



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 96198429.5

[43] 授权公告日 2003 年 5 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 1108146C

[22] 申请日 1996.10.17 [21] 申请号 96198429.5
[30] 优先权
[32] 1995.10.18 [33] US [31] 08/544,713
[86] 国际申请 PCT/US96/16844 1996.10.17
[87] 国际公布 WO97/14403 英 1997.4.24
[85] 进入国家阶段日期 1998.5.19
[71] 专利权人 玫琳凯有限公司
地址 美国得克萨斯州
[72] 发明人 W·P·史密斯
[56] 参考文献
JP7133217 1995.05.23 A61K7/48,31/19,31/20,31/
22,31/23,31/66,31/675,31/685,31/715,35/54,38/00
US5391373A 1995.02.21 A61K7/48
审查员 许 磊

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所
代理人 黄淑辉

权利要求书 3 页 说明书 42 页

[54] 发明名称 通过破坏隔离层对结构退化皮肤进
行的护理

[57] 摘要

一种用于结构退化或老化皮肤的新型护理方法，经对照数据如皮肤增厚数据显示，能对结构退化皮肤进行有效改善。所公开的护理可破坏皮肤隔离层，并能在长达数周或数月的时间内增高经皮水分损伤(TEML)，它包括机械作用和溶剂作用的方法，例如胶带撕拉式去死皮，或丙酮清洗方法。优选采用美容膏霜或凝胶的护理方法，其中包含活性成分，如作为主要成分的乳酸，水溶性隔离层破坏剂，类视色素化合物例如十六烷酸维生素 A 用作脂溶性隔离层破坏剂，特别是包含脑苷脂用于抑制隔离层的修复。这种新型膏霜或凝胶可经一段时期的日常应用，以长期持续破坏隔离层，这是有显著增高 TEML 来表征的。新美容组合物特别用于改善敏感的面部皮肤的外观和结构。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种皮肤美容护理的方法,该方法包括对面部或其它敏感的皮肤部位局部施用一种美容组合物,它包含占该组合物如下重量比的组分:

(a)1-6%适用于化妆品、可降低pH的羟基羧酸用于增高经皮水分损失;

(b)0.005-0.5%的类视色素细胞再生促进剂;以及

(c)0.005-1%脑苷脂隔离层修复抑制剂,用于抑制皮肤隔水层的修复,其中所述的脑苷脂是脑苷脂1和2中的至少一种,

其中该美容组合物至少经8周局部施用,每日2次,其中该护理能长期有效地破坏该老化皮肤的水分蒸发隔离层,所述的长期破坏能有效地在8周的时间内使经皮水分损失持续增高,直到对老化皮肤达到所需的改善,并且经8周的该反复护理后,经皮水分损失至少增加100%。

2. 权利要求1中的皮肤美容护理方法,其中包括对面部或其它皮肤敏感部位反复施用该隔离层破坏式护理,从而在8周时间内持续增高经皮水分损失,直到老化皮肤达到所需的改善。

3. 权利要求2中的皮肤美容护理方法,其中所述的经皮水分蒸发损失在持续施用护理8周后可至少增高50%。

4. 权利要求2中的皮肤美容护理方法,其中继续护理至少再4周。

5. 权利要求2中的皮肤美容护理方法,其中所述的护理能使经皮水分损失有效增高至少100%,所述时间从8周到至少26周。

6. 权利要求2中的皮肤美容护理方法,其中所述的护理包括局部施用隔离层修复抑制剂,以延长隔离层破坏作用。

7. 权利要求6中的皮肤美容护理方法,其中隔离层修复抑制剂中包含有效量的脑苷脂1和2或其混合物。

8. 权利要求2中的皮肤美容护理方法,其中所述的护理选自溶剂

去死皮，洗涤剂去死皮，胶带去死皮，对隔离层的机械破坏作用，角质层摩擦和施用化学活性美容成分的方法。

9. 权利要求 2 中的皮肤美容护理方法，其中所述组合物包含占该组合物如下重量比的组分：

1 - 5 % 适用于化妆品、可降低 pH 的羟基羧酸用于增高经皮水分损失。

10. 权利要求 9 中的皮肤美容护理方法，其中所述的美容组合物中的成分是配比为 2 - 4 % 的 α -羟基酸，0.01 - 0.5 % 的脑苷脂 1 和 2 的混合物，和 0.1 - 3.0 % 的十六烷酸视黄基酯。

11. 一种皮肤美容护理组合物，该组合物经 8 周局部涂敷后能使 TEML 至少增高 100 %，该组合物中含有占该组合物如下重量比的组分：

(a) 1 - 15 % 适用于化妆品、可降低 pH 的羟基羧酸，用于增高经皮水分损失；

(b) 0.005 - 6.0 % 的类视色素细胞再生促进剂；

(c) 0.01 - 5 % 脑苷脂隔离层修复抑制剂，用于抑制皮肤隔水层的修复，其中所述脑苷脂是脑苷脂 1 和 2 中的至少一种。

12. 权利要求 11 中的皮肤美容护理组合物，其中包含 1 - 6 % 的乳酸，乙醇酸或水杨酸，或其混合物，0.3 - 3.0 % 的十六烷酸维生素 A，和 0.1 - 0.5 % 的所述的脑苷脂成分。

13. 权利要求 11 中的皮肤美容护理组合物，其中包含有效量的防刺激剂或抗氧化剂，用于控制由所述的 TEML 增高剂或所述的细胞再生/分化调色剂及其混合物引起的刺激作用。

14. 权利要求 11 的皮肤美容护理组合物，其中所述的羟基羧酸包括 1 - 6 % 的乳酸，水杨酸或乙醇酸。

15. 权利要求 11 的皮肤美容护理组合物，其中所述的类视色素为 0.1 - 3.0 % (重量)。

16. 权利要求 11 的皮肤美容护理组合物，其中包含有效量的防刺激剂或抗氧化剂，用于控制由所述隔离层破坏剂引起的刺激作用。

17. 权利要求 11 的皮肤美容护理组合物, 其中包含 5 - 10% 的乳酸, 0.5 - 4.0% 的十六烷酸维生素 A 和 0.1 - 0.5% 的所述脑苷脂成分。

18. 权利要求 11 的皮肤美容护理组合物, 在持续施用 8 周后能使 TEML 有效增高至少 50%。

19. 权利要求 11 的皮肤美容护理组合物, 其中含有作为活性成分的隔离层修复抑制剂, 它能抑制神经酰胺、胆甾醇或游离脂肪酸的合成。

通过破坏隔离层对结构退化皮肤进行的护理

所属领域

本发明涉及施用于皮肤的局部护理，它能促进退化的皮肤外观和结构的改善。皮肤退化是由老化、自然老化和光致老化或者两者的共同作用、皮肤滋养不足或不当、皮下组织结构或微脉管系统不良(会因缺乏运动而恶化)、或其它因素造成的，使皮肤缺乏青春肌肤应有的结构和动人外观。用于降低因老化和气候造成的皮肤退化并能改善其外观和结构的化妆品和药品以及美容院可实施的护理都存在广泛的市场。本领域人员的最终目标是提供一种可商用的皮肤护理手段，它能迅速修复青春面容而不会引起不适的副作用。本发明针对该目标提供了一种新方法。

背景技术

老化造成的皮肤退化。皮肤会随年龄增长而自然老化。日照作用会加剧老化，即已知的光致老化过程，风吹和与盐分接触也会加剧皮肤老化。老化过程中皮肤会存在或出现各种问题，包括细纹、皱纹、松弛和缺乏弹性、粗糙、角质层不均匀、老年斑和光化性角化病。

其它类型的皮肤退化。常与皮肤结构或外观的退化或缺损有关的其它各种症状也被认为是皮肤退化，例如蜂窝组织炎症状，它常表现为皮肤变薄和皮下组织疾病，以及组织灼痛和产生疤痕。

皮肤护理。数千年来采用不透明美容面膜或敷膏对皮肤进行不定期涂敷，这种美容能暂时促进皮肤外观。与仅采用涂敷面膜的方法相比能实际改善裸露的未经修饰皮肤的肤质和外观的皮肤护理是自古已知的或已尝试的。采用果酸或乳酸，或者醋洗剂进行护理，若能长期保持可防止某些明显的老化现象。近年来，发现了对老化皮肤硬化现象的有效护理手段，并且那些能有效改善老化皮肤结构和外观的产品和护理手段存在广泛的市场，并且还在不断扩大。

能改善皮肤结构的有皮肤更新酸类产品，典型的有 α -羟基酸和类

视色素化合物或它们的酯。这些酸，酸性化合物或酯能在细胞内或细胞间起作用，促进表皮细胞增殖。在 Yu 和 Van Scott 的各种专利中公开了采用皮肤更新酸进行的某些护理，例如美国专利 4363815，5091171 和 5422370，以及我们的国际专利申请公开 W094/06440。其它类型的皮肤更新产品是某些类视色素化合物，例如那些美国专利 5051449 (Kligman) 公开的产品。

皮肤更新酸具有某些效果但会产生刺激作用，其作用缓慢，并且使用者会苦于皮肤干燥的问题。根据 Rawlings 等人的“采用 α -羟基酸进行皮肤护理后角质层中神经酰胺含量和隔离作用的改善”（皮肤学研究杂志 1102(4)，1994，538 页）， α -羟基酸不能显著提高经皮水分损失 (TEML)。美国专利 538432 (McCook) 提出的实施方案表明，皮肤对皮肤更新酸或至少是 α -羟基酸的耐受性会随着使用过程而增加。

在我们的国际专利申请公开 W0/94/06640 中述及，采用乳酸和水杨酸的新结合物进行护理时的刺激性特别低。

如上述专利申请所述，蜂窝组织炎症状包括不明显的、一般是不适的、有时是疼痛的皮肤肿块，主要在大腿部位、臀部和腹部，可用以下皮肤和组织疾病来描述：

- (i) 脂肪代谢破坏和分布
- (ii) 血液循环和微脉管系统分布不良
- (iii) 表皮变薄；和
- (iv) 真皮变薄和失活，以及脂肪细胞群周围网状蛋白异常积累。

尽管蜂窝组织炎和老化皮肤症状均与真皮异常反应有关，但经普通皮肤护理后，并不认为蜂窝组织炎和老化是有关的症状。老化本身具有的不良作用主要表现为表层和各皮层本身出现紧张和松弛，而蜂窝组织炎主要是明显的皮下现象，它包括皮下组织构造失调。面部、颈部和手部裸露皮肤表面的老化现象最为普遍，而蜂窝组织炎会波及全身大部分皮肤。蜂窝组织炎的常规治疗包括运动或无氧运动，以及发汗治疗，按摩或采用氨茶碱或咖啡因进行治疗等，它与已知的老化皮肤护理之间并无明显联系。

尽管用户使用方便，但皮肤更新酸化妆品组合物并不能充分满足市场对皮肤结构退化护理的需要：因需要多次护理，不适于在美容院进行，需要达到更大的效能或功效，但如果想控制刺激性或其它不利的副作用就难以达到较高的功效。要达到较高功效需要采用很高浓度的酸，这会相当刺激皮肤，甚至要求进行专业检测以便使用安全。结构退化皮肤的护理过程中的另一问题是缺乏检测其效能的方便实用的手段：新一轮护理必须为达到各项指标而历经数月，然后才能获得可信数据，并且检测依据的可能是不可信的定性判断，或者要求进行详细大量的生物物理测定。

发明简述

所请求保护的本发明提供了一种护理手段。它解决了对结构退化皮肤(例如老化皮肤)护理中所遇到的问题，它易于实施，并且迅速有效，不会造成严重的副作用。本发明提供了一种对结构退化皮肤进行护理的方法，使皮肤护理人员可以在广泛的护理手段中选择出一种适用于各种特殊对象的护理方法。

因此本发明提供了一种对结构退化皮肤进行护理的方法，它包括在局部重复进行隔离层破坏式护理过程，以长期和明显地有效破坏皮肤的隔水层。该长期破坏作用应持续足够长的时间以改进皮肤结构。所破坏的隔水层是防止水分从皮肤固体部分中扩散和蒸发的天然隔离层，它与排汗无关。可通过测定被护理对象的经皮水分损失测出该隔离层破坏作用的程度和效果。有效的护理能显著增高皮肤结构的经皮水分损失(TEML)或明显改善表皮状况。进行新一轮老化皮肤护理后一天或两天内会发现TEML增高。应在每次护理后至少1小时或优选3小时进行TEML测定。

