發明專利說明書 200526259

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：93127223

※ 申請日期：93.9.9　　※IPC 分類：A61K 7/48, 35/78, 3/07

一、發明名稱：（中文/英文）

治療皮膚狀況之方法

METHODS FOR TREATING SKIN CONDITIONS

二、申請人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

美商壯生和壯生消費者公司

JOHNSON &JOHNSON CONSUMER COMPANIES, INC.

代表人：（中文/英文）

柯安德/COLBY, ANDREA L.

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國新澤西州史齊爾門區格蘭德路

GRANDVIEW ROAD, SKILLMAN, NJ08558-9418 U.S.A.

國　籍：（中文/英文）

美國/U.S.A.

三、發明人：（共 3 人）

姓　名：（中文/英文）

1.賽米瑞/SEIBERG, MIRI

2.劉主成/LIU, JUE-CHEN

3.艾磊塔/IOTSOVA, VIOLETTA

國　籍：（中文/英文）

1.~3.均為美國/U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國 U.S.A.;西元 2003 年 9 月 10 日; 10/659,598

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

本案為 1998 年 7 月 6 日申請之美國專利申請案序號 09／110,409（代理人案件編號 JBP 430）及 2000 年 10 月 27 日申請之美國專利申請案序號 09／698,454(代理人案件編號 JBP 518）之一部分繼續申請案，彼等全部內容併入本文予以參考。

【發明所屬之技術領域】

1. 發明領域

本發明係有關治療及改善因光損害或內在老化所引起之皮膚狀況（包括痤瘡、酒糟鼻及皺紋）之方法及組成物。尤其，本發明係有關包含某些天然萃取物及天然或合成類視黃醇之組成物。

【先前技術】

2. 發明背景

痤瘡是一種炎性皮膚科疾病，其經常發生在青春期且在人種之中年人中有某種規律性。痤瘡之狀況可包括皮膚損害，範圍由毛囊皮脂腺囊泡中之面皰，至更嚴重之考莫(como)-炎性徵候，諸如膿包、丘疹、囊腫及小瘤。此狀況不僅令罹患者不舒服，亦令人困窘，且可能導致毀容及疤痕。

痤瘡之病理學咸信與數種情況有關：首先是面皰（較常被稱為白頭粉刺（封閉型面皰））及黑頭粉刺（開放型

面皰）的形成。此等為固體角狀團塊，其塞住皮囊且與增加之皮脂產生有關。它們係由緊密包覆之角質化細胞及皮脂所構成。隨著面皰經由持續之角質細胞累積而擴大，囊泡內之壓力增加，最後囊泡破裂，流出由角狀物質、皮脂及細菌所組成之內容物至皮膚中。此引起炎性反應，其產生囊包（面皰）形狀（當破裂很小時）和完全破裂之囊狀小瘤。

過去已嚐試許多改善此疾病之不同方法，有些治療較之其他治療更為有效。由簡單清洗及清潔至醫藥品之進攻法都已被使用。用於痤瘡治療之一群藥劑包括類視黃醇及視黃醇。雖然這些藥劑可明顯改善痤瘡，但彼等有不良之副作用，範圍由中等至嚴重的刺激性、發紅、脫皮及發癢和燒熱感。因此，期望有一種在最低程度或無不良副作用下能預防或反轉痤瘡之單一局部治療法。

皮膚之老化為一種由數種內在及外在因素所引起之複雜現象。與老化有關之皮膚變化通常顯現造成化妝之限制。基於心理上的影響，皮膚之老化已成為社會之重要及關注的重大問題。由於嬰兒潮的老化，美容保養、美容維持及回春的世代漸獲認知。預防及治療皮膚老化之方法為高度被期望的。內在之老化是不可避免的，為基因編碼的過程。於外在影響（風、熱、香煙之煙氣、化學品等）中，紫外線輻射似乎為與皮膚老化有關之唯一最重要的因素。光老化係藉曝露於紫外線輻射（UVR）之累積所引起的。增加之消遣性陽光曝露（包括過度日光浴）、同溫層臭氧

之消減、及在治療各種皮膚疾病中 UVR 之使用，都導致近數十年間光老化之益增普遍。光損害可藉避免日照及適當之光防護予以避免，且可藉使用局部類視黃醇予以反轉（但其可能具刺激性且昂貴）。過度曝露於紫外線及可見光輻射亦引起曬傷。阿斯匹靈及其他非類固醇消炎藥物、冷浴及局部類固醇之使用僅提供輕度之舒緩。

過去已嚐試治療痤瘡、光損害及其他皮膚狀況之各種方法，包括以維生素 A 酸（亦稱為“瑞婷諾(tretinoin)”）及天然類視黃醇或類視黃醇前驅物（諸如維生素 A 醇(亦稱為視黃醇)）之治療（例如，參見美國專利案 4,877,805 及美國專利案 4,355,028）。然而，以類視黃醇之局部治療可能對皮膚非常刺激且使患者不舒服。其可引起發紅而令患者難堪，特別是那些在青春期遭受痤瘡之苦者。以類視黃醇之口服治療已發現具有畸形效果。

因此，期望找到一種可局部治療痤瘡、酒糟鼻、光損害及其他皮膚狀況且不會引起皮膚發紅的方法。

【發明內容】

發明概述

根據本發明，吾等已發現供治療及改善痤瘡、酒糟鼻、皺紋及光損害之組成物及方法，其包含無變性之植物萃取物（包括豆科植物）及具有胰蛋白酶抑制活性之植物性萃取物及一種天然或合成之類視黃醇或視網醇化合物。

較佳具體例之詳細說明

較佳地，本發明之組成物包含無變性之豆科植物或含有抑制胰蛋白酶之化合物（諸如絲胺酸蛋白酶抑制劑）之植物性萃取物。尤其，無變性之大豆、青豆及黑豆萃取物，及其他由此等豆科植物所製得之天然產物，諸如（但不限於）大豆乳、豆糊等，亦適用藉此機制降低色素沉澱。由蔬菜或豆科植物分離之絲胺酸蛋白酶抑制劑亦可用於本發明，諸如（但不限於）大豆衍生之蛋白質大豆蛋白酶抑制劑（"STI"）及包曼-柏克（Bowman-Birk）抑制劑（"BBI）。

本發明之新穎組成物較佳包含豆科植物產物，且尤佳含大豆產物，彼等可為液體（例如大豆乳）或固體（例如大豆粉或大豆乳粉）的形式。所謂的"大豆產物"為一種衍生自大豆之物質，包含在大豆中天然所發現之成分，其相對濃度如同在豆莢中所發現者。所謂的"大豆產物"為一種衍生自大豆之物質。大豆產物可包含僅一部分之大豆（例如大豆之萃取物，諸如減脂之大豆粉或過濾大豆乳）或可包含整個大豆（例如豆科植物之磨粉）。大豆產物可為液體（例如大豆乳）或為固體（例如大豆粉或大豆乳粉）形式。當呈液體形式時，術語"大豆產物"指的是衍生自大豆之液體之固體組份。

大豆產物可為大豆粉。大豆粉可藉研磨乾大豆予以製造。大豆粉可被冷凍乾燥。大豆乳及大豆乳粉亦為有用之大豆產物。大豆乳是一種由大豆之固體和水之組合物所衍生而來，其之混合物具有一些或全部之被濾掉之不可溶組

