

發明專利說明書

公告本

(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： 96117919

※申請日期： 96.5.18

※IPC 分類：C07C A61K 8/37, (2006.01)

8/34, (2006.01)

A61K 19/00, (2006.01)

17/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

甘油酸化合物及二元醇酸化合物

GLYCERYL AND GLYCOL ACID COMPOUNDS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商玫琳凱有限公司

MARY KAY INC.

代表人：(中文/英文)

奈森 P 莫爾

MOORE, NATHAN P.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國德州達拉斯市達拉斯帕克威路16251號郵政信箱第799045號

16251 DALLAS PARKWAY, P.O. BOX 799045, DALLAS, TEXAS

75379-9045, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 安東 亞伯特 梅特林克
MENTLIK, ANTON ALBERT
2. 詹姆士 史瓦茲
SWANZY, JAMES

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 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：

1. 美國；2006年05月19日；60/747,760

2. 美國；2007年05月17日；11/749,869

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 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。

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種組合物，其包含水楊酸甘油酯化合物及/或水楊酸二元醇酯化合物。該等組合物可用於降低自皮膚蒸發之水份量，保護皮膚免受紫外線及治療老化或受損皮膚。

六、英文發明摘要：

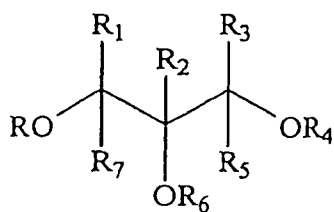
A composition comprising a glyceryl salicylate compound and/or a glycol salicylate compound. The compositions can be used to reduce the amount of moisture evaporated from skin, protect the skin from UV light, and treat aged or damaged skin.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明大體而言係關於可用於諸如化妝皮膚護理組合物之組合物中之化合物。該化合物可包括經由酯鍵與甘油或二元醇分子連接之酸分子。

【先前技術】

由於衰老、長期曝露於不利環境因素或營養不良，皮膚之視覺外觀、物理性質及生理功能可發生被認為在視覺上不合需要的變化。最顯著及明顯之變化包括出現細紋及皺紋、失去彈性、鬆弛增加、失去堅實性、失去色勻度或色調、表面紋理粗糙及斑狀色素沈積。當皮膚老化或經受長期環境損害時所發生之不太明顯但可量測之變化包括細胞及組織活力之總體降低、細胞複製速率降低、皮膚血流減少、水份含量降低、結構及功能中之累積誤差、常見生物化學途徑之正常調控之改變及皮膚重塑及修復其自身之能力的降低。皮膚外觀及功能之許多改變係由皮膚外表皮層中之變化造成的，而其他改變係由下部真皮中之變化造成的。

已使用數種不同方法來治療由衰老、環境因素、化學品或營養不良造成之受損皮膚。此等方法通常可能具有各種缺點，諸如對於皮膚之顯著刺激或皮膚毒性。

【發明內容】

本發明克服此項技術中之不足。在一非限制型態樣中，本發明大體而言係關於可用於諸如化妝組合物及醫藥組合

物之組合物中之化合物。在特定實施例中，化合物可包括經由酯鍵與甘油或二元醇分子連接之酸分子。此等化合物之通用結構及特定結構揭示於本說明書通篇中，且以引用的方式將其併入本部分中。

在特定實施例中，可將化合物併入組合物中。組合物可為化妝組合物或醫藥組合物。組合物可局部塗覆至皮膚上。組合物可包括於化妝媒劑中。化妝媒劑之非限制性實例揭示於本說明書之其他部分中且為熟習此項技術者所已知。化妝媒劑之實例包括乳液(例如水包油及油包水乳液)、乳霜、洗劑、溶液(例如水溶液或水-醇溶液)、無水基質(例如唇膏或粉末)、凝膠及軟膏。在其他非限制性實施例中，本發明之組合物可包括於抗老化、清潔或保濕產品中。亦可調配組合物以用於局部皮膚應用，使用期間一天至少使用1、2、3、4、5、6、7次或7次以上。在本發明之其他態樣中，組合物可為儲存穩定的或顏色穩定的或兩者皆有。

在特定實施例中，本發明之組合物可包括以重量或體積計約0.001%至約20%之甘油/酸或二元醇/酸化合物或其組合。然而，應認識到，組合物中該等化合物之量可視所需結果經修改而低於或處於或高於此範圍(例如，以該組合物之重量或體積計，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、

47、48、49、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98、99%或更大)。因此，甘油/酸或二元醇/酸化合物之量可包括以重量或體積計小於0.001%或大於5%。在其他態樣中，組合物可包括以水楊酸甘油酯或水楊酸二元醇酯或其組合之重量或體積計0.002、0.003、0.004...1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、95、96、97、98、99%或更大或其中可引申出之任何範圍。在其他實施例中，本發明之組合物可進一步包括肉鹼分子。肉鹼分子可經鹽化(例如乙鹽基-1-肉鹼)。在特定態樣中，以總組合物之重量或體積計，組合物中之任何成份與另一成份相比之比率可為約1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1、20:1、21:1、22:1、23:1、24:1、25:1、26:1、27:1、28:1、29:1、30:1、31:1、32:1、33:1、34:1、35:1、36:1、37:1、38:1、39:1、40:1、50:1、60:1、70:1、80:1、90:1、100:1或更大或其中可引申出之任何數值。在其他態樣中，以總組合物之重量或體積計，組合物中之任何成份與另一成份相比之比率可為約1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:11、1:12、1:13、1:14、1:15、1:16、1:17、1:18、1:19、1:20、1:21、1:22、1:23、1:24、1:25、1:26、1:27、1:28、1:29、1:30、1:31、1:32、1:33、1:34、1:35、1:36、1:37、

1:38、1:39、1:40、1:50、1:60、1:70、1:80、1:90、1:100
或更大或其中可引申出之任何數值。

本發明之組合物亦可經改質以具有所需氧自由基吸收能力(ORAC)值。在特定非限制性態樣中，本發明之組合物可經改質以具有每毫克至少約為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、55、60、70、80、90、95、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000、15000、20000、30000、50000、100000或更大或其中可引申出之任何範圍之ORAC值。

在本發明之其他非限制性態樣中，組合物可進一步包括維生素、礦物質、必需脂肪酸、胺基酸(包括必需及非必需胺基酸)、類磺酮及/或蛋白質或其組合。維生素之非限制性實例包括維生素B(例如B1、B2、B6、B12、菸酸、葉酸、生物素及泛酸)、維生素C、維生素D、維生素E(例如生育酚或乙酸生育酚酯)、維生素A(例如棕櫚酸酯、棕櫚酸視黃酯或視黃酸)及維生素K。礦物質之非限制性實例包括鐵、鉀、磷、鎂、錳、硒及鈣。必需脂肪酸之非限制性實例包括Omega 3(次亞麻油酸)、Omega 6(亞麻油酸)及Omega 9(油酸)必需脂肪酸或其組合。胺基酸之非限制性實例包括必需胺基酸(例如離胺酸、白胺酸、異白胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、色胺酸、纈胺酸、組胺酸

或精胺酸)及非必需胺基酸(例如絲胺酸、天冬醯胺酸、麩醯胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、丙胺酸、酪胺酸、半胱胺酸、甘胺酸或脯胺酸)。類磺酮之非限制性實例包括花青素化合物(例如花青基-3-葡萄糖苷及花青基-3-芸香糖苷)。

非限制性態樣中之組合物可具有約6至約9之pH值。在其他態樣中，pH值可為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14。組合物可包括三酸甘油酯。非限制性實例包括短鏈、中鏈及長鏈三酸甘油酯。在特定態樣中，三酸甘油酯為中鏈三酸甘油酯(例如辛酸癸酸三酸甘油酯)。組合物亦可包括防腐劑。防腐劑之非限制性實例包括對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯或對羥基苯甲酸甲酯與對羥基苯甲酸丙酯之混合物。

本發明亦揭示一種治療或預防皮膚病症之方法，其包含局部塗覆包含甘油/酸化合物及/或二元醇/酸化合物之組合物，其中組合物之局部塗覆治療皮膚病症。皮膚病症之非限制性實例包括搔癢症、靜脈曲張、小痣、老人斑、老年性紫癍、角化症、黑斑、斑點病、細紋或皺紋、節結、皮膚曬傷、皮炎(包括(但不限於)脂溢性皮炎、錢幣狀皮炎、接觸性皮炎、異位性皮炎、脫落性皮炎、口周性皮炎及鬱滯性皮炎)、牛皮癬、毛囊炎、紅斑痤瘡、痤瘡、膿皰症、丹毒、紅癍、濕疹及其他發炎性皮膚病症。在特定非限制性態樣中，皮膚病症可因曝露於紫外線下、年齡、輻射、長期日曬、環境污染物、空氣污染、風、寒冷、熱、化學品、疾病病理學、吸煙或缺乏營養而引起。皮膚可為面部