本发明中，可采用许多不同护理手段达到所需的皮肤结构改善，只要它们能长期破坏隔水层并能增高TEML，而不会造成不利的副作用如过度刺激。优选该护理过程是精选的和在指导下进行的，其TEML增高值至少达50%。适用的护理方式包括：胶带撕拉式去死皮方式和溶剂式去死皮方式，但更优选的护理方式包括局部涂敷含生物活性物质的化妆品组合物，该生物活性物质能破坏隔离层，并能增高TEML。

由于皮肤对被破坏隔离层的迅速修复作用，TEML 的增高难以持久。为克服这一难题，本发明中引入了隔离层修复抑制剂的概念，它是用于实施本发明的新的和有益的添加剂。具体地说，意外地发现生物有效量的脑苷脂 1 和 2 的混合物能抑制皮肤对被破坏的隔离层的修复作用，虽然实际上对于正常或健康皮肤来说，相似的用量会产生相反作用而实际是促进隔离层修复。

本发明的另一方面是提供一种老化或退化皮肤护理组合物，它包含基本的隔离层破坏剂或 TEML 增高剂，它能立刻或在短时间内有效增高 TEML，以及包含一种隔离层破坏补充剂，该补充剂能保持 TEML 的增高值。优选该基本的隔离层破坏剂在一定程度上溶于水，并且该隔离层破坏补充剂在一定程度上是脂溶性的。该隔离层破坏补充剂可以是一种细胞再生调节剂或细胞分化调节促进剂，它能在一定时间内有效地保持皮肤修复过程，例如可以是脂溶性活性成分如类视色素化合物。如上所述，优选该护理组合物中所含的隔离层修复抑制剂还能防止隔水层过早再生，并能增进组合物对老化皮肤的护理效能。

我所做的临床试验包括人体对各种局部护理所起反应的活体研究，在下文中将作详细描述，该研究表明在基本的隔离层破坏剂(这里是 α -羟基酸、乳酸)与隔离层破坏补充剂(这里是类视色素化合物、十六烷酸维生素 A)之间十分意外地存在有益的相互作用，能保持 TEML 的增高，在继续使用中还不断提高，比单独使用乳酸所得的效果明显得多。按照本发明的理论，该作用在皮肤病结构的长期护理中是有用的，包括对老化造成的皮肤退化。单独使用常规浓度的 α -羟基酸或类视色素化合物都不能产生充分的隔离层破坏作用和 TEML 增高作用。

可将其它皮肤更新性 α -羟基酸和它们的等同物与其它对皮肤有效的类视色素化合物结合使用，可用于获得对照试验结果。

为达到所需的皮肤改善效果，还优选每隔 8 周进行一次皮肤护理，这样，在护理期间和护理 8 周时或 8 周后，被护理者的 TEML 至少能增高 50 %。更优选再继续护理至少 4 周，一般继续护理 26 周或更长时间，TEML 增高值能超过 100 %。

经皮水分损失的检测可用于调节皮肤隔离层的功能。护理 12 周

后测定 TEML 值,测定应在最后一次护理后至少 8 小时后进行,我们发现除类视色素化合物之外,已知的皮肤护理对隔离层功能几乎没有持久的作用,并且某些护理还会表现出对 TEML 的抑制作用。在我做的临床试验中,通过对类视色素和至少一种其它脱皮剂特性的判断,发现它们在 12 周后仅勉强表现出 TEML 增高作用,认为不能达到本发明的目,优选实施方案中 TEML 至少增高 100 %。

我所做的临床试验还表明,本发明的老化皮肤护理具有极好的效能,并能有效地改善皮肤结构,如使真皮层和表皮层变厚,以及改善皮肤外观。令人意外的是,被护理者并未提出有刺激性的问题,即使是进行几周重复充分护理的被护理者也未提出过。与那些已知的护理手段相比,在促进皮肤结构改善的效能方面,本发明的护理可达到有益效果。

对优选实施方案的详细描述

概述

本发明优选实施方案中采用一定方法或材料促使皮肤隔水层功能长期和基本损失,在实际产生的皮肤修复过程中引起皮肤内因子的释放。当隔离层功能被破坏时,皮肤反应似乎呈受损状态,并普遍产生修复过程,以增进表皮和真皮代谢和血管形成,护理过程中控制了目前与隔离层破坏有关的不确定的皮肤症状。

与那些太刺激而不能对皮肤敏感部位进行涂敷的治疗蜂窝组织炎的方法不同,本发明优选的实施方案包括对脸部或其它敏感的结构退化部位进行多次护理,以长期显著增高经皮水分损失,直到退化皮肤得到结构改善。本发明中特别配制的护理组合物可每日用于敏感的面部和其它部位,以提供充分的隔离层破坏作用,而无刺激作用。

隔水层的作用。我发现隔水层是调节一个或多个皮肤生长过程的控制要素,并发现可通过破坏隔水层来增进水分经皮肤向环境的扩散,它能促进所需的皮肤生长步骤。另外,可经控制该破坏作用获得最佳结果,并改善皮肤的外观、状态和结构。在适当的局部护理中,经一定控制手段人工破坏隔水层能增加表皮厚度,而不会引起不利的副作用。

临床研究表明, 本发明中经皮水分损失的长期和持续增高会引起基础细胞生长因子的释放。这是极其令人意外的, 因为仅在本申请日之前不久, 本领域其它技术人员根据对鼠的研究还报导说这种操作会损伤表皮, 即采用丙酮局部处理或经胶带撕拉式去死皮过程反复破坏隔离层会导致皮肤病, 或皮肤病样症状, 与隔离层修复过程无关。Mitsuhiro Denda, Peter M. Elias 等人在“作为表皮增殖和炎症起始因子的皮肤损伤和隔离层破坏作用” 皮肤学研究杂志, 104 卷, 4 号, 563 页, 摘要 46 号(1995 年 4 月)中的结论是丙酮或胶带撕拉式去死皮所引起的皮肤变化会导致表皮损伤, 而不是隔离层自我调节或隔离层对应于破坏作用所产生的隔离层内重新达到平衡或回复稳定状态的自然趋势。该文献提出不能经隔离层破坏式护理达到所需过程。

在本发明以前, 常识认定应采用隔离霜例如矿物油或凡士林等涂敷在皮肤表面, 形成疏水膜, 通过保持和增强隔水层来促进皮肤健康。众所周知, 健康皮肤应富含水分, 凉爽, 光滑, 触感良好并且不粗糙干燥, 因此保持皮肤中的水分似乎是合理的, 但我发现, 通过长期破坏隔离层而不是补充或保持水分, 能从结构上改善退化皮肤, 使之具有类似健康皮肤的特性。

为理解这种与现有技术相悖的理论, 尽管在理论上并无特殊限制, 但提出一种可能的模式, 认为健康皮肤具有类似海绵的特性。虽然表皮易于干燥, 但皮肤实际能从内部的血液, 淋巴和其它液体循环系统中补充不定量的水和水分, 主要还是通过饮水来补足的。健康富于弹性的皮肤通过不定量的水分补充作用来吸收和保持水分。表皮外层蒸发损失的水分易于经内部补充而得到恢复。蒸发率不会显著影响真皮组织中水的饱和作用。用疏水性隔离霜涂层隔离皮肤外表面能缓解和减轻皮肤干燥现象, 但不会显著影响健康皮肤弹性真皮层中水的饱和作用和其中的水含量, 而水含量本身能从皮层内部的水分容留器官中得到补充。

与此相反, 严重退化或老化的皮肤无法保持水分和保持皮肤不松弛。用大量凡士林, 矿物油等进行外层隔离也不能改变这种皮肤状况。促进结构改善的护理也被要求。

护理的频率、强度和时间。实施本发明护理过程所采用的频率和强度和时间应足以产生所预期的效果，即对皮肤外观和结构产生明显和令人满意的改善作用，而不会引起不适的副作用，如过度和疼痛的刺激作用，或皮肤持续发红或炎症。在本发明以前，技术人员并不了解通过采用皮肤隔水层的人工控制性破坏作用和将该作用持续数周能最终明显改善皮肤结构。

下文中所列的在护理过程观察数据表明，虽然已知的隔离层破坏式护理如采用摩擦性海绵擦(BUFF-PUFF，商标名)进行皮肤摩擦和磨砂式去死皮护理能使TEML在护理后暂时增高持续几分钟或几小时，但效果不能持续。本发明中，为达到所预期的皮肤结构改善作用和老化受损皮肤的修复作用所需TEML增高作用应是长期的和持续的，常规护理无法达到。

同样，虽然进行一次或重复进行(如每周一次)去死皮护理如面部去死皮(例如，采用20 - 30 %乳酸或乙醇酸或类似物)能在护理后数天内增高TEML，但无法达到所需的皮肤修复作用。而根据本发明，认为这种不足是由护理失败造成的，不能在以后的持续护理过程(例如持续8周的时间)中持久增高TEML。

专业人员或被护理者能通过控制护理过程和副作用来控制护理的频率和时间。一般说来，不会产生不利的不适感，也不会出现明显的持续发红和炎症的损伤性护理是最为有效的。护理频率视方便程度而定，人们不愿每日进行或接受2次以上的皮肤护理。皮肤敏感性和恢复率由刺激作用或皮肤病理症状(如发红或炎症)来表征，它们也会对皮肤护理频率产生影响。

如上所述，隔离层的破坏程度可通过测定TEML来确定。优选能使TEML增高值达到最大而又不会产生不利的副作用的护理或护理参数。本发明的护理是长期护理，并能使具有改善老化或其它退化皮肤结构作用的TEML增高作用得到长期保持。

隔离层具有天然内平衡作用，即与多数生物体相同，它能对损伤产生相应的迅速修复反应。类似于活生物体，隔离层对影响机体存活的作用会产生天然对抗作用。因此，皮肤会对隔离层受损产生迅速反

应，通过修复隔离层而提高 TEML，并使 TEML 恢复到正常水平。由于这种反应特性，TEML 会暂时增高不足 1 小时，这对实施本发明是无意义的。重要的是提供一种能明显提高 TEML 的皮肤护理，用该方法护理数周，护理后数小时后测定 TEML 增高值仍保持不变。TEML 增高值的后期显示表明，在整个护理过程中，TEML 可在恒定基础上不断增高，持续促进所需的皮肤修复过程。

要求 TEML 明显增高。当增高达 50 - 70 % 时足以获得有益效果，优选增高值至少为 100 %。更优选 TEML 的增高值约为正常值的两倍到四倍。当增高值达到正常值的约 8 - 10 倍时会使角质层完全被去除，会造成发红和过度过敏反应，因此不适用，当然也不适于数周或数月的长期使用。某些使用者尤其是那些 TEML 值低的使用者可以耐受达正常值的 4 - 8 倍的增高值，因此适用范围限定在正常值的约 6 倍。

对所得的 TEML 的限定是皮肤和周围组织敏感性而定，使用者脸部外观上的重要部位眼部区域的皮肤和眼部本身都十分敏感，因此对这些部位以及其它敏感部位进行护理时，优选对使用者采用较低的 TEML 率，例如 TEML 增高率低于 150 %，也可以是 50 - 100 %。收效会比较缓慢，但护理过程较为容易，或者施用更为舒适。

隔离层破坏作用和 TEML 的增高会暂时造成皮肤干燥性增加，该副作用不明显。该干燥现象一般在护理两周或三周时达到最高值，然后会有所改善。

很明显，本发明护理的损伤作用应控制在可耐受的范围内，在数周或数月期间不会造成严重或疼痛的刺激作用，发红现象，脱皮反应或过度不适。但在短时期内，许多人可以耐受这些不明显的症状。

该新型皮肤护理的通性。适用的有效护理可以是机械方式或化学方式，或物理化学方式，并且包括采用溶剂或洗涤剂去死皮的方式，这些方法能脱除角质层隔离层中的皮质，还包括胶带撕拉式去死皮或磨砂去死皮方式，这些方法能从物理上破坏和去除隔离层。使用者可选择上述任一种护理方式，并在美容院专业监督条件下进行护理，但从未有人提出过有商业性的非处方可直销制剂。对脸部实施护理时也会遇到难题，特别是对眼部的护理。

为满足这些要求，本发明还提供了一种适于局部重复施用的美容组合物，它包括有效量的化学和生化活性隔离层破坏剂，以提供所需的隔离层破坏作用和 TEML 增高作用。许多物质或各种物质的组合物可引起本发明所希望的隔离层破坏，发现不同成分的结合物具有特别有效的隔离层破坏作用，这些成分包括 α -羟基酸和类视色素化合物，或稳定性和贮存性较好的视黄酸酯。优选 α -羟基酸呈游离状态，并且优选组合物呈酸性。相信 α -羟基酸能在开始时增高 TEML，类视色素化合物促进细胞增殖或分化调节的特性能使 TEML 的增高作用持久。

