



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201417837 A

(43) 公開日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 16 日

(21) 申請案號：102148294 (22) 申請日：中華民國 98 (2009) 年 04 月 23 日

(51) Int. Cl. : *A61K8/92* (2006.01) *A61K8/49* (2006.01)
 A61K8/97 (2006.01) *A61Q19/00* (2006.01)

(30) 優先權：2008/06/09 日本 2008-150847
 2008/08/29 日本 2008-222246

(71) 申請人：大塚製藥股份有限公司 (日本) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
 日本

(72) 發明人：青木彰寬 AOKI, AKIHIRO (JP)；若松康三郎 WAKAMATSU, KOSABURO (JP)；
 篠原茂生 SHINOHARA, SHIGEO (JP)；高須修 TAKASU, OSAMU (JP)

(74) 代理人：憚軼群；陳文郎

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：5 項 圖式數：5 共 48 頁

(54) 名稱

外用組成物 (二)

(57) 摘要

本發明提供一種可增強精油的 IGF-1 分泌促進作用之，含有(A)精油；(B)由嘌呤鹼基及其鹽類組成之族群中選出的至少一種之外用組成物。此外，本發明提供一種可增加皮膚角質層水分量，並且可使經表皮水分喪失量保持在適宜狀態之外用組成物。



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201417837 A

(43) 公開日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 16 日

(21) 申請案號：102148294 (22) 申請日：中華民國 98 (2009) 年 04 月 23 日

(51) Int. Cl. : *A61K8/92* (2006.01) *A61K8/49* (2006.01)
 A61K8/97 (2006.01) *A61Q19/00* (2006.01)

(30) 優先權：2008/06/09 日本 2008-150847
 2008/08/29 日本 2008-222246

(71) 申請人：大塚製藥股份有限公司 (日本) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
 日本

(72) 發明人：青木彰寬 AOKI, AKIHIRO (JP)；若松康三郎 WAKAMATSU, KOSABURO (JP)；
 篠原茂生 SHINOHARA, SHIGEO (JP)；高須修 TAKASU, OSAMU (JP)

(74) 代理人：憚軼群；陳文郎

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：5 項 圖式數：5 共 48 頁

(54) 名稱

外用組成物 (二)

(57) 摘要

本發明提供一種可增強精油的 IGF-1 分泌促進作用之，含有(A)精油；(B)由嘌呤鹼基及其鹽類組成之族群中選出的至少一種之外用組成物。此外，本發明提供一種可增加皮膚角質層水分量，並且可使經表皮水分喪失量保持在適宜狀態之外用組成物。

發明摘要

※ 申請案號：102148294 (由 98113461 分割)

※ 申請日：98.4.23

※ IPC 分類：A61K 8/92 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

A61K 8/97 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

外用組成物(二)

【中文】

本發明提供一種可增強精油的IGF-1分泌促進作用之，含有(A)精油；(B)由嘌呤鹼基及其鹽類組成之族群中選出的至少一種之外用組成物。此外，本發明提供一種可增加皮膚角質層水分量，並且可使經表皮水分喪失量保持在適宜狀態之外用組成物。

【英文】

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ ）圖。(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

(無)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

外用組成物(二)

【技術領域】

發明領域

[0001]本發明係關於一種含有精油、嘌呤鹼基及/或其鹽類之外用組成物。

【先前技術】

發明背景

[0002]皮膚受到年齡增長、暴露於日光(紫外線)、飲食習慣、壓力等影響會引起各種老化現象。皮膚的老化現象可以舉例如，從黑斑、雀斑、肝斑等的色素沉積現象，到暗沈、乾燥、細紋等。防止像這樣的皮膚老化現象，特別是對女性而言，已成為健康上、美容上所關心的大事。

[0003]已知精油為植物內所含的含有揮發性芳香物質之有機化合物。關於精油，除了作為香料使用以外，已知有抗菌及抗真菌作用、預防牙周病的效果等(參照專利文獻1)但是，還未知曉關於精油施用於皮膚時之效果。

[0004]截至目前為止，已知含有腺嘌呤的O/W型組成物(參照專利文獻2、3)是改善皮膚老化的手段。已知嘌呤鹼基是透過使細胞內ATP(Adenosine Triphosphate)水平上升，從而表現出促進皮膚的更替(turnover)，防止黑斑、肝斑等色素沉積現象之效果。

[0005]此外，在防止肌膚老化上，柔軟性、彈性、保水性等是有關的。其等除老化、壓力等之外，會因各種外在因素而降低。另一方面，已知IGF-1(insulin-like growth factors-1胰島素樣成長因子-1)是有助於維持或提高柔軟性、彈性和保水性的防禦要因。但是，尚不知嘌呤鹼基之IGF-1的分泌促進作用。

[0006]就像今天一樣，在對外用組成物所要求的生理作用多樣化高度化當中，更進一步希望開發出對皮膚發揮多方面效果的外用組成物。

[0007]此外，對於此種外用組成物，實現水嫩肌膚的作用也是受到期待的。皮膚由表面之表皮、深層之真皮，以及皮下組織組成，在表皮最外側存在角質層。由表皮細胞所形成的角質層，是將外部環境與身體內部隔開之屏障，正是這個角質層構成了決定皮膚水嫩程度的極大要因。角質層中存在細胞間脂質及天然保濕因子(NMF：natural moisturizing factor)等，不僅防止由皮膚內部的水分蒸發，更因角質層本身保持適度的水分，藉而保持皮膚表面的柔滑細嫩。在評估這一重要的角質層性質時，是採用代表角質層的水分保持能力之「角質層水分量」和，從角質層表面蒸發的水分量之「經表皮水分喪失量(TEWL：Trans-epidermal Water Loss)」。