皮膚或非面部皮膚(例如臂部、腿部、手、胸部、背部、足等)。該方法可進一步包含鑑別需要皮膚治療之個人。個人可為男性或女性。個人之年齡可為至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95歲或更大年齡或其中可引申出之任何範圍。

本發明之組合物亦可用於使皮膚脫落之方法中。此方法允許使用者脫落死亡之皮膚細胞且亦促進皮膚之自然脫落過程。此過程之優勢在於其展現及曝露"較年輕"、較新鮮之皮膚。脫落過程清除毛孔，保持皮膚清潔且幫助減少痤瘡發生。

本發明之方法亦可包括局部塗覆一有效量以：提高皮膚角質層周轉率；降低皮膚粗糙度；提高纖維母細胞中之膠原蛋白合成；增強細胞抗氧化物防禦機制(例如外部添加抗氧化物可支持細胞抗氧化物、補充細胞抗氧化物或防止細胞抗氧化物損失，細胞抗氧化物諸如為皮膚細胞(例如，角質細胞、黑素細胞、蘭格罕氏細胞(langerhans cell)等)中之過氧化氫酶及麩胱甘肽，此將降低或防止對於皮膚、細胞、蛋白質及脂質之氧化損害)；抑制黑素細胞中之黑色素產生；降低或防止對皮膚之氧化損害(包括降低皮膚中脂質過氧化物及/或蛋白質氧化之量)；增強橋粒退化，從而導致角質細胞脫落增加；增加細胞激素、玻璃醛酸、細胞增殖、膠原蛋白產生及表皮增殖；使角質細胞內聚正常；增強細胞間區域中之脂質合成；以皮脂腺中之皮

脂為目標；及活化纖維母細胞。

本發明之組合物亦可單獨或與其他組合物(例如皮膚護理組合物)一起用於療法中。舉例而言，本發明之組合物可以預定間隔及/或量於早晨及/或晚間應用。或者，本發明之組合物可於早晨應用且在晚間可應用第二皮膚護理組合物，且反之亦然。

本發明亦揭示將甘油/酸化合物及二元醇/酸化合物用作增濕劑、成膜劑、UV吸收劑及/或皮膚處理劑之方法。舉例而言，化合物可維持及/或提高皮膚之水合作用(諸如水含量)。化合物亦可潤滑皮膚。化合物可在皮膚外表面上形成薄膜或障壁，其可降低或防止水自皮膚蒸發。在特定態樣中，薄膜可具有使得皮膚摸起來柔軟或光滑之觸覺性質。化合物亦可用作UV吸收劑且可用於方法中以增加組合物(諸如防曬組合物)之UV吸收特徵。化合物可用於方法中以提高防曬組合物之SPF。在特定態樣中，化合物可用於提高現有防曬產品及/或該等產品中所用之防曬劑之效率。或者，化合物可用作獨立型防曬劑。在特定實施例中，化合物可用於方法中以降低或防止化妝組合物免於由紫外線誘發之化學或物理性破壞。本發明之化合物及/或組合物可繞射或吸收廣泛範圍之UV輻射。舉例而言，化合物及/或組合物可吸收或繞射UVA(大約315至400 nm)、UVB(大約280至315 nm)及/或UVC(大約10至280 nm)光。在特定態樣中，化合物及/或組合物可吸收或繞射約1至約400 nm範圍內或其中之任何整數或範圍(例如2、10、20、

30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、399)之紫外線。

本發明亦涵蓋包括本發明之組合物之套組。在特定實施例中，組合物係包含於容器中。容器可為瓶子、分配器或包裝。容器可分配預定量之組合物。在特定態樣中，以噴霧或薄霧、團塊(dollop)或液體形式分配組合物。容器可於其表面上包括標記。標記可為字詞、縮寫、圖片或符號。

本發明亦涵蓋包含本發明之組合物之產品。在非限制性態樣中，產品可為化妝品。化妝品可為描述於本說明書之其他部分中之彼等化妝品或熟習此項技術者已知之彼等化妝品。產品之非限制性實例包括增濕劑、乳霜、洗劑、柔膚水、粉底、晚霜、唇膏、洗面乳、化妝水、防曬劑、面膜或抗老化產品。

期望本說明書中所討論之任何實施例可就本發明之任何方法或組合物而言得以實施，且反之亦然。此外，本發明之組合物可用以實現本發明之方法。

術語"烷基"包括直鏈烷基、支鏈烷基、環烷基(脂環族)、烷基經雜原子取代之環烷基及環烷基經雜原子取代之烷基。

術語"烷氧基"包括具有結構-OR之基團，其中R為烷基。烷氧基之非限制性實例包括-OCH₃、-OCH₂CH₃、

-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCH(CH₂)₂等。

術語"羥烷基"包括具有至少一個羥基之烷基。

術語"約"或"大約"係定義為接近如一般技術者所理解，且在一非限制性實施例中該等術語係定義為處於10%內、5%內、1%內及/或0.5%內。

當用於申請專利範圍及/或本說明書中時，術語"抑制"或"減少"或此等術語之任何變化形式包括任何可量測之降低或完全抑制以獲得所需結果。

當術語"有效"用於本說明書及/或申請專利範圍中時，該術語意謂足以獲得所需的、期望的或希望的結果。

當與術語"包含"結合用於申請專利範圍及/或本說明書中時，詞語"一"之使用可意謂"一個"，但亦與"一或多個"、"至少一個"及"一個或一個以上"之意義相一致。

雖然本揭示案支持係指唯一選擇項及"及/或"之定義，但除非明確表明係指唯一選擇項或選擇項互相排斥，否則申請專利範圍中術語"或"之使用係用以意謂"及/或"。如本說明書及申請專利範圍中所用之詞語"包含"、"具有"、"包括"或"含有"為包涵性或開放性且不排除額外之未經陳述之要素或方法步驟。

本發明之其他目的、特徵及優勢將自以下實施方式變得顯而易見。然而，應瞭解儘管實施方式及實例表明本發明之特定實施例，但其僅以說明之方式給出。另外，預期在本發明之精神及範疇內之變化及修改將由熟習此項技術者根據實施方式而瞭解。

【實施方式】

在當今重視形象的社會，人們不斷尋找可保護或改良其皮膚視覺外觀之產品。通常，老化皮膚、不均勻膚色或由諸如紫外線、長期日曬、環境污染物、化學品、疾病病理學或吸煙之環境因素所損害之皮膚與無吸引力之皮膚相關聯。本發明之化合物可用於所有類型之化妝組合物/調配物中以用於治療、保持或預防老化或受損皮膚之出現。

舉例而言，本發明之化合物在應用於皮膚之組合物中可具有廣泛用途。非限制性實例包括使用化合物作為保濕劑、成膜劑、UV吸收劑及皮膚處理劑。作為保濕劑，化合物可幫助維持及/或提高皮膚之水合作用，藉此使得皮膚更軟且更柔韌。化合物亦可充當皮膚潤滑劑以治療、降低或防止皮膚脫落及皮膚乾燥。

作為成膜劑，化合物可用於在皮膚外表面上形成薄膜或障壁。此舉藉由降低或防止水份自皮膚蒸發可有利於皮膚。另外，薄膜可具有使得皮膚摸起來柔軟且光滑之觸覺性質。

作為UV吸收劑，化合物可用於防止化妝組合物免於由紫外線誘發之化學或物理性破壞。化合物亦可用作防曬組合物中之防曬劑。化合物亦可提高已包括防曬劑之防曬組合物之防曬係數(SPF)。

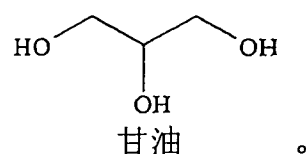
作為皮膚處理劑，化合物可用作局部皮膚護理組合物中之活性成份。可以本發明化合物治療之皮膚病症之非限制性實例揭示於本說明書通篇中。