本发明的护理要求较严格，比常规方法更严格，对敏感部位特别是脸部每日或每两日护理一次，并持续一段时间，而令人意外的是，在本发明优选实施方案的临床试验中，被护理者几乎没有提出过存在刺激性的问题。

由于皮肤对 TEML 增高的反应是迅速修复受损或被破坏的隔水层，优选该护理组合物中还包含对该隔离层修复反应的抑制剂。我发现某些脑苷脂类尤其是脑苷脂 1 和 2 是特别优选的隔离层修复抑制剂。该发现是令人意外的，因为已知脑苷脂的结构前体神经酰胺是隔离层的重要组分。神经酰胺虽然在结构上与脑苷脂相关，但是它是与脑苷脂是绝然不同的化合物。脑苷脂实际上是神经酰胺结构末端的羟基与糖化合物部分偶合发生糖基化反应得到的，其中神经酰胺的羟基变为非生物利用性的。皮肤中脑苷脂有表皮活基底细胞产生。它们存活时间短，迅速经酶催化作用转化为神经酰胺。

隔离式方法。本发明还提供了一种采用隔离式局部护理组合物进行护理的新方法，用于有效地促进皮肤结构的改善，该方法包括每隔一定时间(例如每隔两天)对被护理者重复施用护理，护理后至少 3 小时或优选至少 6 小时后测定被护理者的 TEML 值，选出明显具有所述的长期破坏隔离层破坏作用的护理过程，例如能明显增高 TEML，在数周(例如 8 - 12 周)护理后可将 TEML 增高 100 % 或更高的护理过程。TEML 测定比皮肤结构变化的生物物理测定更为简单和经济，另外，TEML 的明显增高是可信的，并且能更早表征出护理过程中皮肤结构的改善。应注意的是，采用醇摩擦进行普通处理引起的 TEML 的迅速增高

历时几分钟或最多 1 小时，这是无法测出的。TEML 的测定应在隔离层有暂时损伤状态经正常恢复后进行，例如在护理后至少 2 小时、优选 6 小时或过长时间后进行测定。

本申请中对蜂窝组织炎的护理。本申请中公开并要求了对蜂窝组织炎损害的皮肤进行的局部护理，受损皮肤和蜂窝组织炎症状均有明显结构改善。这种改善可通过各种护理而达到。护理能增高经皮水分损伤值并使之持久，其中经皮水分损伤在本申请中写作 TEML，用来表征皮肤隔水层的持续破坏作用以及隔离层修复障碍。本申请中提出的隔离层破坏作用的程度和时间是现有技术中所没有提到过的。我坚信，本申请以前的现有的医疗美容护理或皮肤护理从未将 TEML 增高作为有用的护理参数，该参数用于在特定主体上的具体护理的有效性指示。常规皮肤护理包括常规护肤人员致力于补充隔离层功能和降低 TEML。许多润肤化妆品采用保湿剂如甘油、PCA 钠，或疏水性隔离成分如凡士林或矿物油来降低 TEML 率，使水分暂时保留在皮肤中，改善表皮外观。

本发明中的 TEML 值是指水蒸气从角质层的被动扩散的水分，不包括排汗作用。收集本发明的临床试验数据，确认不包括汗腺的影响，被护理者在控制温度和相对湿度下经预护理，这将在下文中详细描述。

根据本发明的理论，对蜂窝组织炎的护理能改善上述的四种问题中的任一种或全部，即脂肪代谢破坏，血液循环差，表皮变薄，和脂肪细胞群周围网状蛋白异常积累。

因此本申请的隔离层破坏作用不仅能解决与脂肪细胞积累问题(以蜂窝组织炎症状为特征)有关的皮下组织和血管疾病，还能解决与蜂窝组织炎伴发的皮肤结构疾病，促进皮肤结构改善。如本发明所述，不管是否患有蜂窝组织炎，对皮肤的改善是全身性适用的。

根据本发明，本申请护理适用于护理相对不敏感的退化皮肤部位，但不一定是患蜂窝组织炎的部位。

主要理论概述。总的说来，本发明依据以下发现：采用任一种能长期改变皮肤隔离层内平衡的不同的新护理手段(可以是化学或物理

的手段)可明显和显著改善疾病皮肤结构,并均有改进皮肤功能的意外效果。该护理包括持续不定期地重复进行破坏式护理,充分破坏皮肤隔离层,使 TEML 在恒定值基础上明显增高,或优选陡增。这种护理使皮肤外观产生惊人的有效的变化,并保持下去,并且是被护理者或旁观者可察觉到的,即具有皮肤理更新效果。这是令人非常意外的,因为常规理论指出隔离层破坏作用会影响皮肤,认为这种作用是无益的,并且会导致发炎:经长期持续护理所导致的炎症会造成严重的不利作用,或甚至产生皮肤病症状。

尽管其它人员认为如果需增进皮肤状态,保持隔离层的结构完整性是必须的,但我发现,如本发明所述,通过破坏皮肤隔离层可获得意外的有益效果,显然这是因为 TEML 的持续或长期增高促进了再生过程,迄今为止,并未将其用作可商业实施的护理手段。

在本发明以前,本领域技术人员认为皮肤隔离层破坏作用是不利的,并且认为对隔离层的长期破坏作用会造成不利的副作用,例如干燥和刺激。这里所述的某些护理会出现皮肤干燥,但情况不明显,并且不会持续。刺激作用也可忽略。

认为隔离层长期被破坏会引起牛皮癣症状,这种症状是普通技术人员所能预料的典型症状,这是角质层隔离层长期改变的结果。实际上许多或多数化妆品和皮肤用制剂中含有一种或多种脂类成分,用于修复或保持皮肤隔离层,这正好证明了这种理论。如上所述,许多美容产品的作用都是用于降低 TEML。本发明则与之相反,采用的是增高 TEML 的方法。

克服隔离层修复的难题。持续破坏皮肤隔离层不仅有要避免过度刺激或严重损伤的难题,还会遇到皮肤因隔离层被破坏而产生的迅速修复的天然能力的问题。因此就我所知,现有的局部美容护理或皮肤护理不能引起角质层内平衡的长期或持续变化。采用现有的护理过程进行护理,2小时后或更长时间后进行测定,TEML 值不会明显增高。

我还发现,在本发明局部护理中加入适宜的生物活性成分能抑制皮肤对被破坏隔离层的迅速修复作用。为发现这种适于商用并且符合规定的活性成分,我研究了各种已知的皮肤中的生物活性成分。令人

意外的是，所研究的材料中，脑苷脂 1 和 2 是有效的，而与它们非常相关的脑苷脂 3 却无效。神经酰胺和神经鞘氨醇也无效。

局部护理

如上所述，本发明提供了一种对退化或老化皮肤的局部护理，以及用于局部护理的美容组合物。在优选实施方案中，这些护理和护理组合物能破坏皮肤隔离层的功能，将 TEML 增高 200 - 300 % 或更高。并且能将 TEML 的增高作用保持下去，护理需经 8 周、优选经 26 周以上时间，或者能使皮肤达到较好改善的时间段，例如 10 - 20 周。

可采用适当的化学组合物或机械破坏方式或溶剂脱皮脂方式，经持续护理来达到所需的 TEML 增高，只要该护理方式足以破坏皮肤的隔水层。由于用于破坏皮肤的腐蚀性化学品、用于脱皮脂的溶剂以及表面活性剂的刺激性都很强，因此本发明的重点在于将 TEML 增高的同时保持在较低的可耐受的刺激水平。

因此，用于实施本发明的隔离层破坏式护理包括对低分子量的皮脂采用皮肤可耐受的有机溶剂，例如采用丙酮或适用于皮肤的表面活性剂例如十二烷基硫酸钠，从而以物理 - 化学方法直接破坏角质层中的皮脂结构。该护理可分离并除去隔离层中的皮脂。但优选该含有化学活性隔离层破坏成分的局部涂敷用美容组合物可用在外观优美、无异味的配制品(如膏霜)中而被皮肤吸收。其它适用的隔离层破坏护理对本领域技术人员来说都是显而易见的。

本发明护理用美容组合物中某些适用的化学或生化组分包括化学脱皮组合物，例如 α -羟基酸、类视色素化合物及其混合物，蛋白酶如链霉蛋白酶、木瓜蛋白酶、胰蛋白酶等，但并非仅限于此，适用的浓度、频率和时间以能有效改善皮肤的特性为准。

某些机械脱皮材料包括聚乙烯尼龙和其它合成粒状材料，但并非仅限于此。天然粒状有机材料如有机材料粉末(例如，杏核粉)，以及天然摩擦工具(如海绵)也都适用。

其它破坏角质层和水份隔离层的物理方法也是可行的，例如利用粘性面膜或腈基丙烯酸酯粘合剂或石蜡经撕拉式去死皮。其它能有效增高 TEML 的隔离层破坏式护理包括能从角质层中去除隔离层皮脂的物

理-化学方法,从而提高TEML。有机溶剂如己烷、丙酮或甲醇以及强效洗涤剂如十二烷基硫酸钠虽然不能从物理上去除角质层,但能有效地提高TEML,这是因为它们能去除角质层中的主要皮脂成分,从而破坏隔水层。

本发明中优选的用于护理退化或老化皮肤的护理组合物中含有有效量的脱皮剂,例如 α -羟基酸,作为基本的隔离层破坏剂,还含有有效量的类视色素化合物及其等同物用作第二破坏剂。当该组合物能使所需的TEML增高值超过50%时,特别优选在其中加入活性浓度的特定脑苷脂物质或材料或类似的隔离层修复抑制剂。令人意外的是,将 α -羟基酸和类视色素化合物共用可得到有效的TEML增高剂,并且可选择适当的脑苷脂成分或材料用于抑制隔离层修复作用,并能延长TEML的增高作用。该组合物不能通过物理覆盖方式进行施用,即不能采用在角质层上涂敷或使其浸润涂敷材料(如脂类),组合物也不能包括妨碍脑苷脂作用和使皮肤能迅速或正常修复的生化活性物质。我的实验数据表明游离脂肪酸和胆甾醇具有这种不利的特性,因此本发明的皮肤护理组合物中不含这些成分。组合物中也不应含有能分解和释放出脂肪酸的甘油三酯和其它含脂肪酸酯的化合物。

优选的 α -羟基酸是乳酸;其浓度约为3%,pH为中等酸性,约为3.5-5.0。水杨酸、 β -羟基酸也适用,浓度可例如约为2%,pH约为3。其它脱皮剂也适用,包括机械脱皮剂,如摩擦性颗粒或蛋白酶,用于除去角质层中较薄的细胞外层。

可与乳酸、水杨酸或其它脱皮剂共用的优选的类视色素化合物有十六烷酸视黄醇酯或十六烷酸维生素A,用于敏感部位如面部的用量约为0.1-0.5%,例如约为0.3%。

脑苷脂优选是脑苷脂1和2的混合物,例如天然提取物,如牛提取物,优选用量约为0.01-2.0%,更优选约0.1至1.0%。用在那些用于弱敏感部位如四肢和躯干部位的具有隔离层破坏作用的组合物中的浓度约为0.3-0.5%。而用于面部和其它敏感部位的隔离层破坏作用较弱的组合物所需的浓度较高,例如0.6-1.0%,显然这是希望降低对皮肤的刺激。

认为脑苷脂混合物可以是合成混合物，只要其中特定脑苷脂 1 和 2 能以适宜的纯化形式使用，或者其中特定的脑苷脂 1 和 2 适用。其它的脑苷脂如脑苷脂 3 - 6 无效，不适用于本发明。

应避免使用那些影响对老化皮肤护理组合物功效的成分，避免采用那些会使 TEML 降低至所需水平以下的成分，如闭塞性物质，特别是脂类，或有助于隔离层修复或妨碍隔离层修复抑制作用的生物活性成分。例如磷脂，神经鞘氨醇，游离脂肪酸，胆甾醇和化妆品中常用的脂类，例如矿物油，润肤剂等，因为这些成分会影响老化皮肤护理组合物的功效。

