

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510064657.5

[51] Int. Cl.

A61K 8/97 (2006.01)
A61K 36/074 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/16 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 11 月 1 日

[11] 公开号 CN 1853612A

[22] 申请日 2005.4.19

[21] 申请号 200510064657.5

[71] 申请人 盈康科技控股国际有限公司

地址 香港九龙

[72] 发明人 钟志强 唐筱勤

[74] 专利代理机构 北京科龙寰宇知识产权代理有限
责任公司
代理人 孙皓晨

权利要求书 3 页 说明书 13 页

[54] 发明名称

包含从灵芝中提取的油性物质的用于皮肤的外部制剂及其使用方法

[57] 摘要

本发明提供了一种用于皮肤的外部制剂，该外部制剂包含从灵芝的破壁孢子中提取的作为主要成分的油性物质。该孢子优选进行萌芽激活处理。该油性物质优选通过超临界流体-二氧化碳(SCF-CO₂)法进行提取。通过SCF-CO₂制得的油性物质是透明且无味的。它们已显示出对光滑皮肤、减少皱纹、抗衰老、减轻炎症、减少色素沉着和减缓刺激有效果。该外部制剂可为化妆品或治疗组合物。

- 1、用于皮肤的外部制剂，其特征在于：该制剂包含：
从灵芝的破壁孢子中提取的油性物质，其中所述外部制剂被敷用到人类的所述外部皮肤上。
- 2、根据权利要求 1 的外部制剂，其特征在于：所述灵芝的破壁孢子被萌芽激活。
- 3、根据权利要求 1 的外部制剂，其特征在于：该外部制剂进一步包含载体。
- 4、根据权利要求 1 的外部制剂，其特征在于：所述的油性物质是透明且无味的。
- 5、根据权利要求 1 的外部制剂，其特征在于：所述透明且无味的油性物质是通过温度设置为约 32°C-45°C 的超临界流体二氧化碳（SCF-CO₂）提取法，从所述的破壁灵芝孢子中提取出的。
- 6、根据权利要求 1 的外部制剂，其特征在于：所述破壁的灵芝孢子被萌芽激活。
- 7、根据权利要求 1 的外部制剂，其特征在于：所述油性物质使所述人的所述外部皮肤变得光滑。
- 8、根据权利要求 1 的外部制剂，其特征在于：所述油性物质减少了所述人的所述外部皮肤的皱纹。
- 9、根据权利要求 1 的外部制剂，其特征在于：所述油性物质延缓了所述人的所述皮肤的老化。
- 10、根据权利要求 1 的外部制剂，其特征在于：所述油性物质减少了所述人的所述皮肤的色素沉着。
- 11、根据权利要求 1 的外部制剂，其特征在于：所述油性物质减轻了所述人的所述外部皮肤的炎症。

12、根据权利要求 11 的外部制剂，其特征在于：所述炎症是由皮肤损伤引起的。

13、根据权利要求 1 的外部制剂，其特征在于：所述油性物质减少了所述人的皮肤刺激。

14、根据权利要求 13 的外部制剂，其特征在于：所述皮肤刺激是由带状疱疹感染引起的。

15、根据权利要求 13 的外部制剂，其特征在于：所述皮肤刺激是由牛皮癣引起的。

16、根据权利要求 1 的外部制剂，其特征在于：进一步包含同时口服摄入的所述油性物质。

17、根据权利要求 2 的外部制剂，其特征在于：进一步包含同时口服摄入的所述萌芽-激活的破壁灵芝孢子。

18、根据权利要求 17 的外部制剂，其特征在于：使所述的灵芝孢子在水中包含约 5%的灵芝菌体、5%的冬虫夏草菌体、5%的麦芽膏和 5%的椰子汁的浸泡液中进行萌芽。