份。大豆乳粉為蒸發之大豆乳，其於一具體例中為一種被凍乾或噴霧乾燥之形式。用以製造大豆乳之程序包括（但不限於）下列之三個程序。首先，大豆乳可藉將大豆置於水中以允許彼等吸水。然後將膨脹之豆子研磨，隨之添加額外的水。然後將混合物過濾以去除任何不可溶之殘質。第二，大豆乳亦可由大豆粉來製備。將大豆粉充分與水混合（例如至少一小時），接著使其進行過濾法以去除不可溶之殘質。第三、大豆乳亦可藉添加水而自大豆乳粉重組。大豆乳可包含由以重量計介於約 1%至約 50%（例如以重量計約 5%至約 20%）之來自大豆之固體。

豆科植物果實之表面含有高量之微生物。因此，在人類使用前，豆科植物產品需要經處理以降低或消除此等微生物。

被用於本發明之豆科植物產品可能具有總微生物含量每克低於約 10,000 菌落-形成單位（“cfu”）。較佳地，用於本發明之大豆產品含有每克豆科植物產品低於約 1,000 cfu（諸如每克低於約 100 cfu）之微生物含量。

用於本發明之豆科植物產品可含有每克低於 300 cfu（諸如每克低於 150 cfu）之總討厭微生物含量。較佳地，用於本發明之豆科植物產品含有不可偵測量之任何討厭微生物達豆科植物產品之至少 1 克（例如至少 10 克）。

豆科植物產品可曝露至 γ 輻射。豆科植物產品可曝露於介於約 2 至約 30 kGy(千戈瑞)之 γ 輻射（諸如約 5 至約 10 kGy 之 γ 輻射。此種處理減少豆科植物產品豆科植物產

品之微生物含量，同時維持其之生物活性（例如絲胺酸蛋白酶抑制活性）。豆科植物產品以γ輻射處理維持豆科植物產品之化粧品的精緻性，諸如維持天然色彩且不會產生顯著之不良氣味。

其他可單獨實施或與γ輻射合併實施且亦維持蛋白酶抑制活性之抗微生物方法包括（但不限於）曝露至x-射線、高能電子或質子束、紫外線輻射、流體靜壓及添加具有抗微生物活性之化學劑及彼等之組合。

於一具體例中，大豆產品為無變性大豆產品。“變性”在拜坦（Bantam醫學詞典（1990版））被定義為蛋白質之物理及生理特性之變化，其為由熱、x-射線或化學品所引起。此等變化包括活性喪失（就酵素而言）及抗原性之喪失（或改變）（就抗原而言）。所謂的“無變性植物萃取物”為自植物萃取或衍生之產物，其中此種植物萃取物衍生之處理（例如溫度、萃取介質）不會消除其之蛋白酶抑制活性。一此種之蛋白酶為胰蛋白酶。於一具體例中，本發明之大豆產品之無變性狀態係藉完整之大豆胰蛋白酶抑制劑（STI）蛋白質之存在或藉其之胰蛋白酶抑制活性予以測定。

絲胺酸蛋白酶抑制劑之其他來源可由屬於下列植物科之種萃取出：茄科（例如馬鈴屬、蕃茄等）；禾本科（例如米、蕎麥、小麥、大麥、燕麥等）；葫蘆科（例如黃瓜、南瓜、葫蘆、絲瓜等）；及較佳地豆科植物（例如豆莢、豌豆、扁豆等）。在大豆中之成分（諸如異黃酮）或大豆

蛋白酶抑制劑或無變性大豆先前均尚未被知曉或利用來降低類視黃醇誘導之刺激或發紅。令人驚訝地，吾等已發現含此等成分之組成物能降低類視黃醇誘導之刺激或發紅，而不會影響類視黃醇活性。

在本發明之組成物及方法中之活性化合物可藉熟悉此項技藝者所知悉之任何方式予以局部遞送。若因而要求局部活性醫藥或美容劑之遞送參數，則本發明之局部活性組成物較佳進一步由一種能充作遞送系統之醫藥或美容可接受之媒液所組成，使局部活性劑可穿透進入皮膚。

一種供局部遞送本發明之某些組成物（特別是諸如胰蛋白酶及 STI 之蛋白質）之可接受媒液可包含微脂粒。微脂粒尤其為非離子性且包含 a）二月桂酸甘油酯（較佳之用量以重量計為介於約 5%和約 70%之間）；b）具有在膽固醇中所發現之類固醇骨架之化合物（較佳之用量以重量計為介於約 5%和約 45%之間）；c）一或多種具有約 12 至約 18 個碳原子之脂肪酸酯（較佳之用量以重量計總計為介於約 5%和約 70%之間），其中微脂粒之之構成化合物較佳之比例為約 37.5:12.5:33.3:16.7。由二月桂酸甘油酯／膽固醇／聚氧乙烯-10-硬脂醚／聚氧乙烯-9-月桂醚（GDL 微脂粒）所構成之微脂粒為最佳者。較佳地，微脂粒存在之用量，基於組成物之總體積而言為約 10 毫克／毫升至約 100 毫克／毫升，尤佳為約 20 毫克／毫升至約 50 毫克／毫升。以約 37.5:12.5:33.3:16.7 之比例最佳。適合之微脂粒較佳可根據美國申請母案序號 09/110409 之實施例 1 所提

之試驗程序設定予以製備，但其他此技藝中慣用之方法亦為可接受的。上述之組成物可藉組合期望之成分於一適當之容器中並在室溫環境下於任何為精於非離子性微脂粒製備之技藝者所熟知的任何傳統高剪力混合裝置（諸如那些被揭示於Niemiec等人之"非離子性微脂粒組成對胜肽醫藥局部遞送進入毛囊-皮脂腺單位之影響：利用 Hamster Ear 模型之活體內研究"，12 Pharm. Res.1184-88（1995）（"Niemiec"）（其全部內容併入本文作為參考）中者）中混合。吾等已發現在本發明之組成物中，此等微脂粒之存在可能促進本發明之某些組成物之治療能力。

其他較佳之調配物可包含例如大豆乳或其他直接衍生自豆科植物或其他適當植物之液體調配物。例如，此種調配物可包含大部分之大豆乳、維持大豆乳之物理穩定性之乳化劑、及選擇之一種螯合劑、保存劑、潤膚劑、濕潤劑及／或增稠劑或凝膠劑。

水中油型乳液、油中水型乳液、以溶劑為底之調配物及此技藝者所熟知之水性凝膠亦可被用作供遞送本發明組成物之媒液。

用於本發明之局部組成物與適合供局部施至皮膚之調配物有關。組成物可包含大豆產品及化妝上可接受之局部載劑。化妝上可接受之局部載劑包含組成物之約 50 重量%至約 99.99 重量%（例如組成物之約 80 重量%至約 95 重量%）。

組成物可被製成廣泛之產品類型，其包括（但不限於）

固體及液體組成物，諸如水液、乳霜、凝膠、條形物、噴劑、刮鬍膏、油膏、清潔液體洗劑及固體皂條、洗髮精、糊膏、粉劑、慕斯、黏著條及擦拭劑。此等產品可包含數種化妝上可接受之局部載劑，包括（但不限於）溶液、乳液（例如微乳液及奈米乳液）、凝膠、固體及微脂粒。以下為此等載劑之非限制性實例。其他載劑可藉熟悉此項技藝者所熟知者予以調配。