能与隔离层修复抑制剂(如约 0.1 - 1.0 % 的脑苷脂 1 和 2)共用以有效地用于本发明老化皮肤护理的其它适用的成分有强效洗涤剂，如十二烷基硫酸钠的水溶液或水醇溶液，优选将其与能抑制基本刺激作用的成分(例如绿茶提取物)共用。水醇溶液中以醇为主，例如约含 70 % 醇，洗涤剂含量较低，例如约为 1 %。

能与隔离层修复抑制剂共用或分步使用的成分有 α -羟基酸，如 3 % 乳酸，它可与有效量的摩擦性材料或脱皮颗粒(例如约 5 % 杏核粉或聚乙烯粉，或者尼龙颗粒)共用，同时含有悬浮剂或成胶剂，例如卡波姆(carbomer)载体，如 CARBOPOL940(商标名，Goodrich 出品)，用量约为 0.2 % (重量)。该摩擦性和脱皮组合物的 pH 优选呈强酸性，约为 3.0，优选其中还包含其它防刺激成分。

护理过程中采用的许多材料或技术已用于家庭或美容院的皮肤护理或美容护理，或者是化妆品领域中已知的。但就申请人所知，本发明以前，从未有人采用过有关范围和方法，使 TEML 能急剧并长期增高，能达到足够高的水平，并保持足够长的时间，以表现出我所发现的持续的隔离层破坏功能，从而改进皮肤结构。现有的护理过程中，也未提到过我所采用的将隔离层修复抑制剂与一种或多种隔离层破坏剂结合使用，通过长期显著增高 TEML 来促进皮肤改进。特别是从未有人选择脑苷脂作为隔离层修复抑制剂，并且现有技术人员并不知道脑苷脂 1 和 2 的混合物独特的隔离层修复抑制特性。

因此，现有的护理中并未采用本发明这种促进皮肤结构修复过程

延长和持续的方法，该方法具有适宜的优点，如能使皮肤增厚，并且能改善皮肤外观，并且特别可减少不明显的皮肤缺憾，如细纹、角化和色素斑。因此现有技术中采用的护理既未采用类似的方法，也不能持续一定水平或时间，足以使 TEML 所表征的隔离层破坏功能每日增高并且持续增高。

乳酸和维生素 A 成分。在本发明特别优选的实施方案中，我发现将未经缓冲的乳酸(α -羟基酸，所用浓度较高)与十六烷酸维生素 A 或醇共用，可协同增高 TEML。 α -羟基酸可破坏皮肤隔水层，并在几分钟或几小时内很快或立刻增高 TEML。十六烷酸维生素 A(一种类视色素化合物)能在长达数天或更长时间(1 周或 2 周)内补充和促进 TEML 大大增高。这些 TEML 促进特性是由于类视色素化合物对皮肤细胞的分化和增高作用引起的。这有别于前述的护理，那些护理直接作用于隔离层，破坏皮脂复层，经溶剂提取作用脱除皮脂，或经直接脱皮或机械脱皮除去隔离层。

十六烷酸维生素 A 与乳酸相互作用的结果令人十分意外。这种将较高浓度的 α -羟基酸与类视色素化合物的共用可使 TEML 有益地增高，并且在局部护理组合物中加入隔离层修复抑制剂如上述的脑苷脂 1 和 2 的混合物具有更有益地长期增高和改善皮肤的特性。

对皮肤局部施用本发明优选的实施方案时，应经长期和充分脱皮，以引起大范围细胞损失，并且更重要的是破坏正常隔离层功能，从而优选将 TEML 增高 200 - 300 %。虽然可通过物理手段得到上述这些效果，但本发明发现采用约 5 - 10 % 未经缓冲的乳酸和约 0.1 - 0.3 % 十六烷酸维生素 A 能达到该结果，并能重现，而且刺激性温和。发现将 6 % 乳酸和 0.5 % 十六烷酸维生素 A 结合使用尤其有效。认为 TEML 的长期增高率会引起关键的皮肤生长因子(如白细胞介素和转化生长因子)的释放，从而促进真皮-表皮生长，并具有血管形成作用。这种护理用于面部可能过于剧烈，但大腿、手臂和胸部皮肤的耐受性较强。经上述组合物进行护理可使真皮和表皮增厚并得到改善，而血管形成作用可长期改善血液流动，从而促进皮肤健康和改进肤质。

隔离层修复抑制作用。活体测试中，用于皮肤会迅速产生反应修

复受损的隔离层，会使 TEML 增高持续一段时间，本发明中采用了隔离层修复抑制剂来延缓该自然修复过程。对限制或防止天然隔离层修复过程所采用的方法是本发明的一个重要特征。可通过保持 TEML 增高来达到隔离层修复抑制作用所起到的所需的皮肤结构改善作用，而不会遇到严重刺激，也无需经受长期或频繁的重复护理过程。

天然隔离层修复包括隔离层中疏水性脂类成分的合成和释放，以及在皮脂膜中进行特定的物理组合。抑制作用会抑制该脂类的合成和释放，或者会阻碍隔离层脂类纤维的特定组合。在本发明的任选实施方案中，抑制该合成作用，以减少游离脂肪酸、神经鞘脂和胆甾醇在隔离层修复中的利用度，例如可在局部涂敷特定的脑苷脂。

如上所述，发现脑苷脂 1 和 2 的天然混合物是特别有效的隔离层修复抑制剂，但也尝试将其它成分如脑苷脂 1 和 2 的类似物、或单独使用的脑苷脂及其功能等同物用于本发明。下面将对这些成分和隔离层修复抑制作用的机理进行更充分的讨论。

用于实施本发明的脑苷脂有几种可商购形式。有时它们来自糖神经鞘脂 (GSL)，该术语包括那些含有与糖相连的神经鞘氨醇的脂类。所提供的脑苷脂是 GSL 中的主要成分，GSL 有时是动植物体经生物分离得到的粗产品。相对纯净 (99 %) 的 1 型和 2 型牛脑苷脂混合物可购自 Sigma Chemical Co.，类号为 C 4905。该原料中不含明显量的胆甾醇和游离脂肪酸，这些杂质会与影响脑苷脂 1 和 2 的隔离层修复抑制特性。可从许多供应商处购得的其它脑苷脂材料，这些供应商包括 Centerchem, Inc.，Plantech, Inc.，Natural 和 Marine Resources, Inc，但在使用前需经纯化，除去不利的杂质，如胆甾醇，游离脂肪酸等。

考虑到天然脂类作为隔离层修复成分的作用，本发明优选实施方案中避免采用游离脂肪酸，胆甾醇或类似的脂类成分，或者其它的水分蒸发隔离成分，它们会通过隔离作用降低所需的 TEML 值，从而暂时修复被破坏和受损的隔离层。也应避免采用能促进脂类或其它可形成隔离层的材料释放的细胞内活性物质，例如神经鞘氨醇。

如果本发明的局部护理应包括采用脂类溶剂脱除或洗除皮脂，于

是在与隔离层破坏不同的步骤中施用脂类合成抑制剂。当隔离层破坏作用受局部吸收的活性物影响时，组合物中可包含一种脂类合成抑制剂。

这种将脂类合成抑制剂用作隔离层破坏抑制剂的用途可防止隔水层的迅速再生，并且促进皮肤结构改善或使护理过程具有更好的效能。

各成分的相对配比

以下描述了适用于配制本发明组合物的各种成分的相对配比和施用比，本发明的局部施用组合物可用于市售的化妆品、医用润肤剂、乳液或增效组合物中。优选的化妆品组合物是适于由使用者每日按摩或经简单涂布和涂擦的乳膏。其它适用于达到本发明有益效果的量化参数对本领域技术人员来说都是显而易见的。

对本发明皮肤护理组合物的强度的限制因素是它们所引起的刺激程度。根据其效能和刺激性，具有生化活性的单一 TEML 增高剂(例如 α -羟基羧酸)用于局部护理组合物的配比约占组合物的 1 - 15 % (重量)。

皮肤不同部位的敏感性不同，隔离层破坏剂的配比应避免过度刺激作用为准。因此，对敏感部位如面部和颈部优选采用低浓度例如约为 1 - 6 % (重量)的 α -羟基羧酸，更优选约为 2 - 4 %，对于敏感性较弱的部位如手、臂、腿、胸或腹部可承受较强的中等浓度。例如约为 5 - 10 % 的 α -羟基羧酸，例如乳酸或乙醇酸或水杨酸。

通过采用类视色素化合物促进细胞再生有助于隔离层破坏功能，适用的配比约为 0.005 - 6.0 % (重量)，优选约为 0.1 - 3.0 %，特别优选配比为 0.3 - 1.5 %。对于敏感性较弱的四肢和躯干部位如颈部可采用较高浓度，约 0.5-6.0 % (重量)，优选约 1.0 至 2.0 %，而对于敏感的面部和其它区域采用较低浓度，约为 0.1 - 0.5 % (重量)。

当采用特定的脑苷脂或特定的脑苷脂混合物用作本发明的隔离层修复抑制剂时，其适用配比约为 0.01 - 5 %，优选约为 0.05 - 1 %，特别优选约为 0.1 - 0.5 %。

除非特别指出，或在上下文中属于显而易见的情况，这里采用的配比均以占组合物总重量的重量比计，并且指活性成分或其等同物的配比。

护理组合物的 pH

根据 TEML 增高剂的酸度，优选 pH 微呈酸性，实际保持中等酸度，但为皮肤可耐受的，认为酸性可促进隔离层破坏作用。因此优选 pH 约为 3.0 - 6.2，更优选 3.5 - 5.5。pH 低意味着酸性更强，刺激性更大。

可选成分

在本发明的老化皮肤护理组合物中可分别或与其它成分共同加入某些有用的可选添加成分，主要是抗刺激剂和抗氧剂，用于防止急性刺激作用，优选浓度为局部用化妆品中已知的有效浓度，例如分别约为 0.5 - 7.0 % (重量)，更优选约为 1 - 3 %。还可加入常用的辅料如香料和着色剂。也加入滋润剂和这类常用辅料，只要它们不是上述的明显具有水分蒸发隔离特性或隔水层促进作用的成分。

可采用防刺激剂和抗氧剂使皮肤对持续增高的 TEML 达到最佳耐受性。适用的防刺激剂的实例有 kola 提取物、绿茶、芦荟等，适用的抗氧剂有 BHT，NDGA，维生素 E 和 C，以及樟酸丙酯。

施用比和施用频率

选择施用比和频率使 TEML 在一恒定值基础上增高以促进这里所述的皮肤结构改善。

对于生化活性较单一的物质例如细胞间(细胞间或细胞外)作用的物质，例如 α -羟基酸，它在这里所述的对老化皮肤护理的新组合物中典型的施用比约为 0.01 - 0.5 毫克活性酸成分/平方厘米皮肤，其中酸是低分子量亲水性酸，如 α -羟基羧酸，优选 0.05 - 0.2 毫克/平方厘米。液相化妆品的施用比一般约为 2 - 3 毫克/平方厘米。活性成分配比约为 0.15 - 30 % (重量)时，适用的活性成分施用比约为 0.003 - 0.9 毫克/平方厘米。优选约为 0.01 - 0.5 毫克/平方厘米，更优选约为 0.05 - 0.2 毫克/平方厘米(活性成分/单位面积皮肤)。

优选每日一次或两次将该剂量用于需要护理的皮肤。频繁施用，

每日达 3 次或 4 次会浪费产品又无法获得额外的收益，但不经常施用，达不到每日一次，会降低效能。可在洁肤、沐浴或游泳后不定期地进行额外施用，最多每日约 6 次。

其它的隔离层破坏式护理

除将 α -羟基酸和类视色素化合物结合使用用于破坏隔水层的方法之外，可通过机械方法提高 TEML，例如采用粘性胶带脱除角质层，或采用物理化学方法，例如采用溶剂提取，或其它方法以持续或长期增高 TEML，以达到所需范围，不会造成不利的刺激性或损伤。

用丙酮进行溶剂提取。发现每日或每两日采用丙酮清洗皮肤并持续一段时期(例如两个月)可破坏皮肤隔水层。生物物理测定表明该丙酮清洗方法应能产生上述的皮肤修复延长作用。丙酮能去除所形成的皮脂并阻碍隔离层修复。但丙酮刺激性强，易燃并且有毒，是不可取的。以下表 4 中的数据有助于证明本发明理论适用的广泛范围，不仅限于采用美容组合物破坏隔水层和增高 TEML，还能扩展到采用物理和物理化学护理方式。

