。

[0156] 總之，肌肽未曾被描述可誘導膠原蛋白 III 形成多於膠原蛋白 I 形成，或可刺激那些被描述為隨著皮膚老化而顯著改變之所有細胞外基質組分 (即，膠原蛋白 I、膠原蛋白 III、膠原蛋白 V、彈力素及透明質酸) 形成。

辛醯肌肽及其他肌肽之 N-醯化衍生物

[0157] 根據本發明之術語“N-辛醯肌肽”(本文中可與“辛醯肌肽”互換) 包括且包含所有其中該二胜肽之胺基端

反應條件。

[0160] 如本技藝所已知者，亦可使用取得或製造肌肽之 N-醯化衍生物的相同(或類似)方法來取得其他胜肽之 N-醯化衍生物，包括，但不限於三胜肽 GHK、GHK 酯、四胜肽 GEKG 及 GEKG 酯。

N-乙醯-肌肽

[0161] 先前已有肌肽之 N-乙醯化衍生物，N-乙醯肌肽在眼科中之用途的描述。(參見 Recent Pat Drug Deliv Formul 2009, 3, 229-65)。例如專利申請案 WO 2004/028536 A1； WO 94/19325； WO 95/12581； WO 2004/064866 A1 中描述被設計成 L-肌肽之 1%N-乙醯肌肽前藥的 N-乙醯肌肽潤滑劑滴眼液，其含有在藥物遞送系統中之與角膜吸收促進劑結合的以黏膜黏附纖維素為底質之化合物以用於管理人體中與年齡相關之嚴重或使眼睛失能的眼疾(老年性白內障、眼內炎症、老年性黃斑變性、黃斑營養不良、糖尿病之眼部表現、高滲性視網膜病、原發性開角型青光眼、玻璃體病變)。

[0162] 乙醯化使 N-乙醯肌肽對由肌肽酶(將肌肽分解成其組成胺基酸 β -丙胺酸及組織胺酸的酶)造成之降解更具抗性。此外延長及增強對以肌肽作為抗氧化劑及抗糖化劑之治療的生理反應。(參見 Life Sci 2006, 11, 78, 2343-57)。為了延長及增強抗氧化劑對以肌肽進行之美容、治療性及藥物治療的保護作用，N-乙醯肌肽亦被建議用於皮

膚護理產品中。(參見 Life Sci 2006, 78, 2343-2357)。

[0163] 如 N-乙醯肌肽之事實般，辛醯肌肽對由肌肽酶造成之水解作用亦具有高度抗性並提供與未經改質之肌肽相較下具有較長期之抗氧化劑保護作用及抗糖化作用(此二種作用為肌肽之特徵)的肌肽。

[0164] N-乙醯肌肽未曾被描誘導形成膠原蛋白 III 之程度高於形成膠原蛋白 I，或可刺激那些被描述為隨著皮膚老化而顯著改變之所有細胞外基質組分(即，膠原蛋白 I、膠原蛋白 III、膠原蛋白 V、彈力素及透明質酸)形成。

肌肽之酯類

[0165] 肌肽之酯類包括可經由將肌肽之游離羧基(游離酸 C-端)與酯化劑在肽合成技藝中已知之適當條件下反應後取得之肌肽的酯衍生物。於一非限制性方法中係使用酸化之醇溶液將肌肽酯化。該方法包含，例如使用一種酸化之醇(諸如甲醇 HCl)來產生肌肽酯，例如肌肽甲酯。此外，可使用其他醇類(諸如，例如乙醇、丙醇或異丙醇)或經取代之醇類(諸如，例如胺基乙醇)來產生用於酯化肌肽之游離酸 C-端的試劑。

[0166] 用於酯化肌肽之合適的醇類包括，但不限於：具有至少一個羥基團之有機化學物質，諸如烷基醇(例如 C1 至 C20 之一級醇、C3 至 C20 之二級醇)、芳基醇(例如苯甲醇)或多元醇，諸如糖醇(例如單醣、二醣、聚醣類)或二醇類及聚二醇類(例如甘油、乙二醇、丙二醇、