用於本發明之局部組成物可被調配成溶液。溶液通常包括一種水性溶劑（例如約 50 重量%至約 99.99 重量%或約 90 重量%至約 99 重量%之化妝上可接受之水性溶劑）。

可用於本發明之局部組成物可被調配成一種包含一種潤膚劑之溶液。此種組成物較佳包含約 2%至約 50%之潤膚劑。當被用於本文時，“潤膚劑”指的是被用來預防或舒緩乾燥以及被用來保護皮膚之物質。廣泛種類之適當潤膚劑為已知且可被用於本發明中。參見國際化妝品成分辭典及手冊，eds. Wenninger 及 McEwen，第 1656-61、1626 及 1654-55 頁（化妝品、衛生用品及香料協會，華盛頓特區，第 7 版，1997）（下文簡稱為“INCI 手冊），其包含許多適合材料之實例。

水液可由此一溶液予以製備。水液通常包含約 1%至約 20%（例如約 5%至約 10%）之潤膚劑和約 50%至約 90%（例如約 60%至約 80%）之水。

可由溶液予以調配之另一種類型之產品為乳霜。乳霜通常包含約 5%至約 50%（例如約 10%至約 20%）之潤膚

劑和約 45%至約 85%（例如約 50%至約 75%）之水。

可由溶液予以調配之又一類型之產品為乳膏。乳膏可包含動物或植物油或半固體碳氫化物之簡單基底。乳膏可包含約 2%至約 10%之潤膚劑加上約 0.1%至約 2%之增稠劑。可用於本發明之增稠劑或黏度增加劑之一更完整之揭示可見於 INCI 手冊第 1693-1697 頁。

可用於本發明之局部組成物可被調配成乳液。若載劑為一種乳液，則約 1%至約 10%（例如約 2%至約 5%）之載劑包含一種乳化劑。乳化劑可為非離子性、陰離子性或陽離子性。適合之乳化劑被揭示於例如 INCI 手冊第 1673-1686 頁中。

水液及乳霜可被調配成乳液。通常此種水液包含約 0.5%至約 5%之乳化劑。此種乳霜通常包含約 1%至約 20%（例如約 5%至約 10%）之潤膚劑；約 20%至約 80%（例如約 30%至約 70%）之水；和約 1%至約 10%（例如約 2%至約 5%）之乳化劑。

水中油型和油中水型之單一乳液皮膚養護製備物（諸如水液及乳霜）為化妝品技藝中為人所熟知且可用於本發明者。多相乳液組成物（諸如水中油中水型）亦可用於本發明。通常，此種單一或多相乳液包含有水、潤膚劑和乳化劑作為必須成分。

本發明之局部組成物亦可被調配成一種凝膠（例如一種利用適當凝膠劑之水性凝膠）。針對水性凝膠之適當凝膠劑包括（但不限於）天然膠、丙烯酸及丙烯酸酯聚合物

及共聚物，及纖維素衍生物（例如羥甲基纖維素及羥丙基纖維素）。針對油（諸如礦物油）之適當凝膠劑包括（但不限於）氫化丁烯／乙烯／苯乙烯共聚物及氫化乙烯／丙烯／苯乙烯共聚物。此種凝膠通常包含介於約 0.1 重量%和 5 重量%之間的此等凝膠劑。

本發明之局部組成物亦可被調配成一種固體調配物（例如以蠟為底之棒狀物、皂條組成物、粉末或含粉末拭子）。

用於本發明之局部組成物除了前述成分外，可包含廣泛類型之其他油溶性物質及／或水可溶物質，彼等傳統上被用於供在皮膚、頭髮及指甲上使用之組成物中且以彼等技術上已確立之濃度存在。

待調配之活性化合物之來源通常視化合物之特別形式而定。小的有機分子及胜肽片斷可以化學方法合成且可以適合供醫藥／化粧品使用之純形來提供。天然萃取物之產品可根據此技藝中之習知技術予以純化。化合物之重組來源亦為熟悉此項技藝者可取得者。

於另一具體例中，局部活性醫藥或化妝組成物可視情況需要組合其他成分，諸如保濕劑、化妝品佐劑、抗氧化劑、漂白劑、胰蛋白酶抑制劑及其他已知脫色劑、表面活性劑、泡沫劑、調理劑、濕潤劑、香料、黏稠化劑、緩衝劑、保存劑、濾光劑等。本發明之組成物亦可包含活性量之類視黃醇（亦即被結合至之類視黃醇受體族群之任何成員上之化合物）及類視黃醇先驅物，諸如視網醇，包括（例

如瑞婷諾、視網醇、瑞婷諾及／或視網醇之酯、合成類視黃醇，諸如那些在例如美國專利案 4,877,805 中被提出者。

許多使用含視網酸產品之人所遭遇到的一個問題是因刺激而增加之紅斑，這是類視黃醇使用之一共同之副作用。吾等已發現，令人驚訝地，瑞婷諾和具有胰蛋白酶活性產物之大豆萃取物（諸如無變性大豆乳粉）之組合，當組合或同時與視網酸一起施用時會使皮膚發紅降低。較佳地，大豆產品被用於局部組成物中，包含約 0.01 至約 50%之大豆粉或大豆乳粉，尤佳約 0.05 至約 20%之大豆粉或大豆乳粉，且最佳約 0.5 至約 5%之大豆粉或大豆乳粉。

局部活性醫藥或化妝組成物應以有效降低哺乳動物皮膚之類視黃醇-誘發之刺激的量予以塗抹。當被用於本文時，“有效量”應指足以覆蓋需要降低類視黃醇-誘發刺激之皮膚表面區域之量。較佳地，組成物充分地被塗抹至皮膚表面，使得當需要降低刺激或發紅時，基於每平方公分之皮膚表面，存在有約 2 微升／平方公分至約 200 微升／平方公分之局部活性劑。

由植物或藥性植物來源直接製得之天然萃取物可以約 1 至約 99%之濃度（w/v）被用於本發明之組成物中。天然萃取物之部分及天然衍生之蛋白酶抑制劑（諸如 STI 或 BBI）可具有不同之較佳範圍，由組成物之約 0.01 至約 20%，尤佳地，由約 0.5 至約 10%，最佳地，由約 0.1 至約 2.5%。當然，本發明之活性劑之混合物可被組合且一起用於相同之調配物中，或是不同調配物予以連續塗抹。

吾等已不可預期地發現到，當局部活性劑被局部塗抹至動物皮膚時，可達成皮膚狀況之顯著的改變。較佳地，本發明之活性劑以相當高之濃度及劑量（就具有高治療指數之化合物（諸如天然及合成之類視黃醇及相關化合物）而言為約 0.005%至約 1%；就液體衍生物及藥性植物之萃取物而言為約 20 至約 99%；就天然萃取物之乾燥萃取物或部分及天然衍生之蛋白酶抑制劑（諸如 STI 或其之混合物）而言為約 0.1 至約 20%，每天一次至兩次地予以塗抹至哺乳動物之皮膚經一段時間，直到皮膚顯現皮膚狀況之變化為止。此可能為約 4 至約 10 週或更久。之後，當達成皮膚狀況之變化時，較低之濃度及劑量（就具有高治療指數之化合物（諸如天然及合成之類視黃醇及相關化合物）而言為約 0.00001 至約 0.005%；就液體衍生物及藥性植物之萃取物而言為約 10 至約 90%；就天然萃取物之部分及天然衍生之蛋白酶抑制劑（諸如 STI 或其之混合物而言）為約 0.01 至約 5%，之活性成分可依較低頻率時間表（例如每天約一次至每週約 2 次）予以塗抹。本發明之活性劑之效果為可逆轉的，因此，為維持此等效果，應進行持續之塗抹或投藥。於本文中詳細適當揭示之本發明可在無本文未特別揭示之任何元件、成分或步驟下來實施。