19、根据权利要求 18 的外部制剂，其特征在于：所述灵芝孢子和所述浸泡液的比例为约 1 : 2 （重量:体积）。

20、根据权利要求 18 的外部制剂，其特征在于：所述灵芝孢子在约 25 °C 的温度下，在所述浸泡液中萌芽约 8 小时。

21、根据权利要求 20 的外部制剂，其特征在于：所述萌芽的灵芝孢子在约 25 °C 下，在约 80% 相对湿度的培养箱中激活约 12 小时。

22、根据权利要求 1 的外部制剂，其特征在于：所述外部制剂为皮肤化妆品。

23、根据权利要求 1 的外部制剂，其特征在于：所述外部制剂为对皮肤具有治疗效果的局部制剂。

24、使皮肤光滑的方法，其特征在于：包括：

将权利要求 1 的所述油性物质敷用在所述人的需要光滑的所述皮肤上。

25、减少皮肤皱纹的方法，其特征在于：包括：

将权利要求 1 的所述油性物质敷用在所述人的需要减少皱纹的所述皮肤上。

26、延缓皮肤老化的方法，其特征在于：包括：

将权利要求 1 的所述油性物质敷用到所述人的所述老化-延缓皮肤上。

27、减少皮肤色素沉着的方法，其特征在于：包括：

将权利要求 1 的所述油性物质敷用在所述人的具有色素的所述皮肤上。

28、减轻皮肤炎症的方法，其特征在于：包括：

将权利要求 1 的所述油性物质敷用在所述人的所述发炎的皮肤上。

29、减轻皮肤刺激的方法，其特征在于：包括：

将权利要求 1 的所述油性物质敷用到所述人的所述受刺激的皮肤上。

包含从灵芝中提取的油性物质的用于皮肤的外部制剂及其使用方法

发明领域

本发明涉及一种用于皮肤的外部制剂及其使用方法。该外部制剂包含从灵芝的破壁孢子中提取的油性物质（“灵芝孢子类脂”）。灵芝孢子优选经过萌芽激活。优选通过超临界流体-CO₂法来提取灵芝孢子类脂。该灵芝孢子类脂是透明且无味的，并具有使皮肤光滑、减少皱纹、抗衰老、减轻炎症、使色素沉着变白和减缓皮肤刺激的效果。该外部制剂优选为化妆品或局部制剂。

发明背景

皮肤对诸如温度或湿度变化、紫外线和/或污染物的周围环境有保护功能。过多的物理或化学刺激和压力或者营养缺乏都可降低皮肤的正常功能，引起皮肤老化和/或皮肤损伤。

可设计诸如化妆品或局部制剂的用于皮肤的外部制剂，以保持皮肤的美丽和健康状态。市场上有多种化妆品和/或局部制剂，它们中的大部分呈洗液、乳膏、去污剂、分散体溶液或油膏的形式。这些皮肤制剂通常包含对皮肤有或没有任何皮肤学效果的成分。例如，为了保持皮肤处于光滑、湿润的状态，在化妆品或局部制剂中通常使用甘油、山梨糖醇、丙二醇、多糖等保湿剂。这些成分都不具有任何皮肤学效果。

同样地，为了减轻或变白皮肤上的斑点和雀斑（通常是由于异常黑色素沉积在皮肤上而形成），局部敷用包含曲酸、维生素 C/抗坏血酸、谷胱甘肽或半胱氨酸的油膏、乳膏或洗液是有用的。为了漂白红斑性皮肤病变色（*dyschromium perstans*），使用已知为黑色素产生抑制剂的对苯二酚及其衍

生物也是公知的。然而，这些成分中的大部分在抑制黑色素形成方面表现出了皮肤学效果。

此外，在用于皮肤的外部制剂中使用维生素 A、大豆提取物和/或海藻提取物，以提供抗老化效果、改善皱纹、修复由于紫外线照射而造成的皮肤损伤，它们对皮肤显示出了美容效果和皮肤学效果。

然而，这些化合物的缺点是它们中的大部分是天然合成的，且只起到较窄的功能，这不但可在皮肤上引起过敏反应，而且对诸如炎症、创伤和/或皮肤刺激等皮肤疾病没有效果。因此，寻找一种既不引起皮肤的过敏反应，而且又具有多种功能的成分，在皮肤学和美容领域具有很大价值。

灵芝 (*Ganoderma lucidum* Leyss ex Fr.Karst) 是一种多孔真菌。它属于担子菌纲，多孔菌科和灵芝属。在中国的民间传说中，灵芝被认为是灵丹妙药，这大概是由于灵芝在治疗多种疾病中的特定功效所致。灵芝的一些已知的医学或治疗效果包括治疗慢性支气管炎、慢性病毒性肝炎、冠心病、粒性白细胞减少症、慢性克山病、神经衰弱症、进行性肌营养不良、萎缩性肌强直和特定的神经学疾病(见例如，刘等，中华医学杂志，92:496-500 (1979))。还报道了灵芝用作抗 HIV 药剂(见例如，El-Mekkawy 等，Phytochemistry, 49:1651-1657 (1998); Min 等，Chem. Pharm. Bull, 46:1607-1612 (1998))，或具有抗肿瘤、心血管、抗病毒、抗菌、抗寄生虫和免疫调节活性(见，例如 Wasser 等，Critical Review in Immunology, 19:65-96 (1999))。