下文進一步非限制性地詳細描述本發明之此等態樣及其他態樣。

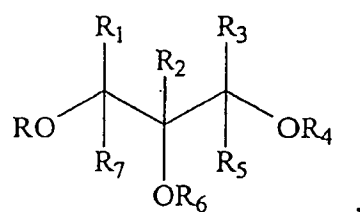
A. 甘油/酸化合物及二元醇/酸化合物

1. 甘油/酸化合物

本發明之甘油/酸化合物可衍生自具有以下結構之甘油分子：

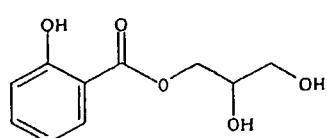


甘油/酸化合物之酸部分可經由甘油分子之OH基團與酸分子之COOH基團之酯鍵連接。在非限制態樣中，甘油/酸化合物可具有以下通用化學結構：

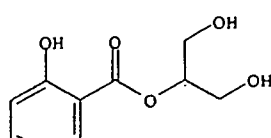


其中R、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅及R₆可各自獨立地為H、酸分子、羥基、鹵素、側氧基(例如醚)、烷氧基、矽烷氧基、鹽基、芳基、乙鹽基、羰基、氰基、雜環基、鹽胺基、胺羰基、胺基、-NH-烷基、-N(烷基)₂、-NH-(經取代之烷基)、-N-(經取代之烷基)₂、-NH-芳基、-N(芳基)₂、疊氮基、三烷基矽烷氧基、鹽氧基、鹽胺基、雙鹽胺基、酯、NO、NO₂或磺酸基(例如，硫醚、硫酯、硫羰基、磺鹽胺基、磺鹽基等)。在特定態樣中，酸分子係選自由水楊酸、肉桂酸及苯甲酸及其衍生物及經取代酸組成之群。

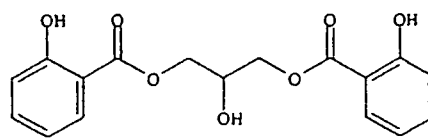
可用於本發明上下文中之酸之其他非限制性實例描述於 International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook，第十版，2004中，其以引用的方式併入本文。在特定態樣中， R 、 R_4 及 R_6 中之至少一者為酸， R 及 R_4 為酸， R 及 R_6 為酸， R_4 及 R_6 為酸，或 R 、 R_4 及 R_6 均為酸。下文說明本發明之特定甘油/酸化合物之非限制性實例：



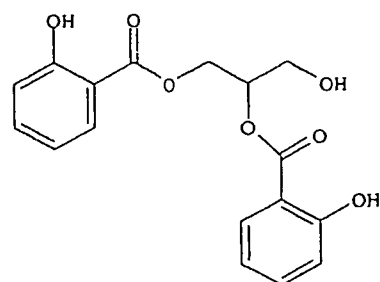
單水楊酸甘油酯



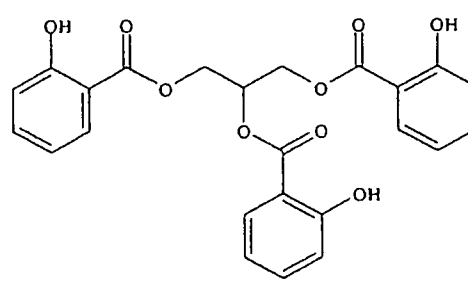
單水楊酸甘油酯



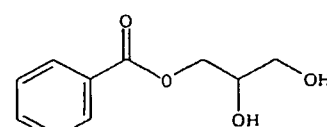
二水楊酸甘油酯



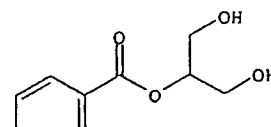
二水楊酸甘油酯



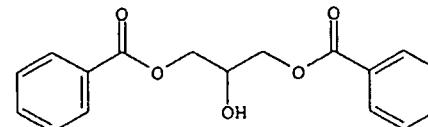
三水楊酸甘油酯



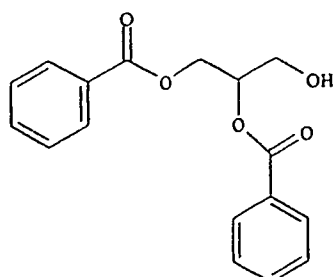
單苯甲酸甘油酯



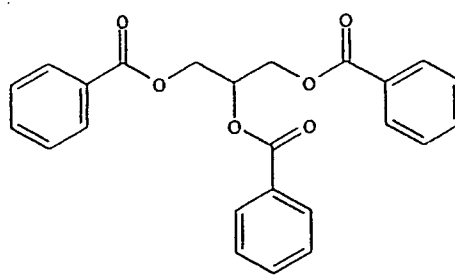
單苯甲酸甘油酯



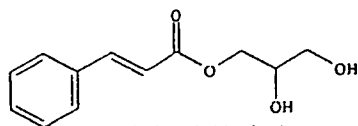
二苯甲酸甘油酯



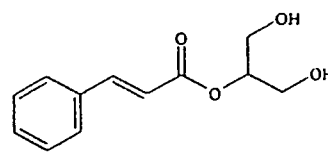
二苯甲酸甘油酯



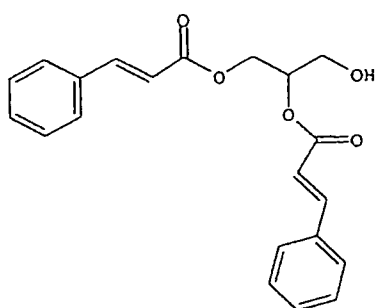
三苯甲酸甘油酯



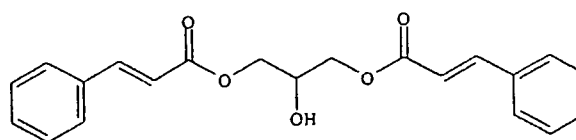
單肉桂酸甘油酯



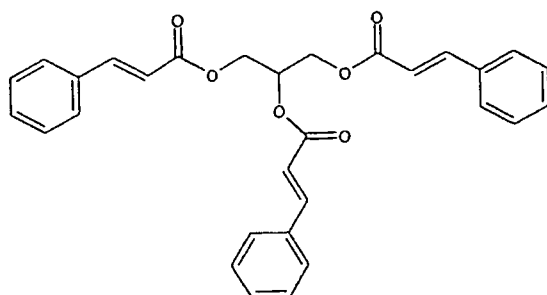
單肉桂酸甘油酯



二肉桂酸甘油酯



二肉桂酸甘油酯



三肉桂酸甘油酯

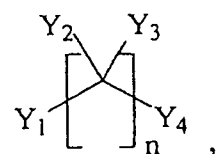
可藉由使用習知化學合成技術(例如參見 Organic Chemistry, 第五版)製備甘油/酸化合物及其衍生物及改質形式。

2. 二元醇/酸化合物

本發明之二元醇/酸化合物可衍生自二元醇分子。二元醇為二羥醇之通用類。可用於本發明上下文中之二元醇之非限制性實例包括：乙二醇(例如 1,2-乙二醇(單乙二醇)、

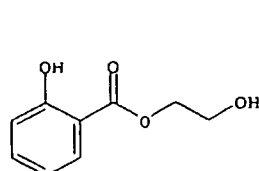
(2-羥基乙氧基)乙-2-醇(二乙二醇)；聚乙二醇(PEG)；丙二醇(例如1,2-丙二醇、1,3-丙二醇等)；及丁二醇(例如1,2-丁二醇、1,3-丁二醇、1,4-丁二醇等)。可用於本發明上下文中之二元醇之其他非限制性實例描述於International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook，第十版，2004中，其以引用的方式併入本文。在特定態樣中，所使用之二元醇可具有與甘油類似之物理及化學特徵。

二元醇/酸化合物之酸部分可經由二元醇分子之OH基團與酸分子之COOH基團之酯鍵連接。在非限制性態樣中，二元醇/酸化合物可具有以下通用化學結構：

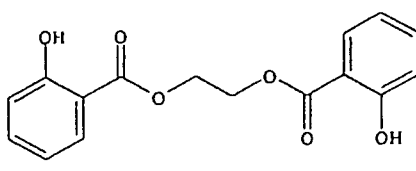


其中n可為2、3、4、5、6、7、8、9、10或更大或其中任何範圍。在特定態樣中，n為2至4之整數。Y₁、Y₂、Y₃及Y₄可各自獨立地為OY₅、H、經由酯鍵連接之酸分子、羥基、鹵素、側氧基(例如醚)、烷氧基、矽烷氧基、鹽基、芳基、乙鹽基、羰基、氰基、雜環基、鹽胺基、胺羰基、胺基、-NH-烷基、-N(烷基)₂、-NH-(經取代之烷基)、-N-(經取代之烷基)₂、-NH-芳基、-N(芳基)₂、疊氮基、三烷基矽烷氧基、鹽氧基、鹽胺基、雙鹽胺基、酯、NO、NO₂或磺酸基(例如，硫醚、硫酯、硫羰基、磺鹽胺基、磺鹽基等)。在特定態樣中，酸分子係選自由水楊酸、肉桂酸及苯甲酸及其衍生物及經取代酸組成之群。可用於本發明