到完全水化。將 Structure XL 撒入攪動之相 A 水中。混合直到充分分散並在 3500 RPM 均化 5-6 分鐘。加入 Simulgel INS 100 並混合至均勻，然後在 3500 RPM 均化約 4 分鐘。

相 B：將相 B 之成分在另一容器中逐一合併，同時加熱至 50-53°C（不高於 55°C）。

相 B1：在另一容器中將相 B1 之成分合併並加熱至 40°C。混合直到粉末被分散。將相 B1 加至相 B 中並混合至澄清。冷卻至 30°C，並將合併之相 B/B1 加入批次中。混合直至均勻。

相 C：將相 C 逐一加入批次中以提高黏度，加入 Structure X1 後均化之，加入 Simulgel INS 100 後再次均化。

相 D：將相 D 之成分加入該批次中並混合直到均勻。

實施例 5：根據本發明之實施例的體外試驗結果

體外試驗 1：藉由辛醯肌肽刺激細胞外基質組分，包括，但不限於膠原蛋白 I 及 III 之基因表現

[0356] 在 37°C 及 5%CO₂ 下，將正常人之真皮纖維母細胞(NHDF) (使用傳代至第 8 代之子代)培養在 24 孔板中之培養基(輔以 10%胎牛血清、2mM L-麩胺醯胺、50 單位/毫升青黴素及 50 微克/毫升鏈黴素之 DMEM)中 48 小時，24 小時後更新培養基。然後，移出培養基，以分析培養基(輔以 1%胎牛精華液、2mM L-麩胺醯胺、50 單位/毫升

青黴素及 50 微克/毫升鏈黴素之 DMEM)替換之，並將細胞進一步培養 24 小時。然後，以測試胜肽、或無測試胜肽(對照組)、或以參考物 TGF- β 1 處理該細胞，並培育 24 小時。將所有實驗條件進行 4 次($n = 4$)。在培育結束時，將細胞在 PBS 溶液中洗滌並立即冷凍在約 -80°C 。使用定量實時聚合酶鏈反應(RT-qPCR)法，在來自各處理組之細胞單層的 mRNA 萃取物上分析該標記之表現；從而在 RNA 萃取前匯集該複製品。使用 PCR 陣列，以一式兩份($n = 2$)進行基因表現分析。按照供應商之說明，使用 TriPure 分離試劑®，從各個樣本中萃取總 RNA。使用芯片生物分析儀(Agilent 科技公司)評估 RNA 之量及質。使用 DNafree 系統(Ambion 公司)移除可能之基因組 DNA 的污染痕跡。在寡(dT)及 Superscript II 逆轉錄酶之存在下進行 mRNA 之逆轉錄。使用 Nanovue(GE Healthcare)定量 cDNA 之並調整 cDNA。

[0357] 使用 LightCycler®系統(Roche 分子系統公司)按照供應商之說明進行 PCR 反應。決定測試引物之分析條件後，此系統允許快速且有力之 PCR。依下述加入反應混合物(最終 10 微升)：2.5 微升之 cDNA、正向及反向引物；及含有 taq DNA 聚合酶、SYBR GreenI 及 MgCl_2 之試劑混合物。

[0358] 在 PCR 循環期間持續測量經擴增之 DNA 中納入的螢光量。這產生“螢光強度”對“PCR 循環”之繪圖，其可用來評估各標記之相對表現 (RE)值。被選定用於計

算 RE 之值為該螢光曲線之“輸出點”(Ct)。在考慮之標記方面，最高為循環次數；最低為 mRNA 之量。該 RE 值係根據下式以任意單位(AU) 表示： $(1/2^{\text{循環次數}}) \times 10^6$ 。

[0359] 以該測試胜肽之非細胞毒性濃度達成此評估。藉由 MTT 還原分析在 NHDF 中預先測定在分析培養基中之測試胜肽的細胞毒性並在培育 24 小時後藉由顯微鏡之協助觀察形態。