在灵芝中已发现与灵芝的医学或治疗效果有关的两种主要类型化合物。它们是多糖化合物和萜类化合物。多糖化合物基本上是水溶性的。萜类化合物为油性物质且通常不溶于水。

从灵芝中分离出的多糖化合物包括杂 β -葡萄糖和它们的蛋白质络合物(例如木糖葡萄糖和包含 β -葡萄糖的酸性糖醛酸、食用纤维、植物凝血素)。已报道，在灵芝中发现的多糖具有抗肿瘤和免疫调节效果(见 Wasser 等，*supra*)。

灵芝萜类化合物包含羊毛甾烷骨架。基于它们的碳原子数和氧化态，可将其分成几类（Komoda 等，*Chem. Pharm. Bull.*, 33:4829-4835 (1985)）。这些灵芝萜类化合物包括羊毛甾烯-型三萜类化合物（例如，灵芝酸 A、B、C₁、C₂、D₁、D₂、E₁、E₂、F、G、H、I、J、K₁、K₂、L、Ma、Mb、Mc、Md、Mf、Mg、Mi、Mj、Mk、Mn、N、O、P、Q、S、T、U、V、W、X、Y 和 Z），7-邻甲基-灵芝酸 O，三脱乙酰基灵芝酸 T，灵芝酸 A、B、C、D、E、F、G、H、I，灵赤酸（ganolucidic acid）A、B、C、D 和 E，赤芝酸（lucidenic acid）A、B、C、D₁、D₂、E₁、E₂、F、G、H、I、J、K、L、M，灵芝型 1（A、B、F）和型 2（C、D、E、F、G、H 和 I），灵芝 A 和 B，环氧灵芝醇 A、B、C，赤芝酮（lucidone）A、B、C，呋喃灵芝酸和其他萜类组分。已报道，灵芝萜类化合物（例如，灵芝酸（ganoderic acid）R、T、U-Z）在活体外能抑制肝癌细胞的生长（见 Toth 等，*Tetrahedron Lett.*, 24:1081-1084 (1983)）。灵芝萜类化合物以下简称为“灵芝孢子类脂”，以反映该化合物的非水溶性、油性特征。

已经报道了破裂灵芝孢子的孢子外壁的方法。例如，日本专利 JP52041208 公开了使用机械力破裂灵芝孢子的提取方法。中国专利 CN1134306 教导了通过在水中浸泡，随后通过微波加热来破裂灵芝孢子的孢壁的方法。中国专利 CN1165032 教导了通过用诸如溶菌酶、蜗牛酶、纤维素酶或半纤维素酶的溶壁酶来降解孢子，然后在 20-50℃ 下超声破碎细胞壁来破裂灵芝孢子的细胞壁的方法。最近，本发明的发明人公开了一种在破裂孢壁之前，对灵芝孢子进行萌芽激活的方法。见 US6,316,002 和 6,468,542，其内容在此引做参考。萌芽-激活过程协调了灵芝孢子内生物物质的生长和最大产出的诱导。萌芽-激活的破壁灵芝孢子对多种疾病已显示出治疗效果。

灵芝孢子中的生物物质尤其包含活化基因和促进剂、活化酶、甾醇、细胞活素、干扰素、内酯 A、灵芝酸 A、三萜烯、多糖、维生素、过氧化物双变位酶（SOD）、糖蛋白等。这些生物物质已显示出极好的医学效果，尤其

是能刺激和调节神经系统和免疫系统。这些生物物质对肝癌和 HBV 感染也显示出治疗效果。此外，当将灵芝孢子施加于动物时，孢壁未破裂的孢子具有 23.2% 的抗肿瘤率，这大大低于破壁孢子 86.1% 的抗肿瘤率。

已报道了从灵芝中离析或分离油性物质（例如，萜类化合物）的方法，大多数包括使用有机溶剂。例如，Min 等，Chem. Pharm. Bull., *supra*，公开了使用 CHCl_3 -灵芝孢子的甲醇提取物可溶组分的柱色谱法分离羊毛甾烷型三萜烯。Lin 等，J. Chromatography, 410:195-200 (1987)，公开了通过灵芝甲醇提取物的高效液相色谱法从灵芝中分离氧化三萜系化合物。由于提取操作复杂和油性物质的产率低，这些方法都不能令人满意。