胶带式去死皮。另一种有效破坏隔离层的方法是采用粘性粘胶薄膜带经 5 - 10 次撕拉式去死皮，可根据被护理者个人的特定反应每日进行一次或两次，将 TEML 增高 2 - 10 倍。较强烈的护理过程不应过于频繁，例如每两天或三天采用承载于适用的载体上的腐蚀性粘合剂，如腈基丙烯酸酯粘合剂。

经 8 周时间，该胶带去死皮护理可产生持续改善皮肤结构的生物作用。该护理的有益结果进一步证明了本发明具有广泛的技术范围。但胶带去死皮方式用作商业护肤方法时存在许多缺点。包括不同被护理者对该方法的反应差异很大，并且该方法昂贵，必须采用实验装置用于监测隔离层功能等，并且缺点不仅限于此。

表面活性剂去死皮。还发现每日采用强效表面活性剂水溶液可长期破坏隔离层。某些洗涤剂如 10 % 月桂基硫酸钠(SLS)每日施用 2 次就足够了。经 8 周单独采用 SLS 会刺激皮肤。加入防刺激剂或抗氧剂能有效地控制或降低长期刺激作用，因此认为该护理方式作为本发明的实施方案是足够温和的。

如需要,可将这些能有效增高 TEML 的不采用美容霜的机械或物理化学的隔离层破坏式护理方式与局部施用的膏霜相结合,该膏霜中含有类视色素化合物,并且选择地含有脑苷脂,可扩展和延长 TEML 的增高作用和皮肤修复过程。

经皮水分损失 (TEML)

TEML 及其测定。本发明中,要对各种经皮肤护理(包括常规护理和包括本发明在内的某些新护理方法)的被护理者进行 TEML 测定,还要测定皮肤结构改善的各种指标,以及划分所引起刺激性的临床对照等级。

在“经皮水分损失的测定” 173 - 178 页(Pinnagoda 等人)和 Barel 等人的“经皮水分损失测定方法的比较”(“非损伤性方法和皮肤” 9.1 和 9.2 章, J.Serup and G.B.E.Jemec 编辑, CRC 出版, Boca Raton, Florida 1995)中描述了某些已知的经皮水分损失的测定方法。这些作者采用“TEWL”的缩写来表示经皮水分损失。这里采用“TEML”的缩写来表示经皮水分损失用于强调水分损失不包括经汗腺的水分损失。

这里采用的术语“TEML”是指角质层固体部分中水蒸气恒定流动引起的蒸发水分的损失。TEML 不包括出汗,并且下述的被测者经处理以确保进行 TEML 测定时,出汗不构成影响因素。由于角质层外层中含有具有一定组织结构的某些脂类,TEML 一般保持在低水平。角质层是皮肤最外层的整体结构,尽管某些本领域技术人员不同意,但一般认为它是活体部分。某些皮肤死细胞层一般松散连接在角质层上,无需费力摩擦便可除去。去除角质层或角质层中含脂类的外层,或者从其中除去脂类会影响并增高 TEML。这些现象与出汗过程迥异,出汗是角质层下的汗腺中存在的汗液经角质层延伸出的毛细通道释放的过程。

在条件良好的实验研究室中进行的标准操作过程需要被测者在皮肤测定前 30 分钟,在标准温度 20 °C、相对湿度约为 40 - 50 % 条件下安坐放松,进行皮肤平衡化处理。

得到下述的 TEML 数据后可进行以下步骤。被测者不准咖啡或含咖

啡因的饮料，以使出汗降至最低，使测定出的体积、各种体积变化仅与隔离层的功能有关，而与出汗无关。

为进一步确保不包括出汗的作用，测定前应先测定皮肤温度，如果皮肤温度高于 31 °C 或低于 27 °C，则不能进行测定。

采用 EVAPORIMETER (商标名 SERVO-MED) 测定装置进行 TEML 测定。该装置中包含水分收集槽，该槽覆盖在皮肤表面。该装置可监测与水分有关的导电率，当达到稳定状态后测出 TEML 值。在温度约为 68 - 71 °C，相对湿度约为 30 - 40 % 条件下被测者进行预处理。用于下述测试的装置的灵敏度约为 $\pm 10\%$ ，即使在受控条件下虽然被测者个人皮肤的每日变化有时会高于该值。这些步骤均用于特别确保被测者不出汗或流汗，并且出汗不会影响 TEML 的测定。因此，TEML 测定是测定从角质层中被动扩散出的水蒸气。

在下述临床实验中，对于经局部皮肤护理的皮肤 TEML 的测定方案包括每日两次进行被测护理过程，并且在上午施用护理前短时间内测定 TEML。例如，一般约在上午 10 时和下午 6 - 8 时进行皮肤护理，约在上午 9 时测定 TEML，约在上午护理前 1 小时测定 TEML，并且要在晚间护理后至少 8 小时或更可能是约 12 小时后进行测定。

其它参数的测定

皮肤厚度的测定。用于测定皮肤厚度的有效技术是通过超声波成像测定皮下脂肪、血管分布和表皮、真皮的完整度。可通过皮肤超声波扫描计算机分析来测定皮肤厚度。这类装置有 CORTEX Derascan C 装置，用于获得在下述实验中测出的皮肤厚度数据。超声波扫描是能客观精确测定表皮和真皮厚度的非损伤性方式。真皮和表皮厚度的增加是标志皮肤结构改善和健康化的重要指标，这种改善是由新皮层生长引起的，并且一般还会伴随有皮肤外观的改善，变得更青春。

刺激性的测定。可采用 Minolta Chroma Meter (Minolta Camera Co. Ltd)，经工业标准方法，通过皮肤色度对照来测定刺激性。另外还在实施护理后记录被测者对刺痛、灼痛和皮肤发红的主观感受，所得数据与临床刺激性参数相结合，临床刺激性参数分为 0 - 5 级，其中 0 级表示感觉不到或测不到刺激，而 5 级表示强刺激。

对现有技术皮肤护理的临床实验

下表 1 中所示的是现有技术中两种皮肤护理的临床实验结果。在研究期间，每日二次施用表 1 中所列的现有技术的活性物。

护理 1.1 中，采用 RETIN A(商标名)，浓度为 0.5%，存在于普通膏霜基质中。护理 1.2 的脱皮是机械脱皮，采用悬浮于 carbopol 凝胶中的 5% 聚乙烯粒，一天两次的大强度使用并漂洗去。

实验数据：表 1				
常规皮肤护理的测定				
护理	血液流动	TEML g/me/hr	皮肤厚度 表皮增厚	刺激等级
1.1) RETIN A*				
0.5%				
初始值	1	2.17	x	1
8 周	x	x	x	2
12 周	1.27	2.37	4%	2.5
1.2) 脱皮				
初始值	1	2.41	x	1
8 周	x	x	x	1.5
12 周	1.07	2.17	不明显	2.25

*商标名，Johnson & Johnson 公司出品的视黄酸。

根据表 1 中地 1 栏的血液流动数据，1.1 护理中采用视黄酸进行的对基底层血液流动表现出某些明显改善，而 1.2 的脱皮护理中血液流动稍稍增高，但不明显。如下所述，本发明的护理能使血液流动增高 40%。如以下定性和定量数据所示，这种血液流动改善作用与皮肤结构成分改善有关。

表 1 所示的血液流动的增高并不是迅速起效的，并且所施用产品会引起非暂时的刺激作用。施用产品 8 - 12 小时后进行测定，护理 8 - 12 周后，皮下血液流动率增高，如下所述。施用的产品促进表皮和真皮，引起新血管生长，从而达到有益效果。

对于表 1 所示的 TEML，将其中 12 周后所得值与初始值相比，可发现 1.1 护理中采用视黄酸产生的 TEML 增高程度适中，仅约 10%，距离本发明所需的至少 50 % 的明显增高相差很远。1.2 的机械脱皮护理实际上会抑制 TEML。结论是这些较为强烈的护理方式都不是有效的隔离层破坏护理，也不能使 TEML 明显增高。

如第 3 栏所示，表 1 中现有的皮肤护理组合物引起的皮肤厚度改善不明显。

如表 1 中最后一栏所示，随着时间进行，两种皮肤护理造成的刺激等级递增。

现有技术的护理所得的皮肤组织健康的基本结构参数清楚的表明了现有技术中存在的不足，现有技术的护理既不会明显增高 TEML，也不会明显改善皮肤厚度。虽然本发明在理论上并无特殊限制，但现有技术的护理无法提供足够的破坏皮肤隔离层功能的作用，从而无法明显促进皮肤修复。

胶带撕拉式去死皮试验。测定各种皮脂对改善健康皮肤隔离层的作用，测定是通过所述方法测定 TEML 增高 200 % (约为正常值的 3 倍) 时所需的胶带去死皮护理的次数，所述的 TEML 测定在上午护理后进行。按前述方法采用胶带撕拉式去死皮，所得结果见表 2。

试验用化妆品载体

可按下表配制简单的成胶化妆品载体，它能增溶少量脂类活性成分或下述试验中所用的对照成分：

试验用化妆品载体(重量比)	
乙醇 SD40	10.0
卡波姆成胶剂	0.2
CARBOPOL 941(商标名 B. F. Goodrich Co.)	
乙氧基二甘醇增溶剂	10.0
TRANSCUTOL(商标名 Gattefosse 出品)	
活性成分或对照成分	见下表 2 - 3
水	加至 100.0

除非特别指出或采用适用的成分(例如, 乳酸作活性成分), pH 通常调节至约 6.0。

实验数据: 表 2 脑苷脂改善健康皮肤隔离层的作用	
对健康皮肤进行的护理	TEML 增高 200 % 时所需的 胶带去死皮护理的次数
未护理	6.7
0.3 % 脑苷脂 1 和 2	11.9
0.3 % 脑苷脂 3	12.3
0.3 % 磷脂	7.3

表 2 中, 发现脑苷脂不论是脑苷脂 1 和 2 的混合物, 还是脑苷脂 3, 施用时都具有明显的隔离层促进特性, 因为它们能抑制受损隔离层的修复, 这的确令人意外。未经护理的正常皮肤的 TEML 增高 200 % 仅需 6.7 次去死皮过程, 与采用磷脂进行护理的差异不大 (7.3 次), 经脑苷脂进行护理后, 去死皮次数 (11.9 或 12.3 次) 需要增加 75 % 或 75 % 以上, 以起到足够的隔离层破坏作用, 使 TEML 增高 200 %。

因此, 表 2 的数据表明, 被测的脑苷脂局部用于正常皮肤时具有隔离层促进特性。

令人意外的是, 由于表 2 的数据表现出对正常皮肤隔离层的显著促进作用, 我已发现护理中包含少量脑苷脂 1 和 2, 与 α -羧基酸和类视色素化合物共用于皮肤时, 能明显抑制经胶带去死皮使 TEML 至少增高 200 % 的受损隔离层的修复作用。下表 3 中所列数据可说明该隔离层抑制现象, 所述的是 TEML 恢复到正常值所需的时间, 所述的正常值与胶带去死皮护理之前的测定值近似。胶带去死皮护理之后, 将包含上述化妆品载体、下表 3 中所示的活性成分或被测成分的不同护理组合物分别涂敷在至少 6 个被测者的掌侧前臂上。在上午护理前短时间内测定 TEML。其中的数值是 6 个对象中最低值的平均值。

实验数据: 表 3	
脑苷脂对经胶带去死皮而受损的隔离层修复的抑制作用	
“LA”是乳酸。 “VAP”是十六烷酸维生素 A	
对经去死皮处理的皮肤进行的护理	TEML 恢复正常值所需的天数
1) 未护理	4.6
2) 0.3 % 脑苷脂 1 和 2	3.2
3) 0.3 % 脑苷脂 3 + 3.0 % LA + 0.3 % VAP	7.8
4) 不含脑苷脂 + 3.0 % LA + 0.3 % VAP	6.1
5) 0.3 % 脑苷脂 1 和 2 + 3.0 % LA + 0.3 % VAP	>20
6) 0.3 % 脑苷脂 1 和 2 + 3.0 % LA + 0.3 % VAP + 0.1 % 胆甾醇 + 0.5 % 游离脂肪酸	8.9

表 3 中, 所列数据表明仅采用脑苷脂的护理过程(第 2 行)或采用 α -羟基酸和类视色素化合物而不采用脑苷脂的护理(第 4 行), 或采用 α -羟基酸、类视色素化合物和脑苷脂 3(第 3 行)的护理对隔离层修复的抑制作用一般, 这些护理使 TEML 恢复到正常值所需的天数就证明了这一点, 这些组合物的峰值为 7.8 天。第 5 行的组合物中含脑苷脂 1 和 2, 以及 α -羟基酸和类视色素化合物, 它对抑制隔离层修复格外有效, 因此经最初的去死皮护理后 20 天, TEML 仍未恢复到正常值。