[0360] 令人驚訝地，此試驗透露出該胜肽辛醯肌肽不僅能刺激膠原蛋白 I，還能顯著刺激其餘細胞外基質組分。結果發現，受 300ppm(0.03%)之辛醯肌肽的刺激而增加形成之膠原蛋白 I($\alpha 1$)有 38%、膠原蛋白 III($\alpha 1$) 有 120%、膠原蛋白 V($\alpha 1$) 有 35%、膠原蛋白 VI($\alpha 1$) 有 46%、膠原蛋白 VII($\alpha 1$)有 97%、膠原蛋白 XVI($\alpha 1$) 有 91%、彈力素有 51%、層黏連蛋白($\alpha 4$) 有 20%、透明質酸合成酶 2 有 23%，原纖蛋白 1 有 23%，而硫酸乙醯肝素蛋白聚醣 2 有 79%。

[0361] 更出人意料的是，此試驗令人驚訝地透露出該胜肽辛醯肌肽能夠刺激膠原蛋白 III 顯著多於刺激膠原蛋白 I；受刺激而增加形成之膠原蛋白 III($\alpha 1$) 有 120%，而膠原蛋白 I($\alpha 1$)只有 38%。辛醯肌肽此一性質是令人意外的，因為其他能同時刺激膠原蛋白 I 及膠原蛋白 III 形成之胜肽通常顯著刺激膠原蛋白 I 形成多於膠原蛋白 III。例如，如本試驗中亦證明者，300ppm(0.03%) 之 β -丙胺醯-組織胺酸(天然肌肽) 僅刺激膠原蛋白 III 形成增

加 24%，但可刺激膠原蛋白 I 形成增加 28%。再者，TGF- β 1(10 毫微克/毫升)顯示出刺激膠原蛋白 III 形成增加 164%，但同時刺激膠原蛋白 I 形成增加 245%。

[0362] 為了解釋在體外實驗期間測定之與刺激細胞外基質組分形成相關的數據，“顯著”刺激細胞外基質組分形成意指受刺激而形成者至少超過在同一實驗條件下使用對照物質時所測得者之 20%。該對照物質為與測試該活性物質(此處為胜肽)時所使用者完全相同，但沒有該活性物質的物質(此處：分析培養基)。

[0363] 因此，含有辛醯肌肽(或其一或多種衍生物)之根據本發明的組成物在化妝品、皮膚病學、傷口癒合的領域及任何其他需要治療其中細胞外基質組分(包括，但不限於膠原蛋白 III) 被改變之病況、失調及疾病的範疇中具有極大的潛力。此外，這類組成物可用於維持健康之皮膚、使皮膚回春、無疤痕傷口癒合、修復受損之皮膚和黏膜，以及用於治療任何人類組織萎縮(包括，但不限於外陰陰道萎縮)。

[0364] 相反地，先前技藝中揭示其他顯著刺激膠原蛋白 I 及膠原蛋白 III 型形成，但其刺激膠原蛋白 I 多於膠原蛋白 III 的胜肽。

體外試驗 2：刺激透明質酸-辛醯肌肽與其他胜肽之組合

[0365] 在 37°C 及 5%CO₂ 下，將正常人之真皮纖維母

意料的是，重量比為 4：1：5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 和 GEKG 之組合物造成刺激透明質酸形成增加 64%，這證明重量比為 4：1：5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 和 GEKG 之組合物提供刺激透明質酸形成的協同效應(即，該三種胜肽之組合物的總效果大於單獨使用此三種胜肽之作用的總和)。

[0374] 因此，含有重量比為 4：1：5 之辛醯肌肽與棕櫚醯-GHK 和 GEKG(或其一或多種衍生物)之組合物的根據本發明之組成物在化妝品、皮膚病學、傷口癒合的領域及任何其他需要治療其中透明質酸被改變之病況、失調及疾病的範疇中具有極大的潛力。此外，這類組成物可用於維持健康之皮膚、使皮膚回春、無疤痕傷口癒合、修復受損之皮膚和黏膜，以及用於治療任何人類組織萎縮(包括，但不限於外陰陰道萎縮)。