【實施方式】

以下提出數個實施例以進一步詳細說明本發明之特徵及實施之方式，但非用以限制本發明之方法及組成物之範

疇。

實施例 1：含 STI 之天然衍生產物之製備

基於分析試驗，現已決定大豆乳及大豆糊為大豆胰蛋白酶抑制劑之豐富來源。

為製造大豆糊，先將大豆浸於去離子水或純水中數小時。在大豆充分水合後，將彼等研磨，若需要一併添加小量之水以使豆糊滑順。為製造大豆乳，進行相同之程序並添加更多的水（研磨過程使大豆乳被萃取出來）。於收集後，過濾大豆乳以去除豆殼之任何殘餘部分。

製備大豆乳、豆糊及味噌以作為含 STI 之天然衍生物質且能淡化膚色。

實施例 2：含大豆乳之皮膚治療調配物

於製造大豆乳中發現到大豆乳之豐富潤膚性為皮膚養護調配物所期望者。因為水被用作任何水中油型乳液之主要成分，且在許多其他皮膚養護調配物中，吾等假設豆乳可被用來於此等調配物中取代去離子水。然而，吾人預期此種調配物非為物理上安定的，因為大豆乳之油和水成分為不混溶的。但令人驚訝地，吾等發現大豆乳取代水為物理上安定的。使用大豆乳之調配物應包含介於約 1%和約 99%之間的大豆乳，尤佳約 80%至約 95%之大豆乳。較佳地，此種和類似的調配物應包含一種用量約 0%至約 5%（尤佳約 0.1%至約 2%）之黏度增加劑、一或多種用量至

多達約 20%之潤膚劑、及／或用量約 0.1%至約 10%（尤佳約 3%至約 5%）之乳化劑、及選擇之用量約 0%至約 5%（尤佳約 1 至約 2%）之展延劑、一種保存劑、一種螯合劑或一種濕潤劑。保存劑應存在有效量以保存乳之完整性及維持組成物活性。應存在充分之增稠劑以賦與調配物稠度，而不會使其變得太黏稠而阻礙可展布性，用量例如約 0 至約 10%，尤佳約 3%至約 5%。遮光劑、抗氧化劑、維生素、其他脫色劑及其他皮膚養護局部成分可被混合於本發明之組成物中。

以豆乳取代水之皮膚治療調配物之一特佳之實例被示於下表 A。

表 A

成　　分	功　　能	%重量/重量
大豆乳	媒液、脫色劑	84.9%
鋁澱粉辛烯基琥珀酸酯	黏度增加劑	0.75%
環甲基聚矽氧烷	展布劑	2%
PEG6-癸酸/辛酸三酸甘油酯	潤膚劑/乳化劑	3%
苯氧乙醇	保存劑	0.75%
蔗糖可可酸酯	潤膚劑/乳化劑	1%
Na_2EDTA	螯合劑	0.1%
甘油		2.5%
聚丙烯醯胺；異烷烴；月桂醇醚-7 (laureth-7)	增稠劑	5%

STI、大豆糊及其他含胰蛋白酶抑制劑之天然萃取物可被混入此種調配物中以提供增加之絲胺酸蛋白酶抑制劑之濃度。

於調配物中所添加之活性成分之使用量可在介於 0.01%至 15%之間。其他脫色劑，包括 PAR-2 抑制劑、胰蛋白酶抑制劑、氫醌、大豆產物、抗壞血酸及其之衍生物，以及其他具有皮膚養護利益之成分亦可被混入此調配物中。

實施例 3：水中油型乳液之皮膚治療調配物

具水中油型乳液之皮膚治療調配物之兩個實例被示於表 B 中。一含 STI 之調配物（其中 STI 可以任何天然衍生之絲胺酸蛋白酶抑制劑或以任何天然衍生之萃取物或其之含絲胺酸蛋白酶抑制劑之部分所取代）被描述於表 B 之第 3 欄中。於此組成物中之治療劑可以類似之化合物或以絲胺酸蛋白酶抑制劑或以任何具高治療指數之 PAR -2 抑制劑物質（不管係合成或天然所衍生者）予以取代作為活性成分。於此調配物中諸成分之建議範圍亦被列於表 B 中。此等調配物之去離子水含量可以大豆乳取代。

表 B

相	CTFA 名稱	功能	%W/W	%W/W	範圍
油	鯨蠟硬脂基葡萄糖苷	表面活性劑	1.4	1.4	0.1-2.8
	C12-15 烷基苯甲酸酯	表面活性劑	4.0	4.0	1-6
	辛基羥基硬脂酸酯	潤膚劑	1.0	1.0	0-5
	二甲基聚矽氧烷	展布劑	1.0	1.0	0-5
	環甲基聚矽氧烷	展布劑	1.0	1.0	0-5

	鯨蠟醇	潤膚劑	2.5	2.5	0-4
	丁基化羥基甲苯	抗氧化劑	0.1	0.1	0-0.5
	辛基甲氧基桂皮酸酯	防曬劑	6.0	6.0	0-10
	丙基對羥基苯甲酸酯	保存劑	0.5	0.1	0-0.5
	維生素 E 乙酸酯	抗氧化劑	0.5	0.5	0-0.5
	生育醇乙酸酯	抗氧化劑	0.5	0.5	0-0.5
水	甘油	濕潤劑	3.0	3.0	0-20
	D-泛醇	維生素原	0.5	0.5	0-5
	EDTA 二鈉	螯合劑、潔白劑	0.1	0.1	0.01-1
	甲基對羥基苯甲酸酯	保存劑	0.2	0.2	0-0.3
	卡巴摩（Carbomer）	增稠劑	0.35	0.35	0-0.3
	去離子水或大豆乳	載劑／治療劑	76.35	77.5	50-80
	STI 或天然萃取物	治療劑	1.0	0	0-15
	其他治療劑	治療劑	0	0.25	0-1

為製備此調配物，脂相之成分在 85℃下被合併及混合，然後冷卻至 60℃。在另一容器中，將卡巴波（carbopol）緩慢添加至水或至大豆乳中。當然，在此實施例及在下列實施例和其他本發明之方法和組成物之具體例中，可將一或多種脫色劑混合於相同之調配物中。

實施例 4：皮膚治療組成物（水中油型乳液）

水中油型乳液之皮膚治療調配物之兩個其他實例被示於表 C 中。一含 STI 之調配物（其中 STI 可以任何天然衍生之絲胺酸蛋白酶抑制劑或以任何天然衍生之萃取物或其之含絲胺酸蛋白酶抑制劑之部分所取代）被描述於表 C 之第 3 欄中。於此組成物中之治療劑可以類似之化合物或以絲胺酸蛋白酶抑制劑或以任何具高治療指數之 PAR -2 抑