最近，本发明的发明人在 US6,440,420 中公开了从破壁的灵芝孢子中提取油性物质的方法，其内容在此引做参考。该方法包括（1）通过机械手段破裂萌芽-激活的灵芝孢子的孢壁；和（2）通过超临界流体二氧化碳（SCF- CO_2 ）提取法从破壁的萌芽-激活灵芝孢子中提取灵芝孢子类脂。该方法从灵芝中高产率得到了灵芝孢子类脂（即，按从灵芝中释放出的全部生物物质计，灵芝孢子类脂的产率为约 37% 重量）。通过该方法提取的灵芝孢子类脂是透明且无味的。

在以下部分将要描述的本发明中，提供了一种包含灵芝孢子类脂的用于皮肤的外部制剂，该灵芝孢子类脂是用 SCF- CO_2 法从破壁的灵芝孢子中提取的。灵芝孢子类脂在光滑皮肤、减少皱纹、抗衰老、减轻炎症、使色素沉着变白和减缓皮肤刺激方面显示出了多种功能，由此使其成为用于化妆品和皮肤学领域理想成分。

发明内容

本发明提供了一种用于皮肤的外部制剂，该制剂优选为对皮肤具有皮肤学效果的化妆品或局部制剂。该外部制剂包含从灵芝孢子中提取的油性物质（以下称为“灵芝孢子类脂”）。灵芝孢子优选为破壁的，最合适为萌芽-激活的破壁灵芝孢子。优选通过机械手段或酶解作用来破裂灵芝孢子的孢壁。

用于皮肤的外部制剂可进一步包含载体。

在外部制剂中使用的灵芝孢子类脂是透明且无味的。该灵芝孢子类脂是通过超临界流体-二氧化碳（SCF-CO₂）提取法从破壁或萌芽-激活的破壁的灵芝孢子中提取的。在 SCF-CO₂ 提取中使用的优选温度为约 32°C-45°C。更高温度将产生更深色和较弱透明的灵芝孢子类脂。

灵芝孢子类脂在光滑皮肤、减少皱纹、抗衰老（即，修复损伤皮肤，使皮肤显得更年轻并更富弹性）、减少皮肤的色素沉着（即，变白或脱白色斑和雀斑），尤其是在面部皮肤（包括眼睑部位）显示出了美容和皮肤学效果。

而且，灵芝孢子类脂在减轻皮肤炎症（例如，由于损伤引起的皮肤肿胀）或减缓皮肤刺激（例如，由于带状疱疹感染或牛皮癣引起的瘙痒或疼痛）方面具有皮肤学效果。

如果个体在局部使用灵芝孢子类脂的同时，每日口服摄入灵芝孢子类脂胶囊，则灵芝孢子类脂对皮肤的美容和皮肤学效果将更为明显。灵芝孢子类脂的每日有效剂量为 1-2 个胶囊/天（每个胶囊包含 150 mg 的灵芝孢子类脂）。

如果伴随着口服摄入萌芽-激活的破壁灵芝孢子，则灵芝孢子类脂对皮肤外观的效果将得到协同改善。优选使灵芝孢子在水中包含 5% 的灵芝菌体、5% 的冬虫夏草菌体、5% 的麦芽膏和 5% 的椰子汁的浸泡溶液中进行萌芽而得到萌芽-激活的破壁灵芝孢子。用于萌芽的优选浸泡条件是在约 25°C 下浸泡约 8 小时。然后在约 25°C 和约 80% 的相对湿度下，将萌芽的灵芝孢子放到培养箱中激活约 12 小时。

萌芽-激活的破壁灵芝孢子推荐剂量是 2-4 个胶囊/天（每个胶囊 300 mg）。优选的萌芽-激活的破壁灵芝孢子具有约 95%-100% 的破壁率。

本发明还提供了使皮肤光滑、减少皮肤皱纹、抗皮肤衰老、减少皮肤上色素沉着、减轻皮肤炎症和减缓皮肤刺激的方法，是在需要该治疗的人类的皮肤部位敷用包含灵芝孢子类脂的外部制剂。

发明详述

灵芝孢子是在成熟灵芝的 *pelius* 释放出的尺寸为 $6\sim 7\ \mu\text{m} \times 10\sim 12\ \mu\text{m}$ 的微小雾状褐色椭圆形孢子。这些孢子包含灵芝的全部遗传物质和生物物质。然而，野生灵芝孢子难以收集，这尤其是由于在不宜的环境条件下它们的短释放期和低发芽率。因此，虽然众所周知灵芝孢子比灵芝的子实体更有药学价值，但由于灵芝孢子收集困难，对灵芝的绝大部分研究仍注重于使用灵芝的子实体。