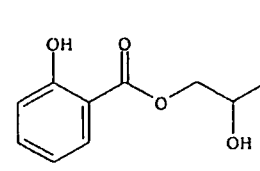
上下文中之酸之其他非限制性實例描述於 International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook，第十版，2004 中，其以引用的方式併入本文。Y₅ 可為 Y₁、Y₂、Y₃ 及 Y₄ 所指定之基團中之任一者。在特定態樣中，Y₅ 為酸基。在其他實施例中，Y₁、Y₂、Y₃ 及 Y₄ 中之至少兩者為羥基。下文說明本發明之某些特定二元醇/酸化合物之非限制性實例：



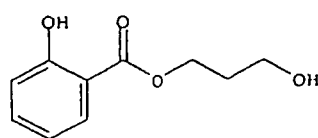
單水楊酸乙二醇酯



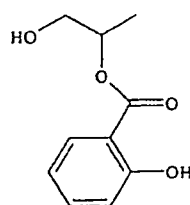
二水楊酸乙二醇酯



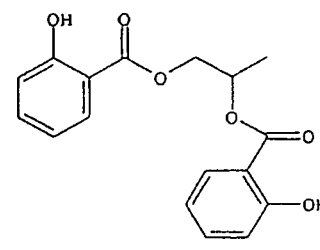
單水楊酸丙二醇酯



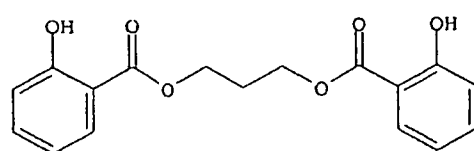
單水楊酸丙二醇酯



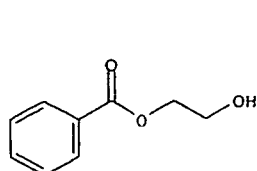
單水楊酸丙二醇酯



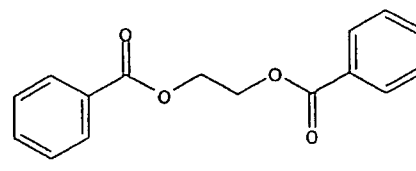
二水楊酸丙二醇酯



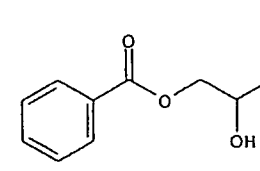
二水楊酸丙二醇酯



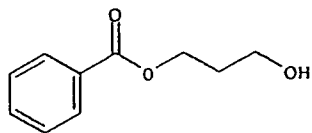
單苯甲酸乙二醇酯



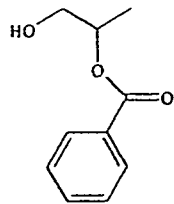
二苯甲酸乙二醇酯



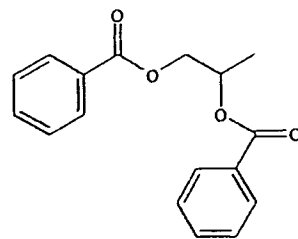
單苯甲酸丙二醇酯



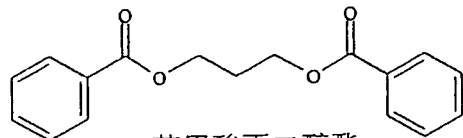
單苯甲酸丙二醇酯



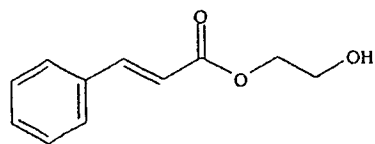
單苯甲酸丙二醇酯



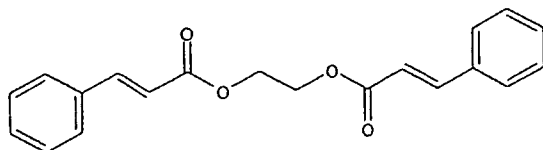
二苯甲酸丙二醇酯



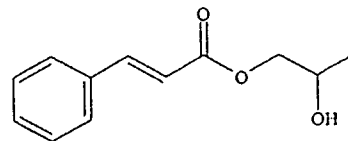
二苯甲酸丙二醇酯



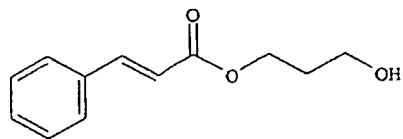
單肉桂酸乙二醇酯



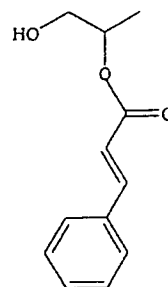
二肉桂酸乙二醇酯



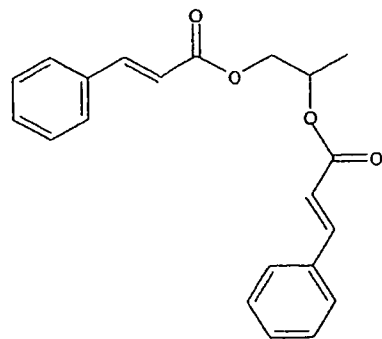
單肉桂酸丙二醇酯



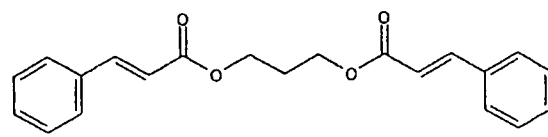
單肉桂酸丙二醇酯



單肉桂酸丙二醇酯



二肉桂酸丙二醇酯



二肉桂酸丙二醇酯

可藉由使用習知化學合成技術(例如參見 Organic Chemistry, 第五版)製備二元醇/酸化合物及其衍生物及改質形式。

3. 甘油/二元醇/酸化合物之改質形式及衍生物

期望本說明書通篇中所揭示之甘油/酸化合物及二元醇/酸化合物之改質形式或衍生物適用於本發明之方法及組合物。可以熟習此項技術者已知之任何方法製備衍生物及改質形式且可對該等衍生物及經改質化合物之性質就其所需性質進行檢定。

在特定態樣中，"衍生物"係指經化學改質之甘油/酸及二元醇/酸化合物，其仍保留化學改質前化合物之所需效應。該等衍生物可在化合物之甘油、二元醇及/或酸部分上加成、移除或取代一或多個化學部分。可對化合物之此等部分進行之改質的非限制性實例包括加成或移除烷基、羧基、羰基、羥基、硝基、胺基、醃胺基、偶氮基、硫酸酯基、磺酸酯基、亞磺醃基、硫氫基、磺醃基、亞砒基、磷酸酯基、膦酸基、磷醃基及/或鹵基。其他改質可包括加成或去除原子框架之一或多個原子，例如，乙基經丙基取代或苯基經較大或較小芳族基取代。在環狀或雙環結構中，諸如N、S或O之雜原子可經取代至結構中以替代碳原子。

B. 組合物

本發明之化合物可併入所有類型之組合物(例如化妝及醫藥組合物)中。一般技術者將瞭解，組合物可包括任何

數量之甘油/酸化合物、二元醇/酸化合物及/或額外成份或其衍生物之組合。對於給定組合物而言，甘油/酸化合物、二元醇/酸化合物及/或額外成份或其衍生物之濃度可有所變化。此變化通常可視最終組合物之所需特徵而定。舉例而言，在非限制性實施例中，最終形式之組合物可包括(例如)至少約0.0001%、0.0002%、0.0003%、0.0004%、0.0005%、0.0006%、0.0007%、0.0008%、0.0009%、0.0010%、0.0011%、0.0012%、0.0013%、0.0014%、0.0015%、0.0016%、0.0017%、0.0018%、0.0019%、0.0020%、0.0021%、0.0022%、0.0023%、0.0024%、0.0025%、0.0026%、0.0027%、0.0028%、0.0029%、0.0030%、0.0031%、0.0032%、0.0033%、0.0034%、0.0035%、0.0036%、0.0037%、0.0038%、0.0039%、0.0040%、0.0041%、0.0042%、0.0043%、0.0044%、0.0045%、0.0046%、0.0047%、0.0048%、0.0049%、0.0050%、0.0051%、0.0052%、0.0053%、0.0054%、0.0055%、0.0056%、0.0057%、0.0058%、0.0059%、0.0060%、0.0061%、0.0062%、0.0063%、0.0064%、0.0065%、0.0066%、0.0067%、0.0068%、0.0069%、0.0070%、0.0071%、0.0072%、0.0073%、0.0074%、0.0075%、0.0076%、0.0077%、0.0078%、0.0079%、0.0080%、0.0081%、0.0082%、0.0083%、0.0084%、0.0085%、0.0086%、0.0087%、0.0088%、0.0089%、0.0090%、0.0091%、0.0092%、0.0093%、0.0094%、