制劑物質（不管係合成或天然所衍生者）予以取代作為活性成分。於此調配物中諸成分之建議範圍亦被列於表 C 中。此等調配物之去離子水含量可以大豆乳取代。

表 C

CTFA 名稱	功　　能	%W/W	%W/W	範圍
乙醇	溶劑	12.0	12.0	5-20
丙二醇	溶劑	3.0	3.0	1-10
羥基乙基纖維素	增稠劑/聚合物	0.2	0.2	0-3
丙烯酸酯／C10-30 烷基丙烯酸酯交聯聚合物	增稠劑/聚合物	1.0	1.0	0-3
泛醇（98%）	維生素原/濕潤劑	1.5	1.5	0.1-3
香料	香料	0.5	0.5	0-0.5
異十六烷	展布劑	4.0	4.0	0-5
維生素 E 乙酸酯	抗氧化劑	1.0	1.0	0-2
氫氧化鈉	中和劑	0.35	0.35	01-0.5
甘油	濕潤劑	3.0	3.0	0-20
去離子水或大豆乳	載劑／治療劑	72.2	71.95	60-80
治療劑	治療劑	0	0.25	0-1
STI 或天然萃取物	治療劑	1.0	0	0-15

為製備此調配物，將羥基乙基纖維素緩慢添加至水或至大豆乳中並攪拌直到完全溶解。在另一溶器中添加丙烯酸酯／C10-30 烷基丙烯酸酯交聯聚合物並攪拌直到完全溶解。將兩個容器之含量混合並混合 20 分鐘。然後添加維生素 E 乙酸酯並予以混合，接著添加異十六烷及泛醇（98%）。於混合 5 分鐘後，將 STI 或天然萃取物與丙二醇添

加在一起並攪拌 5 分鐘。接下來添加甘油並攪拌調配物 20 分鐘。最後，以氫氧化鈉調整 pH（就 STI 而言，其範圍為 6-8.5）。

實施例 5：皮膚治療調配物（油中水型乳液）

具油中水型乳液之皮膚治療調配物之一實例被示於表 D 中。一含 STI 之調配物（其中 STI 可以任何天然衍生之絲胺酸蛋白酶抑制劑或以任何天然衍生之萃取物或其之含絲胺酸蛋白酶抑制劑之部分所取代）被描述於表 D 之第 4 欄中。一含治療劑之類似調配物被示於表 D 之第 5 欄中。於此組成物中之治療劑可以類似之化合物或以絲胺酸蛋白酶抑制劑或以任何具高治療指數之 PAR -2 抑制劑物質（不管係合成或天然所衍生者）予以取代作為活性成分。於此調配物中諸成分之建議範圍亦被列於表 D 中。此等調配物之去離子水含量可以大豆乳取代。

表 D

相	CTFA 名稱	功能	%W/W	%W/W	範圍
油	礦物油	濕潤劑	25.0	25.0	40-80
	單油酸山梨糖醇酯	表面活性劑	5.0	5.0	1-6
	硬脂醇	濕潤劑	25.0	25.0	20-60
	二甲基聚矽氧烷	展布劑	1.0	1.0	1-5
	鯨蠟醇	濕潤劑	2.0	2.0	0.1-10
	氫化卵磷脂	抗氧化劑	3.0	3.0	0-10
	Parsol MCX	防曬劑	3.0	3.0	0-10

	丙基對羥基苯甲酸酯	保存劑	0.5	0.5	0.01-0.5
	維生素 E 乙酸酯	抗氧化劑	0.5	0.5	0.01-0.5
水	甘油	濕潤劑	3.0	3.0	0-20
	甲基對羥基苯甲酸酯	保存劑	0.2	0.2	0.01-0.3
	去離子水或大豆乳	載劑/治療劑	30.8	31.55	20-45
	STI 或天然萃取物	治療劑	1.0	0	0-10
	治療劑	治療劑	0	0.25	0-1

為製備此調配物，在 70℃下將硬脂醇與礦物油溶解。添加其他油相成分並將混合物加熱至 75℃。然後添加水相成分（其已先溶解於容積相水或大豆乳中且加溫至 70℃）並攪拌混合物直到其凝固為止。

實施例 6：皮膚治療組成物（水凝膠）

含水凝膠之皮膚治療調配物之兩個實例被示於表 E 中。一含 STI 之調配物（其中 STI 可以任何天然衍生之絲胺酸蛋白酶抑制劑或以任何天然衍生之萃取物或其之含絲胺酸蛋白酶抑制劑之部分所取代）被描述於表 E 之第 3 欄中。於此組成物中之治療劑可以類似之化合物或以絲胺酸蛋白酶抑制劑或以任何具高治療指數之 PAR -2 抑制劑物質（不管係合成或天然所衍生者）予以取代作為活性成分。於此調配物中諸成分之建議範圍亦被列於表 E 中。此等調配物之去離子水含量可以大豆乳取代。

表 E

CTFA 名稱	功能	%W/W	%W/W	範圍
辛氧諾醇(Octoxynol) -13	表面活性劑	0.2	0.2	0.05-0.5
2,4-己二烯酸	保存劑	0.1	0.1	0-0.3
苯甲醇	保存劑	1.0	1.0	0-2
EDTA 二鈉	螯合劑/保存劑	0.05	0.05	0.01-0.2
抗壞血酸	抗氧化劑	0.1	0.1	0-0.2
偏亞硫酸鈉	抗氧化劑	0.2	0.2	0-0.3
卡巴摩	增稠劑	1.5	1.5	0-3.0
NaOH %20 溶液	中和劑	2.45	2.45	0.1-5
去離子水或大豆乳	載劑/治療劑	93.4	94.15	85-98
STI 或天然萃取物	治療劑	1.0	0	0-15
治療劑	治療劑	0	0.25	0-1

為製備此調配物，將 EDTA 二鈉、偏亞硫酸鈉及抗壞血酸緩慢添加至水或至大豆乳中並攪拌直到完全溶解。然後添加 STI、天然萃取物或治療劑並緩慢混合 5 分鐘。隨後增加攪拌之速度並添加卡巴波。混合組成物 30 分鐘或直到分散液沒有“魚眼”（其為非分散之透明團塊）並加熱至 50℃。於另一容器中，藉混合辛氧諾醇-13、2,4-己二烯酸及苯甲醇並在 40-50℃攪拌十分鐘來製備料漿相。然後將料漿緩慢添加至水相、予以混合並冷卻至 45℃。使用 20%之氫氧化鈉溶液調整組成物之 pH 至 7.0 之 pH（範圍為 5.5-8.5）。利用攪拌或沖刷容器予以混合至均勻。

實施例 7：以溶劑為底之皮膚治療組成物

含溶劑之皮膚治療調配物之一實例被示於表 F 中。一

含 STI 之調配物（其中 STI 可以任何天然衍生之絲胺酸蛋白酶抑制劑或以任何天然衍生之萃取物或其之含絲胺酸蛋白酶抑制劑之部分所取代）被描述於表 F 之第 3 欄中。於此組成物中之治療劑可以類似之化合物或以絲胺酸蛋白酶抑制劑或以任何具高治療指數之 PAR -2 抑制劑物質（不管係合成或天然所衍生者）予以取代作為活性成分。於此調配物中諸成分之建議範圍亦被列於表 F 中。此等調配物之去離子水含量可以大豆乳取代。

表 F

CTFA 名稱	功能	%W/W	範圍
乙醇	溶劑（1）	70	40-90
丙二醇	溶劑（2）	29	1-40
去離子水	載劑	適量	1-40
STI	治療劑	0	0.01-50%
治療劑	治療劑	1 微米	0.00001-1