在对照护理过程中, 与未经护理所需的天数相比, 采用脑苷脂 3 使 TEML 恢复正常值的天数延长不到 100 % (7.8 天相对于 4.6 天), 仅显示抑制隔离层修复的一般能力, 这明显仅是小部分归因于脑苷脂 3 的作用(对比第 3 和 4 行), 脑苷脂 1 和 2 显示强有力的隔离层抑制功能, 将恢复到正常 TEML 水平的时间延长超过 300 % (>20 天对 4.6

天)。在该包括脑苷脂 1 和 2(第 4 行)的最有效的隔离层抑制护理中,加入少量胆甾醇和游离脂肪酸会明显降低其对受损隔离层修复的抑制作用。虽然胆甾醇和游离脂肪酸作为潜在的隔离剂其用量所起的隔离作用很小。但在细胞水平胆甾醇和游离脂肪酸就会影响脑苷脂 1 和 2 的活性。经推测,可能因为胆甾醇和游离脂肪酸会与脑苷脂形成配合物,从而影响脑苷脂的活性。

因此,可商购的脑苷脂 1 和 2 的混合物在本发明中是特别有效的隔离层修复抑制剂。如表 3 中第 6 行的数据所示,采用脑苷脂 1 和 2 时应不含胆甾醇和游离脂肪酸,用于商购的生物提取物中通常包含胆甾醇和游离脂肪酸等,所以要求慎选脑苷脂原料。如上所述, Sigma Chemical 可提供高纯度脑苷脂 1 和 2 提取物,另一来源是生物发酵。有限种类的麦或木 槿属植物提取物中也含有较纯的混合物。

我也仔细地考虑了其它适用的隔离层修复抑制剂,包括脑苷脂 1 和 2 的类似物和同系物,以鉴定出那些保持那些性能并提供在脑苷脂 1 和 2 上的活性的成分,并与脑苷脂 3 相区分。参照 Rieger 在 88 页所示的相应神经酰胺的结构,我注意到相应的神经酰胺 1 末端经亚油酸酯化,这是它异于所示的其它结构的神经酰胺的特色。该亚油酸链端对隔离层抑制作用活性十分重要,也可能商购的脑苷脂 1 和 2 的活性仅来自于脑苷脂 1,该观点可经实验测定,测出脑苷脂 1 和 2 各自的可用性。若脑苷脂 1 是唯一的活性脑苷脂,则适用于本发明的类似物或同系物包括那些明显对应于神经酰胺 1 的亚油酸链端结构的物质,尤其是保留有亚油酸共轭双键特点的物质。若脑苷脂 2 具有明显的隔离抑制活性,则注意力应集中在与酰胺部分邻接的双羟基上所连接的双键上。在非活性的脑苷脂 3 中,该双键是经水合的,可能由此造成失活,对这些在本发明中有用的成分均进行了研究。本发明扩展到具有隔离层抑制活性的脑苷脂 1 和 2 混合物的类似物、同系物和等同物。

脑苷脂 1 和 2 的基本天然结构可以变化同时能保证充分、甚至可能是增进的隔离层修复作用,对该变化范围我并不十分通晓,但上述对结构的研究值得注意。直到对于结构对脑苷脂特性的影响有了更多了解,发现这些类似物或同系物对应于其相应的神经酰胺应保留双键

和双羟基酰胺结构，尽管这些部分上的单甲基取代基可能不会产生不利的活性抑制作用。考虑到脑苷脂 3 的非活性，在分子的该区域内存在另外的极性取代基是不利的。但只要总体仍保持明显的水醇脂类特性，疏水链端上存在羟基或氧基取代基都是适用的。另外，链端上还可被一个或多个甲基、乙基或乙烯基取代。本发明包括这些脑苷脂 1 和 2 的认定为有效的类似物和同系物。该隔离层修复抑制剂优选应具有有良好的表皮渗透特性和抗酶转化或抗反馈作用。

本发明的隔离层破坏式护理会向低水平的皮肤释放信号，以增进脂类如神经酰胺的合成，并修复隔离层。本发明的一个非限定性理论是施用脑苷脂 1 和 2 会干扰这些合成，阻止隔离层自身的修复。除脑苷脂 1 和 2 之外，普通的对脂类合成或其它皮肤脂类合成终产物的抑制剂也可对上述护理进行有效支持，使 TEML 持续增高，从而延长皮肤修复的时间。

在试验中(此处未报道)，我发现十分相关的皮肤组分如磷脂、神经酰胺和神经鞘氨醇用作本发明的隔离层抑制剂的作用甚微，我还发现单独使用脑苷脂无法保持 TEML 增高或改善老化皮肤的结构。因此，将脑苷脂和 TEML 增高成分共同加入局部化妆品组合物中，能抑制脂类代谢，长期保持 TEML 增高并改善皮肤结构，护理者无需经受不适或不利的护理。

老化皮肤护理组合物的实例

以下将描述适于局部施用于面部和其它皮肤敏感部位的对退化皮肤所进行的护理的某些特定实例。

实施例 1

适用于敏感性较弱的退化皮肤护理

为提供一种适用于敏感性较弱的退化皮肤部位(如四肢和躯干)的美容组合物，将以下成分按如下提示混合(相数将在混合过程中不同阶段加入的组分分组)：

<u>成分</u>	<u>浓度</u>	<u>相数</u>
cetearyl alcohol	3.00	1
(和) ceteareth-20		

GMS-PEG 100 硬脂酸酯	3.00	1
PEG-100 硬脂酸酯	1.75	1
二甲基聚硅氧烷	5.25	1
癸酸三甘油酯	3.00	1
矿物油	8.00	1
对羟基苯甲酸丙酯	0.10	1
十六烷酸维生素 A	1.00	1
水	45.00	2
甘油	11.00	2
丁二醇	6.00	2
卡波姆 941	0.20	2
对羟基苯甲酸甲酯	0.25	2
三乙醇胺	3.10	3
乳酸	10.00	4
脑苷脂 1 和 2	0.50	5
绿茶提取物	5.00	6
香料	适量	7
水	加至 100.00	-

将这些成分配制成用于局部施用的膏霜的方法是本领域技术人员所熟知的。80℃下经搅拌将油相(1)缓缓加入(2)相中。在开始形成乳化体时在其中加入(3)相，膏霜变稠。然后加入(4)相，将膏霜冷却至55℃，加入(5-7)相成分。搅拌冷却至室温。

很明显，在该实施例，十六烷酸维生素 A、乳酸和脑苷脂 1 和 2 是本发明活性成分，剩余成分可形成易于涂敷的液体载体。

本发明护理方法效能的临床测定

下表 4 中列出了对退化皮肤的新护理方法的临床实验结果。进行 2.1 和 2.4 护理时采用上述实施例中的膏霜基质，活性成分和配比见下表。

2.1、2.3 和 2.5 的护理是新的，但仅用作对比，并非本发明的优选实施方案。

实验数据: 表 4
本发明的退化皮肤护理

护理	血液 流动	TEML g/me/hr	TEML 增高 %	皮肤 增厚	刺激 等级
2.1) 5 % 乳酸					
初始值	1	2.07		x	1
8 周	x	2.33	13	x	1.5
12 周	1.11	2.47	19	7%	1.5
2.2) 10 % 乳酸					
初始值	1	2.11		x	1
8 周	x	2.69	27	x	1.5
12 周	1.07	2.83	34	10%	2
2.3) 10%LA/1%VAP					
初始值	1	2.03		x	1
8 周	x	3.47	71	x	2
12 周	1.12	3.67	81	8%	2.5
2.4) 10%LA/1%VAP/0.5%GSL					
初始值	1	1.91		x	1
8 周	x	3.87	102	x	2
12 周	1.43	6.88	260	10%	2.5
2.5) 每日 2 次施用 BUFF PUFF(商标名)					
初始值	1	2.14		x	1
8 周	x	2.39	8	x	1.5
12 周	1.07	2.31	8	不明 显	2
2.6) 每日 5 - 10 次施用去 死皮护理					
初始值	1	2.14		x	1
8 周	x	5.37	151	6%	2.5
12 周	1.17	6.07	184	10%	3
2.7) 采用丙酮清洗 (每 2 日一次)					
初始值	1	2.17		x	1
8 周	1.12	6.92	219	6%	2.75
12 周	x	x		x	x

GSL=glyco sphingolipid (糖神经鞘脂)

表 2 中, 2.1 和 2.2 护理中采用乳酸使 TEML 增高值较高,但在 2.2 护理中采用强效脱皮的 10 % 乳酸组合物仅使该值提高 33 %。希望达到较高水平以获得本发明的有益效果。 2.3 护理中采用十六烷酸维生素 A 和乳酸,第 8 周 TEML 增高约 71 %,第 12 周增高约 81 %。与已知护理相比,这些 TEML 增高更明显,但 2.4、 2.6 和 2.7 的本发明隔离层破坏式护理所得的 TEML 增高更多,超过 100 %,甚至 260 %。刺激性虽然有所增高,但仍忍受。

2.4 护理除外,它采用了本发明优选的局部吸收成分的结合,第 1 栏中基底血液流动值表明,被测护理反应温和,与常规按摩的反应无异。更令人意外的是, 2.4 护理在 12 周时的基底血液流动增高很多,约为 43 %。

临床刺激的等级划分可作为安全保障。过度刺激的护理是不适的。刺激等级接近 3 时是不利的,应注意的是丙酮清洗护理(2.7 护理)中,仅在第 8 周造成的显著刺激已达 2.75,这是意料之中的,而 2.4 护理的低刺激优选方案的刺激值仅为 2。

2.1 - 2.4 和 2.6 护理均促进了皮肤增厚,本发明的护理 2.3、 2.4 和 2.6 均至少与对照护理类似,其中优选 2.4 护理,增厚最突出。

总之,表 4 中的数据表明,与对照护理相比,本发明的 2.3、 2.4、 2.6 和 2.7 护理中对 TEML 的增高更大,并且这些增高还伴随有对血液流动的显著改善;这是对护理所无法达到的。 2.4 护理中所采用的本发明优选的组合物无疑地表现出优异的最佳效果,能显著增高 TEML,并且大大改善血液流动。并使皮肤显著增厚。 2.4 护理中采用的简便、舒适和美观的局部用美容组合物得到的结果优于或者至少类似于其它护理,包括 2.6 和 2.7 的较强烈的胶带去死皮和溶剂去死皮护理方法。

实施例 2

适用于面部的对退化皮肤的温和护理

采用实施例 1 的方法将以下组分配制成适于面部用的温和组合物,其它与实施例 1 类似:

<u>成分</u>	<u>浓度</u>	<u>相数</u>
-----------	-----------	-----------

Cetearyl alcohol	3.50	1
(和) ceteareth-20		
GMS-PEG 100 硬脂酸酯	3.50	1
PEG-100 硬脂酸酯	2.00	1
二甲基聚硅氧烷	5.00	1
癸酸三甘酯	4.00	1
矿物油	6.00	1
对羟基苯甲酸丙酯	0.10	1
十六烷酸维生素 A	1.00	1
水	45.00	2
甘油	5.00	2
丁二醇	6.00	2
卡波姆 941	0.20	2
对羟基苯甲酸甲酯	0.25	2
三乙醇胺	3.10	3
乳酸	5.00	4
脑苷脂 1 和 2	0.15	5
绿茶多酚	5.00	6
香料	适量	7
水	加至 100.00	-

该组合物采用的乳酸比实施例 1 中的用量低，因降低乳酸浓度而使效能有所下降后，所得结果仍与实施例 1 中组合物所得结果类似。

另外的基本隔离层破坏剂

如上所述，本发明优选实施方案中的隔离层破坏剂或 TEML 增高剂是用于化妆品上的、可降低 pH 的羟基羧酸，优选具有脱皮特性，并且至少适度溶于水，或优选极易溶于水或溶于加入化妆品组合物中的水醇载体。

以上也述及基本隔离层破坏剂的适度水溶性和隔离层破坏补充剂的适度油溶性的优选范围。对这些溶解性进行优选的重点在于使隔离

层破坏剂化合物在皮肤纤维的极性和非极性部分中均有活性。

各项专利中的精确的溶解特性也有所不同，基于这里的提示，适用范围都是已知的，或对本领域技术人员来说是显而易见的。一般说来，与溶于用于非极性成分的标准溶剂(例如，醚)相比，基本隔离层破坏剂更易溶于水，而隔离层破坏补充剂应更易溶于这类标准有机溶剂而不是水。类视色素化合物一般极易溶于醚和油中，不易溶于水，而低分子量的 α -羟基酸如乳酸、乙醇酸、柠檬酸和苹果酸均极易溶于水，基本不溶于醚。根据文献可获得更多特定的溶解特性。