實例 6：根據本發明之實施例的臨床試驗結果

[0375] 以根據本發明之組成物進行之下列臨床試驗說明該組成物之不同用途的一系列實施例並證明該用於局部施用之組成物於化妝品、皮膚病學、傷口癒合的領域及任何其他需要治療其中細胞外基質組分(包括，但不限於膠原蛋白 III) 被改變之病況、失調及疾病的範疇中的適合性；尤其是用於維持健康之皮膚、使皮膚回春、無疤痕傷口癒合、修復受損之皮膚和黏膜，以及用於治療任何人類組織萎縮(包括，但不限於外陰陰道萎縮) 之適合性。

臨床試驗 1：抗老化研究

[0376] 在人體中進行含有 0.01%之重量比為 4：1：5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 和 GEKG 的組合物之水包油乳霜(組成物 D2；依實施例 4 中所描述之方法製備)於維持健康皮膚及使皮膚回春之用途的研究。受試個人每天在他們的臉部施用該乳霜兩次，為期六個月。他們被要求依其通常使用臉部美容產品(例如臉部保濕劑)的方式施用該乳霜。在開始以乳霜治療前(基線)先評估安全性及有效性，並分別在 1、2、3 及 6 個月後評估安全性及有效性。該評估包括由受過培訓的調查員使用視覺嚴重性積分對眼周區域之細紋和粗紋、嘴巴周圍週區域之細紋和粗紋、觸感粗糙度、有斑點之色素過度沉著、發紅及毛細血管擴張、皮膚毛孔和毛孔大小、膚色及整體皮膚損傷對個體的臉部進行評估。對有效性之評估進一步包括臉部的臨床攝影(在標準化之條件下，包括個體位置及照明)，這是使用 PRIMOS-3D 系統(GF Messtechnik GmbH，德國；採用“疊加”模式中之標準化的測量及照明條件)，在環境受控的房間中量化眼周皮膚區域之皮膚粗糙度及皺紋深度並在個體已維持坐著至少 30 分鐘後以 Cutometer® MPA580 裝置(Courage & Khazaka，德國科隆；探測孔徑 2 毫米)測量上臉頰區域的皮膚彈性。進行紅斑(發紅)、水腫(腫脹)、乾燥及脫皮(脫屑)之評定以測定乳霜之安全性。為此，研究者使用下列 5 分量表：0 =無，1 =輕度，2 =中度，3 =明顯，4 =嚴重。此外，在整個研究持續期間記錄

不良事件。在一組個體之子集中，在治療前及六個月治療期結束時，在局部麻醉(即，經由皮內途徑給予最多 1 毫升之利多卡因加腎上腺素)下由研究醫生從前耳廓皮膚區取出 3 毫米穿刺活組織切片。該連續活組織切片幾乎彼此相鄰。將活組織切片標本在甲醛中固定，包埋在標準包埋基質中，然後藉由組織學評估表皮及真皮結構中之變化(尤其是評估細胞外基質之變化)。此外，使用問卷讓個體報告有關乳霜之不同屬性(優點、改良處、耐受性、美容感覺、滿意度等等)。

[0377] 在一個研究中取得下列結果，其包括具有至少中度之臉部皺紋跡象的第 I 至 III 型皮膚女性。1 個月後，35%之個體的眼周皺紋改善(至少 1 個單位)(從治療前之 2.9 ± 0.5 至 2.6 ± 0.6 ；平均值 \pm SD， $n = 20$ 位個體)，3 個月後有 71%改善(2.1 ± 0.6 ， $n = 17$)，6 個月後有 88%改善(1.8 ± 0.4 ； $n = 17$)。1 個月後，30%之個體的嘴巴周圍皺紋改善(至少 1 個單位)(從治療前之 2.7 ± 0.6 至 2.4 ± 0.6 ；平均值 \pm SD， $n = 20$ 位個體)，3 個月後有 47%(2.2 ± 0.5 ， $n = 17$)，6 個月後有 71%改善(1.7 ± 0.5 ； $n = 17$)。本產品之耐受性良好。