根據申請母案美國專利申請案序號第 09/110,409 號，為製備此調配物，需將絲胺酸蛋白酶抑制劑溶解於水中。將乙醇和丙二醇混合並與含絲胺酸蛋白酶抑制劑之水溶液合併。

實施例 8：利用無變性之大豆和視網酸治療老鼠顯示降低發紅現象

由傑克森實驗室（Bar Harbar，ME）獲得 RHJ／LE 無

毛(Rhino)雄鼠（5-7 週大）。使老鼠適應一週，然後以試驗材料一天一次地治療 14 天。試驗材料包括 Renova®（0.05%瑞婷諾，Ortho Neutrogena，CA），含或不含 2.5%之大豆粉。無變性大豆乳之大豆乳粉被描述於 2000 年 10 月 27 日申請之美國專利申請案序號 09／698,454 中。大豆粉係由 DevonSoy 農場（Carroll，Iowa）所獲得，並利用 Polyton LS10-35 均質機，按 W/W 地予以混入瑞婷諾產品中。一未處理組被用作研究之控制組。各試驗組含 5 隻老鼠。

在治療期結束時，以視覺觀察老鼠之皮膚發紅及減少之皺紋顯現。視覺觀察顯示經瑞婷諾治療之老鼠顯現皮膚發紅，而未治療之老鼠僅有輕微粉紅。令人驚訝地，瑞婷諾與大豆乳粉之組合導致減少之皮膚發紅，如表 G 所示。

表 G

治療	**皮膚發紅**
未處理	1
瑞婷諾	4
瑞婷諾+大豆	2

說明：1=輕微粉紅，2=粉紅，3=粉紅-紅，4=紅

視覺觀察亦顯示經瑞婷諾治療之老鼠有減少之皺紋。添加大豆至瑞婷諾不會改變此效果，使瑞婷諾可減少皺紋而不會有干擾（見表 H）。

表 H

治療	皺紋
未處理	3
瑞婷諾	2
瑞婷諾+大豆	2

說明：0=無皺紋，1=很少皺紋，2=中度皺紋，3=嚴重皺紋

此實施例證實添加無變性大豆萃取物至一含瑞婷諾產品，降低與類視黃醇治療有關之發紅，但對類視黃醇活性沒有負面影響。

實施例 9：利用無變性之大豆及視網酸治療老鼠

在視覺觀察之後，犧牲於實施例 8 所述之老鼠並以組織學評估得自彼等皮膚之樣本。利用如於 Sheehand 及 Hrapchak(1980)中所述之標準技術進行 H&E 染色及組織學分析。經 H&E 染色之皮膚部分之檢驗顯示下述之觀察：未經治療之 Rhino 老鼠皮膚有大的小囊。表皮極薄且排列在小囊之周圍。未觀察到髮囊。在瑞婷諾治療之後，表皮增厚。小囊消失，且產生看起來像髮囊之表皮結構。經瑞婷諾加上大豆治療之皮膚具有極類似於經瑞婷諾治療皮膚之組織輪廓。小囊消失、表皮增厚且可見到似上皮小囊之結構。有趣的是，此等上皮小囊結構相對於經瑞婷諾治療者看起來“較平滑”且更健康。此實施例證實添加無變性大豆

萃取物於瑞婷諾產品中不會降低類視黃醇之有效性且可能增進經治療皮膚之本質。

實施例 10：利用無變性之大豆及視網酸治療老鼠

來自實施例 8 之老鼠的皮膚樣本根據下述予以進行：類視黃醇對 rhino 老鼠之充滿角質之小囊之 Mezick JA、Bhatia MC、Capetola RJ、局部及全身性效果。一用來定量類視黃醇之"抗角質化"效果之模型（J.Invest Dermatol 83:2，110-3，Aug. 1984）。如所述分離表皮片狀物，並利用電腦影像分析（來自 Media Cybernetics，Silver Spring，MD 之 Image Pro Plus 4.5 版、日立 KP-D50 之 CCD 相機及 Olympus BH 顯微鏡）來測量小囊之直徑。對各試驗組測量 50 個表皮小囊之直徑。小囊相對於控制組之尺寸減少象徵生物活性之類視黃醇。如表 I 所示，經瑞婷諾治療之小囊尺寸減少約 63%。經瑞婷諾-大豆治療組顯示類似之結果，再次證實類視黃醇效果不因添加大豆而被抑制，反而增加了像發紅減少（實施例 8）之利益。

表 I

治療	小囊直徑（微米+/-STD）	%減少（相對於控制組）
控制組	94.7+/-6.9	-
瑞婷諾	34.6+/-1.6	63.4
Revona+大豆	34.8+/-1.2	63.2

實施例 11：人類刺激性研究

亦進行及完成一項針對人類之 6 週人類刺激性和敏感性研究。結果證實在大豆／視黃醇組合物被塗抹至皮膚之情況下有 34%之刺激性降低。未發現有敏感性。

方法：

約 200 個受試者一週三次間斷地被貼覆調配物，經過 3 週之期間總共 9 次之貼覆。在每次貼覆去除後，每週三次評分諸部位。於未貼覆試驗物質之 2 週之試驗期後，一調配物之挑戰貼布被貼覆在受試者之未經塗覆之部位。在 24、74、96 小時之時間期下去除貼布之後，評分試驗部位，結果示於下表 J 中。

表 J

治療	刺激性分數	刺激性%
精油媒液+0.1%視黃醇	381	100%
大豆精油 5%+0.1%視黃醇	255	66%

實施例 12

由傑克森實驗室（Bar Harbar，ME）獲得 RHJ／LE 無毛(Rhino)雄鼠（57 週大）。使老鼠適應一週，然後以試驗材料一天一次地治療 14 天。試驗材料包括 Renova®品牌之瑞婷諾產品（0.05% 瑞婷諾，商場上可得自 Ortho-Neutrogena，CA），含及不含 0.1%之 STI（大豆胰

蛋白酶抑制劑，Sigma-Aldrich 股份有限公司，聖路易斯，MO）。利用 Polyton LS10-35 均質機，按 W/W 地將 STI 混入 Renova®產品中。一經媒液處理組被用作研究之控制組。各試驗組含 5 隻老鼠。

在治療期結束時，以視覺觀察老鼠之皮膚發紅及減少之皺紋顯現。視覺觀察顯示經 Renova®治療之老鼠顯現皮膚發紅，而控制組（即經媒液處理之老鼠僅有輕微粉紅。令人驚訝地，Renova®與 STI 之組合導致減少之皮膚發紅，如表 K 所示。

表 K

治療	**皮膚發紅**
媒液	1
Renova®	4
Renova®+STI	1

說明：1=輕微粉紅，2=粉紅，3=粉紅－紅，4=紅

視覺觀察亦顯示經 Renova®治療之老鼠有減少之皺紋。添加 STI 至 Renova®不會改變此效果，使 Renova 可減少皺紋而不會有干擾（見表 L）。

表 L

治療	**皺紋**
未處理	3

Renova® 2

Renova®+STI 2

說明：0=無皺紋，1=很少皺紋，2=中度皺紋，3=嚴重皺紋

此實施例證實添加 STI 至一含瑞婷諾產品，降低與類視黃醇治療有關之發紅，但對類視黃醇活性沒有負面影響。

實施例 13

在視覺觀察之後，犧牲於實施例 12 所述之老鼠並以組織學評估得自彼等皮膚之樣本。利用如於 Sheehand 及 Hrapchak(1980)中所述之標準技術進行 H&E 染色及組織學分析。經 H&E 染色之皮膚部分之檢驗顯示下述之觀察：經媒液處理之 Rhino 老鼠皮膚有大的小囊。表皮極薄且排列在小囊之周圍。未觀察到髮囊。在瑞婷諾治療之後，表皮增厚，小囊消失，且產生看起來像髮囊之表皮結構。經瑞婷諾組合 STI 治療之皮膚具有極類似於經瑞婷諾治療皮膚之組織輪廓。小囊消失、表皮增厚且可見到似上皮小囊之結構。此實施例證實添加 STI 於瑞婷諾產品中不會降低類視黃醇之有效性。