适用的酸包括 α -羟基羧酸，特别是例如乳酸、乙醇酸，以及其它羟基羧酸，例如 2-羟基苯甲酸，特别是例如水杨酸，以及这些酸与无机或有机碱形成的局部用的有效盐或配合物，碱包括氨水，氢氧化钠或氢氧化钾或三乙醇胺。但这些盐或配合物在使用时优选在酸性组合物中输送，组合物 pH 优选约为 3.5 - 5.0。该酸的效果与其降低皮肤细胞间流体的 pH 的能力有关。选择适用的特定酸及其浓度以达到所需的 TEML 增高值，并且不造成过度刺激。在我的国际专利申请 WO/94/06640 中公开了一种特别有效的低刺激 α -羟基酸组合物，其中也含有少量的水杨酸，例如乳酸和水杨酸约 2:1 的混合物。该混合物可在此用作基本的隔离层破坏剂。

优选该 TEML 增高剂溶于水或某些极性水醇性载体，以提供可加入化妆品基质中的活性成分的有效溶液。除乳酸外，许多其它的 α -羟基酸也适用。乳酸是用于实施本发明特别优选的 TEML 增高剂，它具有极好的效能，并且是皮肤细胞间流体和血液中存在的天然成分。

除乳酸外，某些优选的替代物有乙醇酸、水杨酸，及这些酸的混合物。

为使 pH 降低至所需值，并达到 TEML 增高特性和化妆品相容性，以及在水或水醇中的适度溶解性，优选的羟基苯甲酸的分子量约低于 250，并且优选约低于 175。

如上所述，在我的国际专利申请 WO94/06640 中描述了许多羟基羧酸具有促进皮肤更新的特性，其中涉及意外有效又低刺激的 α -羟基酸与水杨酸的混合物，也可用于实施本发明。这里公开或提及的具有促

进皮肤更新的特性的羟基羧酸或酮羧酸、有机酸或其它混合物均可在本发明中用作基本的隔离层破坏剂。尽管其中分子量最低的乙醇酸的刺激性过强，但一般仍优选分子量低于约 200 道尔顿的低分子量酸。这里采用的术语“基本的”是因为 α -羟基酸是首先述及的，并且作用在补充剂之前，能产生长期效能，但并不意味着该基本成分更为重要，或用量更大。

在上述引用的 Yu 和 Van Scott 的专利(例如，美国专利 4363816、5091171 和 5422370)中描述了其它的 α -羟基羧酸及其等同物。只要符合上述要求，这些专利申请公开(引入本申请中作为参考)中描述的酸和酸等同物可用于本发明中。优选用于本发明组合物中的 α -羟基酸是直链或支链脂肪酸，在脂肪主链上的取代基不应多于 3 个，所述的取代基是非碱性的，并且选自羟基、醛基、酮基、羧基、氯和硝基。

本发明的这些 α -羟基酸的酸度以及在水或水醇中的溶解性都是理想的，这些特性的极限表现为无机酸特性，不仅易于引起刺激，还会引起严重的临床症状如灼痛、损伤和皮下穿透，这是不利的。低分子量成分有时会表现出这些不利的特性，这是不常见的，且难以预料，通常有害并且是特异性的。

这些适用于本发明的其它 α -羟基脂肪酸优选是单羧酸，它们选自 2-羟基正丁酸，2-羟基异丁酸，2-羟基正戊酸，2-羟基异戊酸，2-羟基正己酸，2-羟基异己酸。其二元或多元酸类似物也适用，例如 2, x-二羟基类似物，其中“x”是 3 - 6 的整数，可用于代替单羟基酸，代表第二羟基取代基在除 1 或 2 位碳原子之外所在的碳原子位置。优选该二羟基酸能中和由第二个羟基与上述的另一疏水部分产生的剩余的电负性。适用的二羟基酸有马来酸(CHCOOH)₂和壬二酸HOOCH(CH₂)₇COOH。

由于 α -羟基酸不能长期显著增高 T_{EM}L，皮肤逐渐适应的过程也需数周，为延长和增强隔离层破坏作用，并达到所需的 T_{EM}L 持久增高，采用皮肤隔离层破坏补充剂来增进羧酸的作用，如下述适用的皮肤更新性类视色素化合物。

其它的隔离层破坏补充剂

如本发明所述,某些适用的隔离层破坏补充剂是脂溶性的促进皮肤更新的类视色素化合物,例如维生素 A 酸或视黄酸。如上所述,我意外地发现将皮肤更新性 α -羟基酸和皮肤更新性类视色素化合物共用于局部用组合物中能使第 8 周的 TEML 增高值明显高于其各自单独作用的效果。

许多类视色素化合物或视黄酸是不稳定的,不适于用在局部护理美容组合物中用于市场销售。十六烷酸维生素 A 是特殊的稳定类视色素化合物,因此优选用于本发明。其它适用于配制本发明组合物的稳定的类视色素化合物包括其它的视黄酸酯,如乙酸视黄基酯和视黄醇。

脂肪酸链上连接有稳定的视黄基,并在这里所述的局部用载体中具有油稳定性和良好溶解性的其它类视色素化合物也适用于本发明的组合物中。在本发明方法中,贮存期不是重要因素。因此所选类视色素化合物的稳定性不必很高,例如如果局部护理是在必要时施用的,并且不必贮存较长时间,这使适用的类视色素化合物的稳定性可稍差。

许多活性类视色素化合物是已知的,并且认为可用于本发明,例如在 Kligman 的美国专利 5051449 中所列的那些,所公开的内容引入本发明中作为参考。某些其它的类视色素化合物有维生素 A 醛,维生素 A 酸,维生素 A 酯,异维生素 A 酸,阿维 A 酯,阿维 A 类视色素酯,13-正和反式视黄酸的酯和酰胺和视黄基糖苷。另外认为含 β -胡萝卜素基本成分的维生素 A 前体混合物也有效,正如可以是含维生素 D 的化合物。

本发明由这里所述的护理构成,并且由这些护理能达到有益的效果,在理论上并无限制,只要其在理论上能保持该隔离层破坏作用,本发明中使用的活性隔离层破坏剂具有该活性。这些理论有助于理解本发明,也有助于本领域技术人员了解其它的和类似的护理组合物是否可行。

因此 α -羟基酸似乎是有效的,所采用的适用的酸、浓度和 pH 应具有短期的隔离层破坏作用,并能促进细胞增殖,从而最终提供更持久

的隔离层破坏作用，使角质层中引入未成熟细胞。类视色素化合物也可促进细胞再生，并能调节细胞分化，有助于细胞成熟。类视色素化合物还应是脂溶性的，从而更能防止生物降解或代谢，因此它们在活体皮肤组织中的活性生物环境中存活期和有效期更长。相反， α -羟基酸是简单、易反应、水溶性的化合物，在自然过程中会被迅速缓冲、中和、酯化或代谢，从而迅速失效。

基于还不十分清楚的原因，可推定出这两种不同类型的细胞再生促进剂作用的结合效果是令皮脂的生成作用不足，或令细胞间皮脂结构成熟作用不足，该细胞皮脂结构与角质层相连接，其中含有隔水层。

另外，理论上认为隔离层长期受损和 TEML 持续增高是由以下的共同作用造成的，开始是由 α -羟基酸经宏观生物作用改善 pH 和皮肤外层的极性，降低疏水性，从而增进水分扩散，McCook 提出，随护理过程的进行逐渐增加 α -羟基酸的浓度，经过一定时间(约 1 周或 2 周)后，皮肤体系会适应这些变化，TEML 复原。在被测者报告中，最初使用的 1 周和 2 周内 α -羟基酸所引起的皮肤干燥能证明这一现象。

类视色素化合物似乎是在细胞内起作用的，即在个体细胞中影响蛋白质的形式，并在 α -羟基酸所改善的环境中促进细胞增殖和分化，使连接在角质层外层上形成隔水层的细胞间皮脂连接或“浆料(mortar)”的形成不全，使水分能向环境中继续扩散。

为达到这些结果，优选采用较高浓度的隔离层破坏剂。本发明中各成分浓度的优选范围应接近在敏感皮肤组织(如面部)每日单独用量的最大值。 α -羟基酸的范围优选约为 2 - 3 %，更优选约为 2.5 - 3.5 %，同时类视色素化合物约为 0.15 - 0.5 %，更优选约为 0.25 - 0.35 %。一般认为即使单独使用，高比例的隔离层破坏剂对日常应用来说也过于强烈了，但可用在那些用于敏感性较弱的皮肤组织(如，四肢和手部)的组合物中。

其它的隔离层修复抑制剂

如上所述，发现脑苷脂满足本发明作为隔离层修复抑制剂的有益作用。相信该作用是通过抑制在角质层中发挥正常隔水层功能的皮脂

的合成来达到的。根据这一理论，也研究了其它认为能满足所需隔离层修复抑制作用的物质。

该隔离层修复抑制作用能进一步强化 TEML 的长期(8 周或 12 周)增高。

如本文所述，优选的隔离层修复皮脂合成抑制剂是特定的脑苷脂，并且我发现脑苷脂 1 和 2 的混合物特别有效。根据 Proksch 等人在“隔离层调节表皮脂类和 DNA 合成的功能”(英国皮肤学杂志(1993)，128，473 - 482 页)中提到的对鼠类的研究表明，至少在鼠体上，隔离层破坏功能可使表皮活性层中游离脂肪酸、神经鞘脂和胆固醇的合成增加，从而修复隔离层。

可能随着对皮肤隔离层修复过程的生物原理的更多了解，还能发现其它的隔离层修复抑制剂。可能的实例之一是脱糖酶(deglycolysase)抑制剂，脱糖酶抑制剂能使脑苷脂转化成神经酰胺。该酶抑制剂能使脑苷脂积累。相信这种脱糖酶抑制剂是天然存在的，是由遗传缺失造成的，与严重疾病 Gaucher 病中脑苷脂的积累有关。可能脑苷脂抑制剂会更特定和直接控制脱糖酶仅对作为隔离层修复抑制剂的脑苷脂的活性，如果脱糖酶是特定的，可能仅对脑苷脂 1 和 2 或其中之一有活性。

也许脑苷脂 1 和 2 的合成或天然类似物和同系物也具有相似的隔离层修复抑制活性。

脑苷脂在化学上和生物化学上均被认为是皮脂，属于糖基化神经酰胺，换言之，是神经鞘氨醇与羧酸和糖的缩合产物。脑苷脂分子一般包含足以使分子具有显著疏水或非极性的长脂肪链，尽管糖基化反应使脑苷脂比相应的脱糖化神经酰胺的极性明显弱。与神经酰胺不同的是，脑苷脂并非构成隔离层结构的主要成分。Rieger 等人在“皮肤组分作为化妆品成分”《化妆品和盥洗用品》107 卷 85 - 94 页(1992 年 11 月)中描述了神经酰胺和脑苷脂的结构特性和差异。

因此，为进一步和增进 TEML 的持久增高，又不会引起过度刺激。我发现将特定的脑苷脂特别是脑苷脂 1 和 2 加入上述的本发明组合物中，可经协同作用达到所需效果。名称“1”和“2”可理解为是指

与相应神经酰胺有关的特定分子结构, 参见例如 Rieger 等人文献中的 88 页图 2。

在皮脂代谢中, 神经酰胺是由神经鞘氨醇酰化得到的, 脑苷脂是由神经酰胺经糖基化反应得到的。神经酰胺和脑苷脂在皮脂中含量较低。脑苷脂在基底细胞层中合成和存在。这里它们转化成神经酰胺, 神经酰胺存在于整个皮层中。因此发现神经酰胺主要存在于成熟细胞外表皮层(包括角质层)中, 脑苷脂主要存在于内层生长细胞的基底层中。

神经鞘氨醇是低分子量的, 并且是神经酰胺和脑苷脂的结构前体, 主要存在于基底层中。神经鞘氨醇也大量存在于脱除的角质层细胞中, 脱皮过程中神经酰胺经酶分解。

隔离层受损时释放出特定的信号, 引起表皮和真皮代谢活化。某些信号能活化新表皮脂类的合成, 以修复隔离层, 并使 TEML 恢复正常值。这种修复又阻断了使表皮和真皮代谢活化的信号。加入所选的脑苷脂(而不是神经酰胺和神经鞘氨醇)能在一定程度上影响隔离层的修复, 从而使对表皮和真皮的活化作用持续较长时间, 从而导致改善皮肤结构的变化。