0.0095% 、 0.0096% 、 0.0097% 、 0.0098% 、 0.0099% 、
 0.0100% 、 0.0200% 、 0.0250% 、 0.0275% 、 0.0300% 、
 0.0325% 、 0.0350% 、 0.0375% 、 0.0400% 、 0.0425% 、
 0.0450% 、 0.0475% 、 0.0500% 、 0.0525% 、 0.0550% 、
 0.0575% 、 0.0600% 、 0.0625% 、 0.0650% 、 0.0675% 、
 0.0700% 、 0.0725% 、 0.0750% 、 0.0775% 、 0.0800% 、
 0.0825% 、 0.0850% 、 0.0875% 、 0.0900% 、 0.0925% 、
 0.0950% 、 0.0975% 、 0.1000% 、 0.1250% 、 0.1500% 、
 0.1750% 、 0.2000% 、 0.2250% 、 0.2500% 、 0.2750% 、
 0.3000% 、 0.3250% 、 0.3500% 、 0.3750% 、 0.4000% 、
 0.4250% 、 0.4500% 、 0.4750% 、 0.5000% 、 0.5250% 、
 0.0550% 、 0.5750% 、 0.6000% 、 0.6250% 、 0.6500% 、
 0.6750% 、 0.7000% 、 0.7250% 、 0.7500% 、 0.7750% 、
 0.8000% 、 0.8250% 、 0.8500% 、 0.8750% 、 0.9000% 、
 0.9250% 、 0.9500% 、 0.9750% 、 1.0% 、 1.1% 、 1.2% 、
 1.3% 、 1.4% 、 1.5% 、 1.6% 、 1.7% 、 1.8% 、 1.9% 、 2.0% 、
 2.1% 、 2.2% 、 2.3% 、 2.4% 、 2.5% 、 2.6% 、 2.7% 、 2.8% 、
 2.9% 、 3.0% 、 3.1% 、 3.2% 、 3.3% 、 3.4% 、 3.5% 、 3.6% 、
 3.7% 、 3.8% 、 3.9% 、 4.0% 、 4.1% 、 4.2% 、 4.3% 、 4.4% 、
 4.5% 、 4.6% 、 4.7% 、 4.8% 、 4.9% 、 5.0% 、 5.1% 、 5.2% 、
 5.3% 、 5.4% 、 5.5% 、 5.6% 、 5.7% 、 5.8% 、 5.9% 、 6.0% 、
 6.1% 、 6.2% 、 6.3% 、 6.4% 、 6.5% 、 6.6% 、 6.7% 、 6.8% 、
 6.9% 、 7.0% 、 7.1% 、 7.2% 、 7.3% 、 7.4% 、 7.5% 、 7.6% 、
 7.7% 、 7.8% 、 7.9% 、 8.0% 、 8.1% 、 8.2% 、 8.3% 、 8.4% 、

8.5%、8.6%、8.7%、8.8%、8.9%、9.0%、9.1%、9.2%、9.3%、9.4%、9.5%、9.6%、9.7%、9.8%、9.9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或99%或其中任何可引申出之範圍的甘油/酸化合物、二元醇/酸化合物及/或額外成份或其衍生物中之至少一者。在特定非限制性態樣中，百分比可以總組合物之重量或體積計。一般技術者將瞭解，濃度可視甘油/酸化合物、二元醇/酸化合物及額外成份或其衍生物之添加、取代及/或減去而變化。

C. 額外成份

除本說明書通篇中所揭示之甘油/酸化合物及/或二元醇/酸化合物之外，本發明之組合物亦可包括諸如化妝品成份及醫藥活性成份之額外成份。此等額外成份之非限制性實例描述於以下子部分中。

1. 化妝品成份

CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook (2004)描述可用於本發明上下文中之多種非限制性化妝品成份。此等成份類別之實例包括：芳香劑(人造及天然)、染料及顏色成份(例如，藍色1(Blue 1)、藍色1色澱(Blue 1 Lake)、紅色40(Red 40)、二氧化鈦、D&C藍色4號(D&C blue no. 4)、D&C綠色5號(D&C green no. 5)、D&C橘黃色4號(D&C orange no. 4)、D&C紅色17號(D&C

red no. 17)、D&C紅色33號(D&C red no. 33)、D&C紫色2號(D&C violet no. 2)、D&C黃色10號(D&C yellow no. 10)及D&C黃色11號(D&C yellow no. 11))、吸附劑、潤滑劑、溶劑、增濕劑(例如包括潤膚劑、保濕劑、成膜劑、阻塞劑及影響皮膚之自然增濕機制之藥劑)、撥水劑、UV吸收劑(諸如對氨基苯甲酸("PABA")及對應PABA衍生物、二氧化鈦、氧化鋅等之物理及化學吸收劑)、精油、維生素(例如A、B、C、D、E及K)、微量金屬(例如鋅、鈣及硒)、抗刺激劑(例如類固醇及非類固醇消炎劑)、植物提取物(例如蘆薈、洋甘菊、黃瓜提取物、銀杏、金縷及迷迭香)、抗菌劑、抗氧化劑(例如BHT及生育酚)、螯合劑(例如EDTA二鈉及EDTA四鈉)、防腐劑(例如對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯)、pH值調節劑(例如氫氧化鈉及檸檬酸)、吸收劑(例如辛烯基琥珀酸澱粉鋁、高嶺土、玉米澱粉、燕麥澱粉、環糊精、滑石粉及沸石)、皮膚漂白劑及增亮劑(例如氫醌及菸鹼鹽胺乳酸鹽)、保濕劑(例如山梨糖醇、尿素及甘露醇)、去角質劑(exfoliant)、防水劑(例如硬脂酸氫氧化鎂/鋁)、皮膚調節劑(例如蘆薈提取物、尿囊素、沒藥醇(bisabolol)、神經鹽胺、二甲聚矽氧烷、玻糖醛酸及甘草酸鉀)。一些此等成份之非限制性實例提供於以下子部分中。

a. 防腐劑

可用於本發明上下文中之防腐劑之非限制性實例包括四級銨防腐劑(諸如聚四級銨鹽-1(polyquaternium-1)及鹵化

苯甲煙銨(benzalkonium halide)(例如氯化苯甲煙銨("BAC")及溴化苯甲煙銨))、對羥基苯甲酸酯(例如對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯)、苯氧乙醇、苜醇、氯丁醇、酚、山梨酸、硫柳汞或其組合。

b. 增濕劑

在 International Cosmetic Ingredient Dictionary，第十版，2004中可找到可與本發明之組合物一起使用之增濕劑的非限制性實例。實例包括胺基酸、硫酸軟骨素、雙甘油、赤藻糖醇、果糖、葡萄糖、1,2,6-己三醇、蜂蜜、玻璃糖醛酸、氫化蜂蜜、氫化澱粉水解產物、肌醇、乳糖醇、麥芽糖醇、麥芽糖、甘露醇、天然增濕因子、吡咯啉酮羧酸鹽、吡咯啉酮羧酸鉀、葡萄糖醛酸鈉、吡咯啉酮羧酸鈉、山梨糖醇、蔗糖、海藻糖、尿素及木糖醇。

c. 潤膚劑

潤膚劑之非限制性實例包括(但不限於)植物油、礦物油、聚矽氧油、合成及天然蠟、凡士林、羊毛脂、硬脂酸氫氧化鋁鎂(其亦可用作撥水劑)及脂肪酸酯。植物油之非限制性實例包括紅花油、玉米油、向日葵籽油及橄欖油。

d. 抗氧化劑

抗氧化劑之非限制性實例包括(但不限於)乙醯基半胱胺酸、抗壞血酸、抗壞血酸多肽、二棕櫚酸抗壞血酯、果膠酸抗壞血酸甲基矽烷醇酯、棕櫚酸抗壞血酯、硬脂酸抗壞血酯、BHA、BHT、第三丁基氫醌、半胱胺酸、半胱胺酸鹽酸鹽、二戊基氫醌、二第三丁基氫醌、硫代二丙酸二鯨