實施例 14

來自實施例 12 之老鼠的皮膚樣本根據下述予以進行：類視黃醇對 rhino 老鼠之充滿角質之小囊之 Mezick JA、Bhatia MC、Capetola RJ、局部及全身性效果。一用來

定量類視黃醇之"抗角質化"效果之模型（J.Invest Dermatol 83:2，110-3，Aug. 1984）。如所述分離表皮片狀物，並利用電腦影像分析（來自 Media Cybernetics，Silver Spring，MD 之 Image Pro Plus 4.5 版、日立 KP-D50 之 CCD 相機及 Olympus BH 顯微鏡）來測量小囊之直徑。對各試驗組測量 50 個表皮小囊之直徑。小囊相對於控制組之尺寸減少象徵生物活性之類視黃醇。如表 M 所示，經 Renova®治療之小囊尺寸減少約 70%。經瑞婷諾-STI 治療組顯示類似之結果，再次證實類視黃醇效果不因添加 STI 而被抑制，反而附加了像發紅減少（如實施例 12 所示者）之利益。

表 M

治療	**小囊直徑（微米+/-STD）**	**%減少（相對於控制組）**
控制組	94.7+/-6.9	-
瑞婷諾	34.6+/-1.6	63.4
Renova®+大豆	29.4+/-0.6	68.9

【圖式簡單說明】

無

五、中文發明摘要：

本發明係有關治療及改善因光損害或內在老化所引起之皮膚狀況，包括痤瘡、酒糟鼻及皺紋，之方法及組成物。尤其，本發明係有關包含某些天然萃取物及天然或合成類視黃醇之組成物。

六、英文發明摘要：

The invention relates to methods and compositions for treating and ameliorating skin conditions including acne, rosacea and wrinkling caused by photodamage or intrinsic aging. More particularly, this invention relates to compositions containing certain natural extracts and natural or synthetic retinoids.

十、申請專利範圍：

1. 一種治療痤瘡之方法，包含局部投與一有效量之組成物至因之而需要治療之哺乳動物上，該組成物包含(a)一種選自由合成類視黃醇(retinoids)、天然類視黃醇、視黃醇所成組群之化合物及(b)一種具有胰蛋白酶抑制活性之無變性之植物萃取物。
2. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中該類視黃醇係選自由合成類視黃醇、視黃酸、視黃酸之酯類及視黃醇所成組群中。
3. 根據申請專利範圍第 2 項之方法，其中該類視黃醇化合物為視黃酸。
4. 根據申請專利範圍第 2 項之方法，其中該類視黃醇化合物為視黃醇。
5. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中該無變性之植物萃取物係選自由植物科之豆科、茄科、禾本科、葫蘆科及其之一種混合物所成組群中。
6. 根據申請專利範圍第 5 項之方法，其中植物科為豆科。
7. 根據申請專利範圍第 6 項之方法，其中該豆科植物係選自由：無變性大豆萃取物、無變性青豆萃取物、無變性黑豆萃取物及其之混合物所成組群中。
8. 根據申請專利範圍第 7 項之方法，其中該萃取物係選自由：無變性大豆萃取物、無變性青豆萃取物、無變性黑豆萃取物及其之混合物之部分所成組群中。

9. 根據申請專利範圍第 8 項之方法，其中該萃取物係選自由：無變性大豆乳、無變性青豆乳、無變性黑豆乳、無變性大豆萃取物、無變性青豆萃取物、無變性黑豆萃取物、無變性大豆糊、無變性青豆糊及無變性黑豆糊及其之混合物所成組群中。

10. 一種治療痤瘡之方法，包含局部投與一有效量之組成物至因之而需要治療之哺乳動物上，該組成物包含(a)一種選自由合成類視黃醇、天然類視黃醇、視黃醇所成組群之化合物及(b)一種無變性之具有胰蛋白酶抑制活性之大豆萃取物。

11. 一種治療痤瘡之組成物，包含一種痤瘡治療有效量之局部組成物，其包含(a)一種選自由合成類視黃醇、天然類視黃醇、視黃醇所成組群之化合物及(b)一種無變性之具有胰蛋白酶抑制活性之大豆萃取物。

12. 根據申請專利範圍第 11 項之組成物，其中該類視黃醇係選自由合成類視黃醇、視黃酸、視黃酸之酯類及視黃醇所成組群中。

13. 根據申請專利範圍第 12 項之組成物，其中該類視黃醇化合物為視黃酸。

14. 根據申請專利範圍第 12 項之組成物，其中該類視黃醇化合物為視黃醇。

15. 根據申請專利範圍第 11 項之組成物，其中該無變性之植物萃取物係選自由植物科之豆科、茄科、禾本科、葫蘆科及其之一種混合物所成組群中。

16. 根據申請專利範圍第 15 項之組成物，其中該植物科為豆科。

17. 根據申請專利範圍第 16 項之組成物，其中該豆科植物係選自由：無變性大豆萃取物、無變性青豆萃取物、無變性黑豆萃取物及其之混合物所成組群中。

18. 根據申請專利範圍第 17 項之組成物，其中該化合物係選自由：無變性大豆萃取物、無變性青豆萃取物、無變性黑豆萃取物及其之混合物之部分所成組群中。

19. 根據申請專利範圍第 18 項之組成物，其中該化合物係選自由：無變性大豆乳、無變性青豆乳、無變性黑豆乳、無變性大豆萃取物、無變性青豆萃取物、無變性黑豆萃取物、無變性大豆糊、無變性青豆糊及無變性黑豆糊及其之混合物所成組群中。

20. 一種治療痤瘡之組成物，包含一種痤瘡治療有效量之局部組成物，其包含視黃酸和具有胰蛋白酶抑制或包曼-伯克(Bowman Birk)抑制活性之無變性大豆萃取物。

21. 一種治療皺紋之方法，包含局部投與一治療皺紋有效量之組成物至因之而需要治療之哺乳動物上，該組成物包含一種合成或天然類視黃醇或一種視黃醇及一種具有胰蛋白酶抑制活性之無變性之植物萃取物。