灵芝孢子中的产生灵芝治疗效果的生物物质储藏在灵芝的双层孢壁中。然而，这些孢子外壁具有极度坚硬和弹性的致密结构。因此，使用传统提取方法难以破裂灵芝孢子的孢壁层并释放出其中的生物物质。

本发明提供了一种用于皮肤的外部制剂，该外部制剂包含从破壁灵芝孢子中提取出的油性物质（“灵芝孢子类脂”）。

可通过如下步骤来制备破壁灵芝孢子：

1. 灵芝孢子的收集：在合适的释放时间内，从原木上培育的灵芝中收集成熟和饱满的灵芝孢子。在原木上培育灵芝是有利的，因为这样产生的孢子更新鲜、更有营养，且孢壁的穿透/破裂率更高。

2. 孢壁的穿透/破裂：收集了灵芝孢子后，通过机械方法将孢子破碎。用来破碎孢子的机械方法的实例包括微粉化、辊-压榨或剪切/研磨、微液流-冲击粉碎、超高速气流冲击粉碎、超高压微液流粉碎、超低温碾碎等。

在破裂孢壁之前，可任选地使用诸如甲壳酶和纤维素酶的酶来软化孢壁的细胞壁。可通过约 3,000-30,000 rpm 的离心或使用具有约 10,000 分子量截流的超滤器来从反应混合物中分离出酶处理过的孢子。

在破裂孢壁之前，优选如下激活步骤之后的萌芽步骤来处理灵芝孢子：

a) . 灵芝孢子萌芽的诱发：将选择的孢子浸泡在营养液中，该营养液可为蒸馏水、食盐水、用灵芝的子实体或灵芝的菌体浸渍的溶液。在营养液中浸泡孢子的目的是使孢子的萌芽能够进行并加快。营养液的实例包括

0.5~25%重量的灵芝子实体或菌体的浸渍溶液、0.1~0.5%重量的生物素溶液等。营养液约为灵芝孢子重量的0.01~5倍。浸泡时间为约10分钟~8小时。温度为约16~43℃。

为了在大规模制备中萌芽最大化，优选将灵芝孢子浸泡在包含5%的灵芝菌体、5%的冬虫夏草菌体、5%的麦芽膏和5%的椰子汁的浸泡液（水中）中。灵芝孢子和浸泡液的比例优选为约1:2（重量:体积）。浸泡液中还优选包括5%的动物清蛋白。浸泡时间在25℃的温度下为约8小时。

b) . 萌芽灵芝孢子的激活：为了激活萌芽的灵芝孢子，从营养液中移出浸泡的孢子，并使过剩溶液滴出。然后，将浸泡后的孢子放置在保持恒温恒湿的通风良好的培养箱中。培养箱中的相对湿度维持在约60-98%。培养箱的温度维持在约16-48℃。

为了达到最大的激活比率，优选将萌芽的灵芝孢子在约25℃、约80%相对湿度的培养箱中放置约12小时。

然后，通过如下的SCF-CO₂法从破壁的灵芝孢子中提取灵芝孢子类脂：

用SCF-CO₂提取灵芝孢子类脂：在SCF-CO₂提取装置上从破壁孢子中提取灵芝孢子类脂，该装置包括CO₂源、压缩机、热交换器、压力调节器和高压釜。或者，包含提取器（即，高压釜）和分离器的任何常规超临界流体提取设备也应适用于该提取。将破壁孢子放于高压釜中，以进行操作。二氧化碳流经压缩机和热交换器，得到了高于超临界温度和压力的温度和压力，然后二氧化碳流经在高压釜中的孢子。然后从高压釜中移除SCF，减压以蒸发二氧化碳。在本发明中使用的超临界压力为约5~60 MPa。超临界温度为约32~85℃。优选地，超临界温度为约32~45℃，产生透明且无味的提取物。在较高温度下制得的灵芝孢子类脂的颜色比较深，且透明性较弱。CO₂的流通体积比为约5~80 kg/h。提取时间为约0.5~6小时。

任选在开始SCF-CO₂提取期间向孢子中加入溶剂。溶剂的实例包括水和/或85~100%的乙醇。溶剂对孢子的比例为约2~200%（体积/重量）。当

向孢子中加入溶剂时，可通过约 3,000~30,000 rpm 的离心操作从剩余孢子中分离出灵芝孢子类脂。

本发明提供了一种用于皮肤的外部制剂，该制剂可为化妆品或对皮肤具有治疗效果的局部制剂。该外部制剂包含灵芝孢子类脂和任选的载体。优选的载体非限定性地包括油、维生素和醇等。