蠟酯、二油基生育酚基甲基矽烷醇、硫酸抗壞血酯二鈉、硫代二丙酸二硬脂基酯、硫代二丙酸二(十三烷酯)、沒食子酸十二烷酯、異抗壞血酸、抗壞血酸酯、阿魏酸乙酯、阿魏酸(ferulic acid)、沒食子酸酯、氫醌、硫代乙醇酸異辛酯、麴酸(kojic acid)、抗壞血酸鎂、磷酸抗壞血酯鎂、抗壞血酸甲基矽烷醇酯、天然植物性抗氧化劑(諸如綠茶或葡萄籽提取物)、去甲二氫愈創木酸、沒食子酸辛酯、苯基硫代乙醇酸、磷酸抗壞血酸生育酚鉀、亞硫酸鉀、沒食子酸丙酯、醌、迷迭香酸、抗壞血酸鈉、亞硫酸氫鈉、異抗壞血酸鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉、超氧化歧化酶、硫代乙醇酸鈉、山梨糖醇縮糠醛、硫代二乙二醇、硫代二乙二醇醞胺、硫代二乙醇酸、硫代乙醇酸、硫代乳酸、硫代水楊酸、生育酚聚醚-5(tocophereth-5)、生育酚聚醚-10、生育酚聚醚-12、生育酚聚醚-18、生育酚聚醚-50、生育酚、托可索倫(tocophersolan)、乙酸生育酚酯、亞麻油酸生育酚酯、菸鹼酸生育酚酯、琥珀酸生育酚酯及參(壬基苯基)亞磷酸酯。

e. 增稠劑

增稠劑(包括稠化劑或膠凝劑)包括可增加組合物黏度之物質。稠化劑包括可增加組合物黏度而不會實質上改變組合物中成份之功效之彼等物質。稠化劑亦可增加本發明之組合物之穩定性。一般技術者已知之其他稠化劑之非限制性實例可用於本發明之上下文中(例如美國專利第 5,087,445 號；第 4,509,949 號；第 2,798,053 號；

International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, 第十版, 2004)。實例包括羧酸聚合物、交聯聚丙烯酸酯聚合物、聚丙烯醯胺聚合物、多醣及樹膠。羧酸聚合物之實例包括交聯化合物, 其含有一或多種衍生自丙烯酸、經取代之丙烯酸及此等丙烯酸及經取代之丙烯酸之鹽及酯的單體, 其中交聯劑含有兩個或兩個以上碳碳雙鍵且衍生自多元醇。市售羧酸聚合物之實例包括卡波姆(carbomer), 其為與蔗糖或異戊四醇之烯丙醚交聯之丙烯酸的均聚物(例如, 來自B. F. Goodrich之Carbopol™ 900系列)。

f. 含聚矽氧化合物

在非限制性態樣中, 含聚矽氧化合物包括分子骨架由交替性矽與氧原子組成(矽原子上連接有側基)之聚合產物家族之任何成員。藉由改變-Si-O-鏈長、側基及交聯, 可將聚矽氧合成為各種物質。其稠度可自液體至凝膠至固體變化。

可用於本發明上下文中之含聚矽氧化合物包括描述於本說明書中之彼等物質或為一般技術者已知之彼等物質。非限制性實例包括聚矽氧油(例如揮發性及非揮發性油)、凝膠及固體。含矽化合物可為諸如聚有機矽氧烷之聚矽氧油。聚有機矽氧烷之非限制性實例包括二甲聚矽氧烷、環甲聚矽氧烷、多聚矽氧-11、苯基三甲聚矽氧烷、三甲基矽烷基胺基二甲聚矽氧烷、硬脂氧基三甲基矽烷, 或此等物質與其他有機矽氧烷物質之混合物, 其視預定塗覆(例

如，塗覆至諸如皮膚、頭髮或眼睛之特定區域)而定為任何給定比率以達成所需稠度及塗覆特徵。"揮發性聚矽氧油"包括具有低蒸發熱(亦即通常每公克聚矽氧油小於約50 cal)之聚矽氧油。揮發性聚矽氧油之非限制性實例包括：環甲聚矽氧烷，諸如Dow Corning 344流體、Dow Corning 345流體、Dow Corning 244流體及Dow Corning 245流體、揮發性矽7207(Volatile Silicon 7207)(Union Carbide Corp., Danbury, Conn.)；低黏度二甲聚矽氧烷，亦即黏度為約50 cst或更小之二甲聚矽氧烷(例如，諸如Dow Corning 200-0.5 cst流體之二甲聚矽氧烷)。該等Dow Corning流體可購自Dow Corning Corporation, Midland, Michigan。環甲聚矽氧烷及二甲聚矽氧烷於International Cosmetic Ingredient Dictionary，第十版，2004中分別被描述為環狀二甲基聚矽氧烷化合物及以三甲基矽氧烷基單元封端之完全甲基化線性矽氧烷聚合物之混合物。可用於本發明上下文中之其他非限制性揮發性聚矽氧油包括可購自General Electric Co., Silicone Products Div., Waterford, N.Y.及SWS Silicones Div. of Stauffer Chemical Co., Adrian, Michigan之彼等揮發性聚矽氧油。

2. 醫藥活性劑

亦期望醫藥活性劑適用於本發明之組合物。醫藥活性劑之非限制性實例包括抗痤瘡劑、用於治療紅斑痤瘡之藥劑、鎮痛劑、麻醉劑、肛門直腸用藥、抗組胺劑、消炎劑(包括非類固醇消炎藥)、抗生素、抗真菌劑、抗病毒劑、

抗菌劑、抗癌活性劑、殺疥蟲劑、殺虱劑、抗腫瘤藥、止汗藥、止癢藥、治牛皮癬藥、抗皮脂溢劑、生物活性蛋白質及肽、灼傷處理劑、燒灼劑、脫色劑、脫毛劑、尿布紅疹處理劑、酶、毛髮生長刺激劑、毛髮生長阻滯劑(包括DFMO及其鹽及類似物)、止血劑、去角質藥(kerolytics)、口瘡處理劑、冷瘡處理劑、牙齒及牙周處理劑、光敏活性劑、護膚劑/障壁劑、類固醇(包括激素及皮質類固醇)、曬傷處理劑、防曬劑、經皮活性劑、鼻活性劑、陰道活性劑、疣處理劑、傷口處理劑、傷口癒合劑等。

D. 媒劑

本發明之組合物可併入所有類型之媒劑中。適當媒劑之非限制性實例包括乳液(例如油包水、水包油包水、水包油、油包水包油、聚矽氧包水包油、聚矽氧包水、水包聚矽氧乳液)、乳霜、洗劑、溶液(水溶液及水-醇溶液)、無水基劑(諸如唇膏及粉末)、凝膠及軟膏或其他方法或一般技術者已知的前述物質之任何組合(例如參見Remington's, 1990及International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, 第十版, 2004)。變化及其他適當媒劑對於熟練技術者將顯而易見且適用於本發明中。在特定態樣中, 重要的是選擇化合物、成份及藥劑之濃度及組合以使得該等組合在化學上相容且不形成自最終產品中沉澱出來之複合物。

E. 化妝產品及製品

本發明之組合物亦可用於許多化妝產品中，包括(但不限於)防曬產品、免曬皮膚變黑產品(sunless skin tanning products)、美髮產品、美甲產品、保濕霜、益膚霜及洗劑、柔膚水、日用洗劑、凝膠、軟膏、粉底、晚霜、唇膏、洗面乳、化妝水、面膜或其他已知化妝產品或應用。另外，化妝產品可經調配為留存型或沖洗型產品。在特定態樣中，本發明之組合物為獨立型產品。

F. 套組

本發明之特定態樣中亦可使用套組。舉例而言，本發明之乳液組合物可包括於套組中。套組可包括容器。容器可包括瓶子、金屬管、層壓管、塑料管、分配器、加壓容器、障壁容器、包裝、隔間、唇膏容器、緊密容器、可容納化妝組合物之化妝盤或其他類型容器(諸如射出成形或吹製成形塑料容器，其中保留分散液或組合物或所需瓶子、分配器或包裝)。套組及/或容器可在其表面上包括標記。例如，標記可為字詞、短語、縮寫、圖片或符號。

容器可分配預定量之乳液組合物。在其他實施例中，可擠壓容器(例如，金屬管、層壓管或塑料管)以分配所需量之乳液組合物。乳液組合物可以呈噴霧、氣溶膠、液體、流體或半固體之形式分配。容器可具有噴霧、抽汲或擠壓機制。套組亦可包括關於使用套組組件以及使用容器中所包括之任何其他乳液組合物之說明。說明可包括對於如何塗覆、使用及維持乳液組合物之解釋。