[0378] 此研究清楚地證明，含有 0.01%之重量比為 4：1：5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 及 GEKG 的組合物之水包油乳霜可使老化之皮膚回春。該組成物進一步在所有個體中耐受性良好且未引起任何不良事件。

臨床試驗 2：在美容及皮膚病學治療程序後之皮膚修復研究

[0379] 在人體中進行含有 0.01%之重量比為 4：1：5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 及 GEKG 之組合物的水包油乳霜(組成物 E；依實施例 4 中之描述製備)於美容及皮膚病學治療程序(諸如化學脫皮、磨皮治療、皮膚雷射治療、皮膚光療、皮膚射頻治療、皮膚超音波、皮膚之冷或熱治療、非手術性臉部拉皮；或彼等之組合)後增強皮膚修復的研究。個體被要求每天在該受影響的皮膚區域施用該乳霜一至六次，直到皮膚至少已經癒合。此涉及不同臨床病例試驗之研究證明含有 0.01%之重量比為 4：1：5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 及 GEKG 的組合物之水包油乳霜增強皮膚之修復過程(例如減少癒合時間、減少由程序造成之副作用的嚴重程度、減少皮膚發炎、減少恢復正常皮膚屏障的時間、減少再表皮化之時間、增加水合作用、減少再次顯現正常之時間、協助改善外觀、協助減少皮膚老化之跡象、促成增加膠原蛋白 III 形成、不會導致瘢痕形成等等)。該組成物還具有良好之耐受性。

[0380] 在人體中進行含有 0.5%之辛醯肌肽的精華液(組成物 A3；依實施例 4 中之描述製備)於美容及皮膚病學程序後增強皮膚修復的研究。個體被要求每天在該受影響的皮膚區域施用該精華液一至六次，直到皮膚至少已經癒合。此涉及不同臨床病例試驗之研究證明含有 0.5%辛醯肌肽之精華液可在美容及皮膚病學治療程序後增強皮膚之

申請專利範圍

1. 一種用於刺激皮膚或黏膜中形成一或多種細胞外基質組分的組成物，其包含 N-辛醯肌肽，其中該組成物刺激膠原蛋白 III 形成之程度高於刺激膠原蛋白 I 形成之程度，其中該組成物包含辛醯肌肽、三胜肽 GHK 之脂胺基酸衍生物(N-棕櫚醯-GHK)，及四胜肽 GEKG(SEQ ID NO：1)，其中該組成物包含重量比為 4：1：5 之辛醯肌肽、棕櫚醯-GHK 及 GEKG。

2. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中該組成物進一步包含一或多種適合用於局部投予或皮下投予之載體或賦形劑。

3. 如申請專利範圍第 2 項之組成物，其中該組成物刺激一或多種細胞外基質組分形成，該一或多種細胞外基質組分係選自下列所組成之群組：膠原蛋白 I、膠原蛋白 V、膠原蛋白 VI、膠原蛋白 VII、膠原蛋白 XVI、彈力素(elastin)、層黏連蛋白(laminin)、透明質酸(hyaluronic acid)、原纖蛋白(fibrillin)、硫酸乙醯肝素蛋白聚醣 2 (heparan sulfate proteoglycan 2)，及彼等之組合。

4. 如申請專利範圍第 3 項之組成物，其中該組成物刺激一或多種主要與皮膚老化相關聯之細胞外基質組分形成，該一或多種細胞外基質組分係選自下列所組成之群組：膠原蛋白 I、膠原蛋白 VII、彈力素、透明質酸，及彼等之組合。

5. 如申請專利範圍第 3 項之組成物，其中該組成物

刺激透明質酸形成。

6. 如申請專利範圍第 2 項之組成物，其中該組成物包含約 0.0001 重量%至 10 重量%之辛醯肌肽。

7. 一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之組成物及一或多種藥學上可接受之載體。

8. 一種化妝品組成物，其包含如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之組成物及一或多種美容上可接受之載體。

9. 一種套組，其包含在一或多個容器中之如申請專利範圍第 7 項之醫藥組成物及使用說明書。

10. 一種套組，其包含在一或多個容器中之如申請專利範圍第 8 項之化妝品組成物及使用說明書。