油的实例包括液体油脂，例如鳄梨油、山茶油、海龟油、昆士兰果油、玉米油、貂油、橄榄油、菜籽油、羊毛油、芝麻油、pearshic 油、麦胚芽油、茶梅 (sasanqua) 油、蓖麻油、亚麻子油、红花油、棉籽油、月见草油、紫苏子油、大豆油、花生油、茶籽油、榧子油、米糠油、中国泡桐油、日本泡桐油、霍霍巴油、胚芽油、三甘油、三碘苯腈辛酸酯、甘油、三异棕榈酸酯等；固体油脂，例如可可脂、椰子油、马脂、氢化椰子油、棕榈油、牛脂、公羊脂、硬化牛脂、棕榈坚果油、猪油脂、牛骨脂、日本蜡橄榄油、硬化油、牛腿脂、日本蜡、氢化蓖麻油等；蜡，例如蜂蜡、小烛树蜡、棉蜡、巴西棕榈蜡、月桂蜡、虫蜡、鲸蜡、褐煤蜡、糠蜡、羊毛蜡、爪哇木棉蜡、羊毛脂醋酸盐、液体羊毛蜡、甘蔗蜡、羊毛脂脂肪酸异丙基、月桂酸己酯、还原羊毛脂、霍霍巴蜡、硬化羊毛脂、虫胶蜡、POE 羊毛脂醇醚、POE 羊毛脂醇乙酸酯、羊毛脂脂肪酸聚乙二醇、POE 氢化羊毛脂醇醚等；烃，例如液体石蜡、地蜡、角鲨烯、异十八烷、石蜡、白地蜡、角鲨烷、凡士林、微晶蜡等；和合成酯，例如十四烷酸异丙酯、碘苯腈辛酸十六烷基酯、十四酸辛基十二烷基酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸丁酯、月桂酸己酯、十四酸十四烷基酯、油酸癸酯、二甲基碘苯腈辛酸己基癸酯、乳酸十六烷基酯、羊毛脂醋酸盐、硬脂酸异十六烷基酯、12-羟基硬脂酸胆甾烯基酯、二-2-乙基己酸乙二醇酯、脂肪酸二季戊四醇酯、单异硬脂酸 N-烷基二醇酯、二羊脂酸新戊基二醇酯、苹果酸二异硬脂醇酯、二-2-庚基十一烷甘油酯、三-2-乙基己酸三羟甲基丙烷酯、三异硬脂酸三羟甲基丙烷酯、四-2-乙基己酸季戊四醇酯、三-2-乙基己酸甘油酯、三异硬脂酸三羟甲基丙烷酯、2-乙基己酸十六烷基酯、棕榈酸 2-乙基

己基酯、三十四酸甘油酯、棕榈酸 2-庚基十一烷基酯、己二酸二异丙基酯、N-月桂酰-L-谷氨酸 2-辛基十二烷基酯、己二酸二-2-庚基十一烷基酯、月桂酸乙酯、癸二酸二-2-乙基己基酯、十四酸 2-己基癸基酯、棕榈酸 2-己基癸基酯、己二酸 2-己基癸基酯、癸二酸二异丙基酯、琥珀酸 2-乙基己基酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、乙酸戊酯、柠檬酸三乙酯等。有时也可以包括诸如 2-辛基十二醇等的极性油。

除了上述的油性成分外，在外部制剂中也可并入少量的硅油，例如直链聚硅氧烷、二甲基聚硅氧烷、甲基苯基聚硅氧烷、甲基氢聚硅氧烷等。

维生素的实例非限定性地包括维生素 A 及其衍生物、维生素 D 及其衍生物、维生素 E 及其衍生物、维生素 K 及其衍生物等。

任选地，可加入甾醇、天然或合成香料等。

化妆品或局部制剂非限制地包括洗液、擦剂、凝胶、微胶、乳膏、油膏或软膏。对本领域技术人员来说，制造外部制剂的化妆品和/或局部制剂是熟知的。此外，除了灵芝孢子类脂外，可用于化妆品或局部制剂的其他典型成分通常是传统使用并被本领域技术人员所认知的那些成分。

例如，可加入洗液或擦剂的灵芝孢子类脂中的合适成分包括那些适合于皮肤的成分，例如能促进皮肤上的溶液干燥和冷却的乙醇或丙酮。也可包括诸如甘油的保湿剂或者诸如蓖麻油或花生油的油剂。