所选脑苷脂对隔离层修复的影响并不是对外层角质层所引起的表面反作用。该隔离层修复抑制过程应是对皮脂的生成有影响, 使得活化的表皮和真皮代谢持续数周和数月时间。通过这里所述的临床实验结果可证明该理论。

这些对脑苷脂作为隔离层修复抑制剂的作用的结论和结果是十分令人意外的, 因为常规理论认为脑苷脂与神经酰胺, 磷脂, 胆甾醇和其它皮脂类似, 也应有助于受损的隔离层修复而不是阻碍其修复。

其它的隔离层修复抑制剂。本发明中假设特定脑苷脂的隔离修复抑制作用是由于对神经酰胺合成的抑制作用而产生的。角质层中的主要脂类“浆料”可构成皮肤隔水层, 其中包含神经酰胺, 胆甾醇和脂肪酸。这些成分在固体角质层细胞的磷脂外层构成一定结构, 该结构中细胞共同构成相连的宏观防水保护层: 皮肤外层。

根据该模型, 本发明研究出, 这些脂类隔离层组分的缺乏可以防

止脂类“浆料”的正常重建，从而防止隔离层修复。特定的脑苷脂是通过使基本神经酰胺组分“浆料”明显缺乏来破坏脂类构成的。本发明期望可通过其它途径达到类似的或其它有效的隔离层破坏作用，例如抑制其它基本脂类组分的产生，尤其是胆甾醇和游离脂肪酸的产生。抗胆甾醇合成剂或胆甾醇合成抑制剂是已知的，并研制出用于控制高胆甾醇血的治疗药，例如洛伐他汀，它是一种胆甾醇生物合成中控制还原酶速率的强有力抑制剂。对本发明来说，认为可将这些药物和其天然等同化合物用在有效的隔离层抑制剂。

其它适用的载体

常用于皮肤护理的适用于化妆品的载体均可用于本发明的隔离层破坏式化学护理，只要所用载体中不含大量隔离成分或隔离层修复剂，它们会减少或抑制 TEML 的增高。如果采用隔离层修复抑制剂如特定的脑苷脂成分，就应避免采用抑制干扰成分如胆甾醇或游离脂肪酸。适用的载体可以是含水或水醇增效剂，但优选不含油或其它疏水成分，除非油或其它疏水成分是挥发性的。包含大量油类(如矿物油)的常用化妆品组合物(如膏霜或乳液)不适用。如需要，载体可仅为普通水，但本发明中所用的疏水性活性成分如脑苷脂或类视色素化合物要求有少量醇或其它有机溶剂将其溶解或分散。表面活性剂成分和羧基酸或其极性等同物如酮酸均易溶于水。其它更利于隔离层破坏护理施用而不妨碍 TEML 的载体对本领域技术人员来说是显而易见的。

如需要，可将活性成分加入适用于化妆品的水醇载体中，其中约含 40 - 75 % (重量)的水，优选约含 55 - 65 % 或约 60 % 水，并且约含 25 - 55 % (重量)，优选约 25 至 35 % 或约 30 % 的脂肪醇；可采用某些低级脂肪醇，一元醇和多元醇，最优选乙醇和丙醇。脑苷脂明显为疏水性的，仅微溶于水醇载体，因此，若组合物中含有脑苷脂，应根据其来源和浓度，在载体中加入脑苷脂增溶剂，以使脑苷脂能正常溶解，例如采用约 5 - 20 % (重量)乙氧基二甘醇。

许多本领域已知的添加剂或辅料可用于载体中，例如最多约 5 % (优选 1 - 2 %)的甘油用作保湿剂，以缓解醇造成的干燥作用，改进增效剂的使用感。这些其它添加剂的实例有稳定剂，香料和着色剂。

其它适用的载体包括疏水性分散体，它是将约 5 - 60 % (重量) 的疏水流体分散于含水介质(包括水本身)中，该疏水性流体应是相对挥发性的，例如硅氧烷如二甲基硅氧烷，不会留在角质层中产物隔离层构成成分。

如需要，可将 pH 调节至优选范围内，例如酸性护理采用 pH3.5 - 5.0，可采用 0.1 - 10 % (重量)碱性介质，例如含水氢氧化钠，精氨酸或三乙醇胺(TEA)，如需要，也可以是经缓冲的，例如采用约 0.1 - 10 % (重量)，优选为 1 - 2 % 适用的缓冲剂，如 TRIS(三羟甲基氨基甲烷)缓冲剂或磷酸盐缓冲剂。

对皮肤更新过程的理论研究

如前所述，本发明在理论上并无特殊限制，仅由附带的权利要求书限定了范围。然而，仍相信就以下我所发现的现象尝试描述其可能的机理是有益的，我对皮肤的发现是：通过破坏隔水层的简单护理可改善退化皮肤的皮肤结构。描述的目的是使本领域技术人员能更好地理解本发明，并可在实施时采用其等同或替代方式及组合物。

本发明的另一理论是包含皮肤隔水层的皮肤体系的角质化外层(角质层)是连接起来的宏观生物膜(macro-biological membrane)。角质层有 10 - 20 个不同细胞层构成。这些细胞层彼此协同作用，而不是各自独立的，因此由细胞层组成的角质层对某些离子(如钙和分子量较大的成分)的分配和限制存在多个梯度。

另外，上述对隔离层特性的长期破坏会改变皮肤电势(因为其它化学梯度或电化学梯度也会改变)，皮肤视这种破坏为受损状态，并开始修复过程。

皮肤受损后会释放出某些目前尚未确定的信号，引起皮肤本身的内生和修复因子如表皮生长因子(EGF)、细胞素、转化生长因子的合成和释放。这些因子的活化使受损皮肤得到修复。当并无受损皮肤可修复时，就会改善皮肤组织结构，本发明护理的对象是组织老化或其它退化皮肤。

以前的技术人员并不认为隔离层本身是调解皮肤明显再生或发炎过程的介质，因为对皮肤破坏的隔离层施用隔离成分并不能阻止那些

对皮肤增殖或增生以及炎症反应的促进过程。与现有技术人员的观点相悖，我发现长期破坏人体皮肤隔离层不仅能促进有利的再生过程，而且意外的是，炎症的问题也可以忽略。

日常施用那些常用于促进皮肤更新的 α -羟基酸可除去各层角质层，但对隔离层并无长期明显影响，例如在第8周进行测定，角质层脱除作用会刺激表皮基底层更快生长，一段时间后，经持续施用 α -羟基酸能产生良好的较厚的表皮。可能对真皮并无作用，也无明显的细胞素活性。细胞素是在细胞核分裂后促进细胞质有丝分裂或分裂的细胞成分。有丝分裂过程十分复杂，并且会按不同方向发展，不同结果会产生不同种类的细胞。存在大量细胞素，会对有丝分裂产生不同的和特定的影响。

与日常施用 α -羟基酸的温和作用不同，单独采用单一的浓缩的 α -羟基酸如40%乙醇酸或三氯乙酸进行脱皮处理可暂时去除隔离层，促进非特定细胞素产生，并会产生显著刺激作用。该反应类似于急性皮肤损伤反应。

本发明的新护理处于 α -羟基酸日常温和护理和经脱皮护理对皮肤体系的严重损伤之间。我所述的护理能长期有效去除隔离层，或通过去除足够的角质层，从而明显增高TEML，或脱除角质层中隔离层所含的天然隔离脂类。该中等损伤性护理除能提供常规的 α -羟基酸使基底层表皮生长加剧，活化细胞素的释放，对真皮产生明显作用，如成纤维细胞的产生、胶原蛋白的合成，以及对微脉管系统或血管生长的改进。令人意外的是，并不会引发炎症。我设想，如果TEML增高不超过常规值的4-5倍就不会引起炎症。细胞素小分子物质会调解或促进细胞或细胞质分裂，影响许多与皮肤及组织再生有关的不同过程：某些细胞素会引起细胞增殖和分化，影响健康组织的生长，其中许多与受损或危及健康时的预防免疫和炎症应答有关，某些细胞素与炎症和正常生长过程都有关，有时与免疫应答功能也有关。已知的细胞素超过24种，其生物作用极为复杂。

针对这种复杂性，这里所述的长期持久的新的隔离层破坏式护理可选择性地活化细胞素，选择活化那些能促进皮肤生长和再造的细胞

素，而避免那些会引起炎症和刺激作用的细胞素，这是令人意外的。该选择性显然是有价值的现象，现有技术人员从未提示或提出过。

在本发明之前，并不了解经隔离层破坏可得到良好结果。相信强烈的隔离层破坏作用会引起炎症和过度刺激。标志隔离层破坏作用的TEML增高会因涂敷隔离成分例如矿脂而抵销。也并不知道隔离层有助于促进真皮修复过程。认为这种过程受表皮损坏的促进。我清楚地发现，引起有利的应答而防止不利的炎症和刺激性应答为皮肤促进作用理论开辟了一个新天地。该理论主要包括长期增高TEML，但TEML增高应保持在使角质层完全脱除的水平以下，因为那是令真皮应答体系认为表皮严重受损的标志。

蜂窝组织炎护理组合物的应用。优选用于本发明的组合物与本申请所公开的蜂窝组织炎用护理组合物相比，损害性较低，强烈程度差，这是因为这里的护理一般用于要求护理的退化皮肤，尤其包括敏感的面部。但近来的理论(如McCook的文中)提出皮肤会对 α -羟基酸产生耐受性。由此和对本专利申请所要求的对蜂窝组织炎的强烈护理的进一步研究(意外的发现其刺激性极低)，本发明研究出，敏感的面部适应温和护理后，可对其施用强烈的蜂窝组织炎用护理。如本申请所述，我的护理会令有病的真皮(而不是表皮组织)收缩，这对于令下垂或松弛皮肤收紧十分有利。

结合式护理。本发明一般是按一步或一种护理来描述的，其中采用了一种或另一种局部用成分或组合物。因此，本发明提出可采用多种技术如溶剂或胶带去死皮、用脱皮剂进行机械摩擦、优选实施方案是采用所述适用的含活性成分混合物的局部用化妆品护理，达到能持久破坏隔离层的足够水平，从而达到所述的皮肤改善的有益效果。

但许多人会优选将这些护理进行组合，以达到本发明的有益效果。同时，在一定程度上，引起皮肤长期结构改善的所需的隔离层破坏程度可令用户或专业人员易于进行有效的皮肤护理，该护理包含不同的护理方式。它们甚至会使皮肤改善作用得到额外的收益。

例如，较复杂的护理可能由其它护理组成或被其它护理替代，包括采用较柔和的溶剂或洗涤剂脱皮护理去除皮肤表面油脂的过程，在

溶剂脱皮后短时间(如半小时左右)内在局部涂敷隔离层破坏性凝胶或膏霜组合物,其中包含 AHA(α -羟基酸),优选还含有类视色素化合物,优选还含有脑苷脂。

只要能保持足够的隔离层破坏作用,该结合式护理可采用某些较严格的单独护理过程,减少副作用(如刺激性或皮肤干燥),取得更快或更好的结果,或仅仅是采用更为舒适的护理。例如采用乙醇/丙酮/水体系进行溶剂去死皮,与仅采用丙酮相比,其损害和刺激作用更低,又能经充分脱皮减少隔离层中的油脂等,并能改善活性膏霜或凝胶的作用。

同样,有些人所希望采用的护理中还包括采用杏核粉或其它机械方式摩擦皮肤表面进行脱皮,并有效去除角质层表层。具有本发明有益效果的其它所述护理的结合对本领域技术人员来说是显而易见的。

工业实用性

本发明特别适用于化妆品和美容护理工业,以对退化皮肤,特别是老化皮肤提供新的组合物和护理方法,为用户提供新的无处方直销的皮肤护理化妆品,是受损和老化皮肤产生明显的结构改善。美容院可以提供各种不同护理方式或适用于个别顾客的护理,或美容院的专门护理,其中护理是按如下所述的方式起作用的:持续长期剧烈破坏隔离层功能,会使受损或退化皮肤结构最终得到改善。

本发明的说明性实施方案如上所述,当然,应理解的是,对其所做的各种改进对本领域普通技术人员来说是显而易见的。这些改进仍属于本发明的精神和范围内,但对本发明不构成任何限定。