實例

包括以下實例以證實本發明之特定非限制性態樣。熟習此項技術者將瞭解，在發明者所發現之代表性技術之後的實例中所揭示之技術在實施本發明中良好地發揮作用。然而，熟習此項技術者應瞭解，在不偏離本發明之精神及範疇的條件下，可對所揭示之特定實施例進行改變且仍獲得相像或類似結果。

實例 1

製造甘油/酸或二元醇酸化化合物之方法

可使用酯化製程製造甘油/酸及二元醇/酸化化合物。向配有加熱套、冷凝器、迪恩-斯達克收集器(Dean-Stark trap)及溫度計之多頸圓底燒瓶中添加甘油或二元醇分子及酸分子。選擇將允許足夠高之回流溫度以適應反應的溶劑。進行反應直至收集器中收集到計算量之水，表明限量試劑耗盡。在一些製程中副產物可為除水以外之化合物。舉例而言，若使用水楊酸甲酯替代水楊酸，則副產物將為甲醇而非水，且甲醇可能逸出通過冷凝器或保持於反應燒瓶中。當萃取酯時，可移除甲醇。

實例 2

單水楊酸甘油酯之UV吸收資料

單水楊酸甘油酯之UV吸收資料概括於下表 1 中：

表 1(UV 吸收資料*)

單水楊酸甘油酯	資料
平均分子量	242.95
莫耳吸收係數(λ max 238 nm)	12065.7
莫耳吸收係數(λ max 307 nm)	6126.4

*藉由使用UV/Vis光譜儀、使用標準USP 197U測試程序所得之資料。

實例 3

組合物

本發明之組合物之非限制性實例描述於表 1-3 中。

表 2*(脫落組合物)

成份	%濃度(以重量計)
SD Alcohol 40-B	56.00
單水楊酸甘油酯**	7.50
水	29.00
礦物油	3.00
Sepigel 305(增稠劑)	4.00

*如下製備組合物：冷混合成份且以所列次序添加至燒杯中，隨後添加下一成份。藉由使用 1N HCl 溶液將組合物之 pH 值調節至大約 4.3。

**可用其他甘油/酸及二元醇/酸化合物替代單水楊酸甘油酯。

表 3*(增濕劑**)

成份	%濃度(以重量計)
相A	
水	66.44
黃原膠(xanthum gum)	0.10
對羥基苯甲酸甲酯	0.15
對羥基苯甲酸丙酯	0.10
檸檬酸	0.01
相B	
鯨蠟醇	4.00
硬脂酸甘油酯+PEG 100	4.00
棕櫚酸辛酯	4.00
二甲聚矽氧烷	1.00
乙酸生育酚酯	0.20
相C	
SD Alcohol 40-B	15.00
單水楊酸甘油酯***	5.00

*如下製備組合物：在混合同時於獨立燒杯中將相A及相B加熱至大約70°C-75°C。當兩相皆為大約70°C-75°C時，將相B添加至相A中。在混合同時將相A+B混合物冷卻至<40°C。隨後將相C添加至相A+B混合物中，且在混合同時將混合物冷卻至室溫(大約20°C-25°C)。

**與基線對照($p < 0.05$)相比，在塗覆至皮膚之後6小時內，調配物展示出統計學上顯著之增濕作用(資料未展示)。

***可用其他甘油/酸及二元醇/酸化合物替代單水楊酸甘油酯。

表 4(通用調配物)*

成份	%濃度(以重量計)
相A	
水	84.44
黃原膠	0.1
對羥基苯甲酸甲酯	0.15
對羥基苯甲酸丙酯	0.1
檸檬酸	0.01
相B	
鯨蠟醇	4.0
硬脂酸甘油酯+PEG 100	4.0
棕櫚酸辛酯	4.0
二甲聚矽氧烷	1.0
乙酸生育酚酯	0.2
相C	
單水楊酸甘油酯**	2.0

*如下製備組合物：將黃原膠噴灑於水中且混合10分鐘。隨後，添加相A中之所有成份且加熱至70℃-75℃。將相B中之所有物品添加至獨立燒杯中且加熱至70℃-75℃。在70℃-75℃下混合相A及相B。繼續混合且使組合物冷卻至30℃。隨後，在混合同時添加相C成份。

**可用其他甘油/酸及二元醇/酸化合物替代單水楊酸甘油酯。

表 5(通用調配物)*

成份	%濃度(以重量計)
相A	
水	78.6
對羥基苯甲酸甲酯	0.2
對羥基苯甲酸丙酯	0.1
Na2 EDTA	0.1
乳油木果脂(shea butter)	4.5
凡士林	4.5
甘油	4.0
丙二醇	2.0
Finsolve TN	2.0
相B	
Sepigel 305	2.0
相C	
單水楊酸甘油酯**	2.0

*在混合同時將相 A 中之成份添加至燒杯中且加熱至 70°C-75°C。隨後，在混合同時將相 B 成份添加至相 A 中且冷卻至 30°C。隨後，在混合同時添加相 C 成份。

**可用其他甘油/酸及二元醇/酸化合物替代單水楊酸甘油酯。

表 6(通用調配物)*

成份	%濃度(以重量計)
相A	
水	84.44
黃原膠	0.1
對羥基苯甲酸甲酯	0.15
對羥基苯甲酸丙酯	0.1
檸檬酸	0.01
相B	
鯨蠟醇	4.0
硬脂酸甘油酯+PEG 100	4.0
棕櫚酸辛酯	4.0
二甲聚矽氧烷	1.0
乙酸生育酚酯	0.2
相C	
單水楊酸甘油酯**	1.0
單水楊酸二元醇酯**	1.0

*如下製備組合物：將黃原膠噴灑於水中且混合10分鐘。隨後，添加相A中之所有成份且加熱至70℃-75℃。將相B中之所有物品添加至獨立燒杯中且加熱至70℃-75℃。在70℃-75℃下混合相A及相B。繼續混合且使組合物冷卻至30℃。隨後，在混合同時添加相C成份。

**可用其他甘油/酸及二元醇/酸化合物替代單水楊酸甘油酯及/或單水楊酸二元醇酯。

表 7(通用調配物)*

成份	%濃度(以重量計)
相A	
水	78.6
對羥基苯甲酸甲酯	0.2
對羥基苯甲酸丙酯	0.1
Na2 EDTA	0.1
乳油木果脂	4.5
凡士林	4.5
甘油	4.0
丙二醇	2.0
Finsolve TN	2.0
相B	
Sepigel 305	2.0
相C	
單水楊酸甘油酯**	1.0
單水楊酸二元醇酯**	1.0

* 在混合同時將相 A 中之成份添加至燒杯中且加熱至 70°C-75°C。隨後，在混合同時將相 B 成份添加至相 A 中且冷卻至 30°C。隨後，在混合同時添加相 C 成份。

** 可用其他甘油/酸及二元醇/酸化合物替代單水楊酸甘油酯及/或單水楊酸二元醇酯。

實例 4

測定甘油/酸或二元醇/酸化合物及組合物之功效

可以一般技術者已知之方法來測定甘油/酸或二元醇/酸化合物及含其之組合物之功效。下文為可用於本發明上下文中之非限制性程序。應認識到可使用其他測試程序，包括(例如)客觀及主觀程序。

可藉由使用阻抗量測法以 Nova 皮膚相位計(Nova Dermal

Phase Meter)量測皮膚水份/水合作用。阻抗計量測皮膚水份含量之變化。皮膚外層具有獨特電特性。當皮膚乾燥時，其導電性極差。當其變得水合更高時，導致導電性增加。因此，皮膚阻抗之變化(與導電性相關)可用以評估皮膚水合作用之變化。對各測試日而言，可根據儀器說明書校準單元。亦可對溫度及相對濕度進行記數。可如下評估受檢者：量測之前，其可在具有規定濕度(例如30-50%)及溫度(68-72°C)之房間內平衡。可在面部之每一側獲得三個獨立阻抗讀數，記錄且求平均值。在阻抗計上可使用T5設定，該阻抗計對每五秒施加至面部之阻抗值求平均值。可以統計方差及顯著性報導變化。

可使用Minolta色度計來評估皮膚透明度及雀斑與老人斑之減少。使用Minolta色度計之a*值可評估膚色變化以確定由於產品處理所造成之可能刺激。a*值量測紅色區域中膚色之變化。此舉用於確定組合物是否引起刺激。可在面部之每一側進行量測且求平均值以作為左側及右側面部值。亦可使用Minolta Meter來量測皮膚透明度。量測值為Minolta Meter之a*、b及L值之組合且與皮膚亮度有關，並與皮膚光滑度及水合作用密切相關。如上所述取得皮膚讀數。在一非限制性態樣中，可將皮膚透明度描述為L/C，其中C為色度且定義為 $(a^2+b^2)^{1/2}$ 。