为了制备乳膏、油膏或软膏，借助于合适的机械手段，灵芝孢子类脂通常与油脂或非油脂基料发生混合。基料可包括烃。烃的实例非限定性地包括硬、软或液体石蜡，甘油，蜂蜡、金属皂，胶浆，天然来源油（例如杏仁油、玉米油、落花生油、蓖麻油或橄榄油），羊毛脂或其衍生物，脂肪酸（例如硬脂酸或油酸），或它们的组合物。化妆品或局部制剂也可包含表面活性剂，例如阳离子、阴离子或非离子表面活性剂。表面活性剂的实例非限定性地包括山梨糖醇酯或其聚氧乙烯衍生物（例如聚氧乙烯脂肪酸酯）和其羧基聚氧乙烯衍生物（例如聚羧乙烯）。也可包括诸如天然树胶的悬浮剂、诸如二氧

化硅 (silicaceous) 硅石的无机材料和诸如羊毛脂的其他成分。对油膏来说, 也可使用聚乙二醇 540、聚乙二醇 3350 和丙二醇与灵芝孢子类脂相混合。

为了制备凝胶或乳胶 (emugel), 化妆品或局部制剂可包括通常用于凝胶制剂的任何凝胶形成剂。凝胶形成剂的实例是纤维素衍生物, 例如甲基纤维素、羟乙基纤维素和羧甲基纤维素; 乙烯基聚合物, 例如聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯烷酮; 羧基聚亚甲基衍生物, 例如聚羧乙烯。可用于本发明的其他胶凝剂是果胶和树胶 (例如阿拉伯树胶和黄芪胶、藻朊酸纤维、角叉藻胶、琼脂和明胶)。优选的胶凝剂是聚羧乙烯。而且, 凝胶或乳胶制剂可包含通常用于该制剂的助剂, 例如防腐剂、抗氧化剂、稳定剂、着色剂和芳香剂。

用于皮肤组合物的外部制剂可进一步包含其他成分, 例如着色剂、芳香剂等。本文使用的化妆可接受的合适载体和附加成分可在均由 The Cosmetic, Toiletry & Fragrance Association, Inc. 出版的 CTFA 化妆品成分辞典 (第 3 版, 1982) 和 CTFA 化妆品成分手册 (第 2 版, 1992) 中找到, 在此将其全部内容引作参考。

化妆品或局部制剂中的灵芝孢子类脂的量变化很大, 取决于外部制剂的目标用途, 该量为 0.1%重量-100%重量。

本发明的用于皮肤的外部制剂可敷用到任何体表上, 即, 可敷用到躯体的任何皮肤部位, 包括头发所覆盖的皮肤。优选地, 用于皮肤的外部制剂可敷用到使用者希望美容性改善皮肤状态的面部部位, 即, 用来改善皮肤外观 (例如, 使皮肤更光滑、颜色更浅、更有弹性、较少起皱和/或更少斑痕)。需处理部位的皮肤状态可为老化、受压、变色、色素沉着、受刺激、起皱、损伤、受伤、发炎、皮肤异常和/或罹患常见皮肤病。皮肤病的实例非限定性地包括带状疱疹和牛皮癣。需处理的皮肤部位也可为正常的 (例如, 无以上所列的状态)。

本发明的用于皮肤的外部制剂长期使用安全。外部制剂的有效量和敷用频率取决于外部制剂的目标用途、皮肤状态的严重程度和需处理皮肤部位的

面积。使用者可基于他/她的自身状态来调整使用量。通常地，对于正常皮肤（最轻程度的皮肤状态），使用者敷用的外部制剂量可少于用于色素沉着/变色的皮肤部位的外部制剂量、少于用于诸如皮肤创伤、带状疱疹和牛皮癣的损伤或患病的皮肤部位（最严重皮肤状态）的外部制剂量。

本发明的用于皮肤的外部制剂可与口服摄入的灵芝孢子类脂胶囊（每个胶囊包含 150 mg 的灵芝孢子类脂）和/或萌芽-激活的孢壁-破裂灵芝孢子同时使用，两者均由香港九龙的 Enhan Technology Holdings International Co., Ltd.以“ENHANVOL[®]”的商标生产和销售。

下面实施例是示例性的，并非限定本发明的范围。可以作出一些例如可被技术人员想到的合理改变，这些改变并不脱离本发明的范围。

具体实施方式

下面的情形研究是基于直接敷用通过 SCF-CO₂ 法从灵芝的萌芽-激活的破壁孢子中提取出的灵芝孢子类脂。灵芝孢子类脂包含在软胶囊（每个胶囊包含 150 mg 的灵芝孢子类脂）中，并由香港九龙的 Enhan Technology Holdings International Co., Ltd.以 ENHANVOL[®]（G SPORE LIPID）的商标生产和销售。该公司也以 ENHANVOL[®]的商标生产和销售萌芽-激活的破壁灵芝孢子（每个胶囊包含 300 mg 的孢子）。