22. 根據申請專利範圍第 21 項之方法，其中該類視黃醇係選自由合成類視黃醇、視黃酸、視黃酸之酯類及視黃醇所成組群中。

23. 根據申請專利範圍第 22 項之方法，其中該類視黃醇化合物為視黃酸。

24. 根據申請專利範圍第 22 項之方法，其中該類視黃醇化合物為視黃醇。

25. 根據申請專利範圍第 21 項之方法，其中該無變性之植物萃取物係選自由植物科之豆科、茄科、禾本科、葫蘆科及其之一種混合物所成組群中。

26. 根據申請專利範圍第 25 項之方法，其中該植物科為豆科。

27. 根據申請專利範圍第 26 項之方法，其中該豆科植物係選自由：無變性大豆萃取物、無變性青豆萃取物、無變性黑豆萃取物及其之混合物所成組群中。

28. 根據申請專利範圍第 27 項之方法，其中該化合物係選自由：無變性大豆萃取物、無變性青豆萃取物、無變性黑豆萃取物及其之混合物之部分所成組群中。

29. 根據申請專利範圍第 28 項之方法，其中該化合物係選自由：無變性大豆乳、無變性青豆乳、無變性黑豆乳、無變性大豆萃取物、無變性青豆萃取物、無變性黑豆萃取物、無變性大豆糊、無變性青豆糊及無變性黑豆糊及其之混合物所成組群中。

30. 一種治療皺紋之方法，包含局部投與一有效量之組成物至因之而需要治療之哺乳動物上，該組成物包含一種選自由合成類視黃醇、天然類視黃醇、視黃醇所成組群之化合物及(b)一種具有胰蛋白酶抑制活性之無

變性之植物萃取物。

31.一種治療皺紋之組成物，包含一種治療皺紋有效量之局部組成物，其包含(a)一種選自由合成類視黃醇、天然類視黃醇、視黃醇所成組群之化合物及(b)一種具有胰蛋白酶抑制活性之無變性之植物萃取物。

32. 根據申請專利範圍第 31 項之組成物，其中該類視黃醇係選自由合成類視黃醇、視黃酸、視黃酸之酯及視黃醇所成組群中。

33. 根據申請專利範圍第 32 項之組成物，其中該類視黃醇化合物為視黃酸。

34. 根據申請專利範圍第 32 項之組成物，其中該類視黃醇化合物為視黃醇。

35. 根據申請專利範圍第 31 項之組成物，其中該無變性之植物萃取物係選自由植物科之豆科、茄科、禾本科、葫蘆科及其之一種混合物所成組群中。

36. 根據申請專利範圍第 35 項之組成物，其中植物科為豆科。

37. 根據申請專利範圍第 36 項之組成物，其中該豆科植物係選自由：無變性大豆萃取物、無變性青豆萃取物、無變性黑豆萃取物及其之混合物所成組群中。

38. 根據申請專利範圍第 37 項之組成物，其中該化合物係選自由：無變性大豆萃取物、無變性青豆萃取物、無變性黑豆萃取物及其之混合物之部分所成組群中。

39. 根據申請專利範圍第 38 項之組成物，其中該化合物

係選自由：無變性大豆乳、無變性青豆乳、無變性黑豆乳、無變性大豆萃取物、無變性青豆萃取物、無變性黑豆萃取物、無變性大豆糊、無變性青豆糊及無變性黑豆糊及其之混合物所成組群中。

40.一種治療皺紋之組成物，包含一種治療皺紋有效量之局部組成物，其包含視黃酸及具有胰蛋白酶抑制活性之無變性大豆萃取物。

41. 一種降低類視黃醇引發之發紅之方法，包含局部投與一有效量之組成物至因之而需要治療之哺乳動物上，該組成物包含(a)一種選自由合成類視黃醇、天然類視黃醇、視黃醇所成組群之化合物及(b)一種具有胰蛋白酶抑制活性之無變性之植物萃取物。

42. 根據申請專利範圍第 41 項之方法，其中該類視黃醇係選自由合成類視黃醇、視黃酸、視黃酸之酯及視黃醇所成組群中。

43. 根據申請專利範圍第 42 項之方法，其中該類視黃醇化合物為視黃酸。

44. 根據申請專利範圍第 42 項之方法，其中該類視黃醇化合物為視黃醇。

45. 根據申請專利範圍第 41 項之方法，其中該無變性之植物萃取物係選自由植物科之豆科、茄科、禾本科、葫蘆科及其之一種混合物所成組群中。

46. 根據申請專利範圍第 45 項之方法，其中植物科為豆科。

47. 根據申請專利範圍第 46 項之方法，其中該豆科植物係選自由：無變性大豆萃取物、無變性青豆萃取物、無變性黑豆萃取物及其之混合物所成組群中。

48. 根據申請專利範圍第 47 項之方法，其中該化合物係選自由：無變性大豆萃取物、無變性青豆萃取物、無變性黑豆萃取物及其之混合物之部分所成組群中。

49. 根據申請專利範圍第 48 項之方法，其中該化合物係選自由：無變性大豆乳、無變性青豆乳、無變性黑豆乳、無變性大豆萃取物、無變性青豆萃取物、無變性黑豆萃取物、無變性大豆糊、無變性青豆糊及無變性黑豆糊及其之混合物所成組群中。

50. 一種降低類視黃醇引發之發紅之方法，包含局部投與一有效量之組成物至因之而需要治療之哺乳動物上，該組成物包含(a)視黃酸及(b)一種具有胰蛋白酶抑制活性之無變性大豆萃取物。

51. 一種降低類視黃醇引發之發紅之組成物，包含降低發紅有效量之局部組成物，其包含(a)一種選自由合成類視黃醇、天然類視黃醇、視黃醇所成組群之化合物及(b)一種具有胰蛋白酶抑制活性之無變性之植物萃取物。

52. 根據申請專利範圍第 51 項之組成物，其中該類視黃醇係選自由合成類視黃醇、視黃酸、視黃酸之酯及視黃醇所成組群中。

53. 根據申請專利範圍第 52 項之組成物，其中該類視黃

醇化合物為視黃酸。

54. 根據申請專利範圍第 52 項之組成物，其中該類視黃醇化合物為視黃醇。

55. 根據申請專利範圍第 51 項之組成物，其中該無變性之植物萃取物係選自由植物科之豆科、茄科、禾本科、葫蘆科及其之一種混合物所成組群中。

56. 根據申請專利範圍第 55 項之組成物，其中植物科為豆科。

57. 根據申請專利範圍第 56 項之組成物，其中該豆科植物係選自由：無變性大豆萃取物、無變性青豆萃取物、無變性黑豆萃取物及其之混合物所成組群中。

58. 根據申請專利範圍第 57 項之組成物，其中該化合物係選自由：無變性大豆萃取物、無變性青豆萃取物、無變性黑豆萃取物及其之混合物之部分所成組群中。

59. 根據申請專利範圍第 58 項之組成物，其中該化合物係選自由：無變性大豆乳、無變性青豆乳、無變性黑豆乳、無變性大豆萃取物、無變性青豆萃取物、無變性黑豆萃取物、無變性大豆糊、無變性青豆糊及無變性黑豆糊及其之混合物所成組群中。

60. 一種降低類視黃醇引發之發紅之組成物，包含降低發紅有效量之局部組成物，其包含視黃酸及具有大豆胰蛋白酶抑制活性之無變性大豆萃取物。

61. 一種治療酒糟鼻之方法，包含局部投與一治療酒糟鼻有效量之組成物至因之而需要治療之哺乳動物上，該

組成物包含一種合成或天然之類視黃醇或一種視黃酸及一種具有胰蛋白酶抑制活性之無變性之植物萃取物。

62. 一種治療酒糟鼻之組成物，包含一種治療酒糟鼻有效量之局部組成物，其包含(a)一種選自由合成類視黃醇、天然類視黃醇、視黃醇所成組全之化合物及(b)一種具有胰蛋白酶抑制活性之無變性之植物萃取物。

七、指定代表圖：

（一）本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

（二）本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無