可使用臨床分級技術評估皮膚乾燥度、表面細紋、皮膚光滑度及膚色。舉例而言，皮膚乾燥度臨床分級可由五點標準Kligman標度來確定：(0)皮膚柔軟且濕潤；(1)皮膚顯

得正常，無可見乾燥；(2)皮膚摸起來略顯乾燥，無可見剝落；(3)皮膚摸起來乾燥粗糙且具有白色外觀，同時具有一些起鱗；及(4)皮膚摸起來非常乾燥粗糙且具有白色外觀，同時具有起鱗。評估可由兩名臨床醫師獨立進行並求平均值。

膚色臨床分級可經由十點類似數字標度來進行：(10)均勻皮膚為一致之粉紅褐色。當以手持式放大鏡檢查時無暗斑、紅斑或鱗狀斑。觸摸時皮膚之微觀紋理極為均勻；(7)不放大時觀察到均勻膚色。無鱗狀區域，但由於色素沈積或紅斑而略微變色。無直徑大於1 cm之變色；(4)易於可見皮膚變色及不均勻紋理。略微起鱗。觸摸時某些區域皮膚粗糙；及(1)皮膚著色及紋理不均勻。許多起鱗區域及變色區域，低色素沈積、紅點或暗點。直徑超過1 cm之大面積不均勻顏色。評估由兩名臨床醫師獨立進行並求平均值。

皮膚光滑度臨床分級可經由十點類似數字標度來分析：(10)光滑，皮膚濕潤且閃光，手指在表面上拖動時無阻力；(7)有些光滑，輕微阻力；(4)粗糙，變化可見，摩擦時有摩擦力；及(1)粗糙，鱗狀，表面不均勻；評估由兩名臨床醫師獨立進行並求平均值。

皮膚光滑度及皺紋減少亦可直觀地藉由使用揭示於Packman and Gams (1978)中之方法來評估。舉例而言，在每一受檢者就診時，可仔細評分並記錄每一受檢者表面面部紋理(SFL)之深度、淺度及總數。藉由將數字係數乘以深度/寬度/長度係數而獲得數值分數。獲得眼部區域及嘴

部區域(左側及右側)之分數並將其一起相加作為總皺紋分數。

可使用 Hargens 衝擊計(ballistometer)量測皮膚堅實度，Hargens 衝擊計為藉由使小物體落在皮膚上且記錄其最初兩次回彈峰來評估皮膚彈性及堅實度之裝置。衝擊計為使用相對鈍頭(4 mm²之接觸面積)之小輕質探針。探針輕微穿透皮膚並產生視皮膚外層(包括角質層及外表皮及一些真皮層)性質而定之量測值。

可使用含氣體電功率計(Gas Bearing Electrodynamometer)來評估皮膚柔軟性/柔韌性，含氣體電功率計為量測皮膚之應力/張力性質之儀器。皮膚之黏彈性性質與皮膚保濕相關。藉由用雙面膠帶將探針黏著於皮膚表面來獲得面頰區域上之預定部位處的量測。可平行於皮膚表面施加大約 3.5 gm 之力且精確量測皮膚位移。接著可計算皮膚柔韌性並以 DSR(動態彈性速率，以 gm/mm 為單位)表示。

可使用複本(其為皮膚表面之壓印)來評估皮膚上細紋及皺紋之出現。可使用類似於聚矽氧橡膠之物質。可藉由影像分析來分析複本。細紋及皺紋可見性之變化可客觀地藉由取得受檢者面部之矽複本且使用電腦影像分析系統分析複本影像而得以量化。複本可取自眼部區域及頸部區域，且使用低角度入射光以數位攝影機進行拍攝。可用影像處理程式分析數位影像且測定覆蓋有皺紋或細紋之複本區域。

皮膚之表面輪廓可藉由使用表面輪廓儀/尖筆(Stylus)方

法來量測。此包括照射光線或使尖筆劃過複本表面。尖筆之垂直位移可經由距離轉換器饋入電腦中，且在掃描複本之固定長度後，皮膚輪廓之截面分析可作為二維曲線生成。此掃描可沿固定軸重複任何次數以產生皮膚之模擬3-D圖像。使用尖筆技術可獲得複本之十個隨機部分，且將其組合以生成平均值。相關值包括 R_a ，其為藉由整合相對於平均輪廓高度之輪廓高度而計算之所有粗糙度(高度)值的算術平均值； R_t ，其為最高峰與最低谷之間的最大垂直距離；及 R_z ，其為平均峰振幅減去平均峰高。作為校準值以mm給出值。各次使用之前，應藉由掃描已知值之金屬標準來標準化設備。可由以下等式計算 R_a 值： $R_a = \text{標準化粗糙度}$ ； $l_m = \text{橫向(掃描)長度}$ ；且 $y = \text{相對於平均輪廓高度(x軸)之輪廓位置之絕對值}$ 。

在其他非限制性態樣中，本發明之組合物的功效可藉由使用諸如MELANODERMTM之皮膚類似物來評估。黑素細胞(皮膚類似物中細胞中之一者)當曝露於黑色素前驅體L-二羥苯基丙胺酸(L-DOPA)時必定染色。皮膚類似物MELANODERMTM可經含有本發明之組合物及增白劑之多種基質處理或僅經基質處理以作為對照。或者，未經處理之皮膚類似物樣本可用作對照。

甘油/酸或二元醇/酸化合物及含有其之組合物之UV吸收可經由一般技術者已知之UV吸收檢定來予以測定。

在不進行不適當實驗之情況下，本文所揭示及主張之所有化合物、組合物及/或方法可根據本揭示案製造且執

行。儘管本發明之化合物、組合物及方法已就特定實施例得以描述，但在不偏離本發明之概念、精神及範疇的情況下，可對化合物、組合物及/或方法及方法中之步驟或方法中步驟之順序進行變動，其對於熟習此項技術者將顯而易見。更具體言之，顯而易見，可以既化學相關又生理相關之特定藥劑來替代本文所描述之藥劑，同時獲得相同或類似的結果。對於熟習此項技術者顯而易見之所有該等相似替代物及修改被視為在本發明之精神、範疇及概念內。

參考文獻

以下參考文獻在其提供例示性程序或對本文所述內容進行補充之其他細節的程度上以引用的方式特定併入本文中。

美國專利第2,798,053號

美國專利第4,509,949號

美國專利第5,087,445號

CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook，第十版，(2004)。

Organic Chemistry，第五版。

Packman and Gams, *J. Soc. Cos. Chem.*, 29:70-90, 1978。

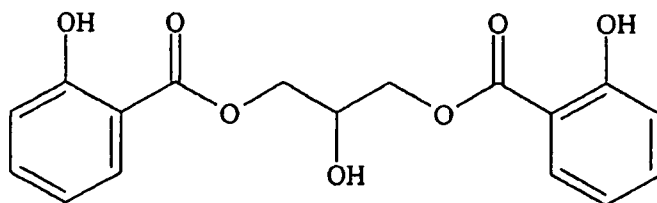
Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版，Mack Printing Company, 1289-1329, 1990。

十、申請專利範圍：

公告本

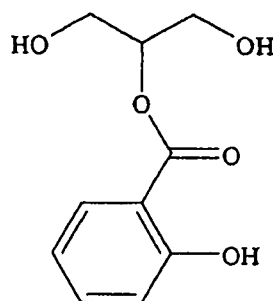
101年10月11日修正本

1. 一種局部皮膚護理組合物，其包含具有以下結構之二水楊酸甘油酯化合物：

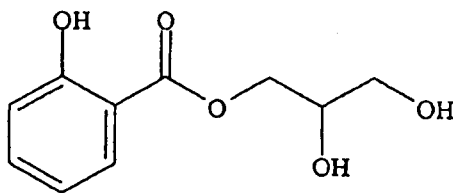


其中該組合物進一步包含單水楊酸甘油酯化合物。

2. 如請求項1之組合物，其中該單水楊酸甘油酯化合物進一步具有以下結構：



3. 如請求項1之組合物，其中該單水楊酸甘油酯化合物進一步具有以下結構：



4. 如請求項1至3中任一項之組合物，其中該組合物為乳液、乳霜、洗劑或軟膏。
5. 如請求項1至3中任一項之組合物，其中該組合物為無水組合物。
6. 如請求項1至3中任一項之組合物，其中該組合物係用於皮膚脫落。

7. 一種如請求項1至5中任一項之組合物之用途，其係製備用於皮膚脫落之藥劑。