情形 1：一名 45 岁的男性患者在 2003 年罹患带状疱疹发病，从左侧头皮到脖颈上面有大泡。患者在泡上直接敷用灵芝孢子类脂，该灵芝孢子类脂使疱疹发作的瞬间疼痛减轻，患者只感觉到痒。灵芝孢子类脂也加快了痊愈。患者在一周之内从疱疹发作中康复，该时间远少于教科书描述的疱疹发作持续的标准时间。患者从 2000 年起口服摄入萌芽-激活的破壁灵芝孢子，且从 2002 年起口服摄入灵芝孢子类脂胶囊。

情形 2：最近，一名 50 岁的女性患者在开门时，门快速弹回而使其意外受伤。她的手立即肿胀并感到剧痛。患者在受伤部位使用灵芝孢子类脂。在一个小时内，疼痛和肿胀消退。次日，肿胀缩小到一半且不再疼痛。在儿

天内，肿胀完全消失。该患者未口服摄入任何萌芽-激活的破壁灵芝孢子或灵芝孢子类脂。

情形 3：一名 35 岁的男性患者最近在前额部位皮肤瘙痒。患者在瘙痒部位使用灵芝孢子类脂。一个小时左右瘙痒消失。该患者未服用任何萌芽-激活的破壁灵芝孢子或灵芝孢子类脂。

情形 4：一名 50 岁的健康女性最近在其面部皮肤敷用灵芝孢子类脂。敷用后两周内，她陈述说面部皮肤变得更为光滑。此外，她脸上的一些皱纹和色斑/雀斑也开始消失。在她皮肤上并没有不利的过敏反应。她持续使用灵芝孢子类脂，直至今日（每周两次）。该情形的个体未服用任何萌芽-激活的破壁灵芝孢子或灵芝孢子类脂。

情形 5：一名 48 岁的男性患者长期罹患牛皮癣。该患者口服摄入灵芝孢子类脂，但感觉瘙痒并未减轻。最近，患者在患病部位直接敷用灵芝孢子类脂，炎症立即得到减轻。他也感受到更少的瘙痒。

情形 6：一名 45 岁的男性患者从 1999 年起口服摄入萌芽-激活的破壁灵芝孢子。从 2001 年起，该患者又开始在其脸上一周三次敷用灵芝孢子类脂。患者注意到他的面部皮肤变得更光滑且脸上的色斑/雀斑和皱纹明显变少。皮肤组织也变得更富弹性和更显年轻。

情形 7：一名 43 岁的女性患者为了减轻便秘，从 1999 年起口服摄入萌芽-激活的破壁灵芝孢子。该患者的脸上遍布褐色斑，可能是由于便秘引起的毒素积累所致。从 2002 年起，她开始一周四次敷用灵芝孢子类脂。最近患者陈述说她脸上的褐色斑几乎完全消失。她的皮肤组织变得更富弹性，脸上的皱纹明显减少。

情形 8：一名 55 岁的女性患者的眼睑下有皮下脂肪瘤。从 2001 年 9 月起，该患者敷用灵芝孢子类脂。在敷用灵芝孢子类脂后，她注意到液体瘤的生长变缓，且液体瘤的尺寸开始减小。此外，她的皮肤组织更富弹性，且她脸上的色斑/雀斑和皱纹明显减少。

情形 9: 一名 51 岁的女性患者为了治疗子宫纤维瘤和卵巢囊肿, 于 1999 年后期开始口服摄入萌芽-激活的破壁灵芝孢子。在 2000 年中期, 超声波检测显示纤维瘤和卵巢囊肿都变小。在 2001 年后期, 她开始每周 3~4 次敷用作为皮肤化妆品的灵芝孢子类脂。患者最近陈述说她脸上的褐色斑明显变少, 且眼睛周围的皱纹大大减少。她的皮肤组织也变得更富弹性且感觉更光滑。

虽然通过实施例和按照优选实施方案对发明进行了描述, 但可以理解, 发明并不局限于所公开的实施方案。相反, 它涵盖了对本领域技术人员来说是显而易见的多种不同改进。因此, 所附权利要求的范围应该与最宽范围的解释是一致的, 以至于包含了所有的这些改进。