[0008]隨著年齡增長，可以看到皮膚出現表皮萎縮、角質層肥厚，以及存在於角質層下方的顆粒層消失等的特徵。呈現此類特徵之老化皮膚與年輕皮膚相比，有角質層

水分量低，TEWL也下降等趨勢。已知這樣的老化皮膚會隨著戶外空氣而使皮膚表面粗糙，並且伴隨著淺裂紋或瘙癢。習知之護膚霜是透過保護角質層表面來抑制皮膚蒸散量，雖然可以期待暫時性地提高皮膚角質層之水分量，但是只要中止使用，其效果就會立即消失。這是因為從內側往角質層的水分供給量，亦即水分透過量低。因此，為保持肌膚水嫩且健康的狀態，必須藉著使角質層機能正常化來提高角質層水分量，同時適當地保持TEWL，希望開發出可兼顧TEWL及角質層水分量二者的組成物。

先行技術文獻

專利文獻

[0009]專利文獻1：日本特開平3-255031號公報

專利文獻2：日本特開2002-234830號公報

專利文獻3：日本特開2006-182746號公報

【發明內容】

發明概要

發明欲解決之課題

[0010]本發明之主要目的是為提供一種可以使IGF-1分泌促進作用增強之外用組成物。此外，也提供一種可以使肌膚角質層水分含量增加，而且，可以使經表皮喪失水分量保持在適當狀態之外用組成物。

用以解決課題之手段

[0011]本發明人等為解決上述課題，進行了潛心研究，其結果確認，從八角茴香油、北美香柏(*Thuja occidentalis*

Linn.)油、北非雪松(*Cedrus atlantica* Manetti)油、雜薰衣草(*Labandula hybrida*)油、萊姆(*Citrus aurantifolia*)油、野薄荷(*Mentha arvensis* var. *piperascens*)油、歐洲赤松(*Pinus sylvestris*)油、迷迭香(*Rosmarinus officinalis* L.)油、松節油、生薑(*Zingiber officinale*)油、肉桂(*Cinnamomum zeylanicum*)油或丁香酚挑選的精油中，具有IGF-1分泌作用。而且，以上述知識為基礎，發現將精油與嘌呤鹼基及/或其鹽類組合使用，可發現更佳的IGF-1分泌促進作用。尤其和得自八角茴香、歐洲赤松、雜薰衣草的精油組合使用時，可確認其具有顯著的IGF-1分泌促進作用。此外，本發明人等發現此種組成物可增加皮膚的角質層水分量，而且可將經表皮水分喪失量保持在適當的狀態。本發明是基於這樣的知識再進一步研究而完成的結果。

[0012]本發明係提供下述之外用組成物、外用組成物的製作方法及皮膚中之IGF-1分泌促進方法。

第1項 含有以下之(A)成分和(B)成分的外用組成物：

(A)精油；

(B)從嘌呤鹼基及其鹽類組成的族群中選出之至少一種。

第2項 第一項中記載的外用組成物，其中(A)成分是從八角茴香油、北美香柏油、北非雪松油、雜薰衣草油、萊姆油、野薄荷油、歐洲赤松油、迷迭香油及松節油組成的族群中選出至少一種之精油。

第3項 第1項或第2項中記載的外用組成物，其中(A)成分是從八角茴香油、歐洲赤松油及雜薰衣草油組成的族群

中選出之至少一種精油。

第4項 第1~3項之任一項記載的外用組成物，其中(A)成分為含有八角茴香油、歐洲赤松油及雜薰衣草油之混合物的精油。

第5項 第1~4項之任一項記載的外用組成物，其中(A)成分為含有八角茴香油、北美香柏油、北非雪松油、雜薰衣草油、萊姆油、野薄荷油、歐洲赤松油、迷迭香油及松節油之混合物的精油。

第6項 第1~5項之任一項記載的外用組成物，其中(B)成分為腺苷磷酸酯或其鹽。

第7項 第1~6項之任一項記載的外用組成物，其中(B)成分為腺苷5'-一磷酸或其鹽。

第8項 第1~7項之任一項記載的外用組成物，其中(A)成分之混合比為0.00001~40重量%。

第9項 第1~8項之任一項記載的外用組成物，其中(B)成分之混合比為0.01~20重量%。

第10項 第1~9項之任一項記載的外用組成物，相對於(B)成分1重量份，(A)成分的混合比為0.0000005~1000重量份。

第11項 第1~10項之任一項記載的外用組成物，係用於促進皮膚中之IGF-1分泌。

第12項 第1~10項之任一項記載的外用組成物，係用於增加皮膚中之角質層水分量。

第13項 第1~10項之任一項記載的外用組成物，係用於調節皮膚中之經表皮水分喪失量(TEWL)。

第14項 第1~13項之任一項記載的外用組成物，其形態為化妝品或藥妝品。

第15項 一種IGF-1分泌促進用組成物的製造方法，特徵在於混合下述(A)成分和(B)成分

(A)精油；

(B)從嘌呤鹼基及其鹽類所組成的族群中選出之至少一種。

第16項 一種下述(A)成分及(B)成分之使用，係用於製造皮膚中之IGF-1分泌促進用組成物：

(A)精油；

(B)從嘌呤鹼基及其鹽類所組成的族群中選出之至少一種。

第17項 一種皮膚中之IGF-1分泌促進方法，特徵在於其係將下述(A)成分和(B)成分

(A)精油；

(B)從嘌呤鹼基及其鹽類所組成的族群中選出之至少一種，

塗布於皮膚上。

第18項 一種老人性乾皮症之預防/治療方法，特徵在於其係將下述(A)成分和(B)成分

(A)精油；

(B)由嘌呤鹼基及其鹽類組成的組群中選擇至少一種，塗布於皮膚上。

第19項 一種外用組成物，其含有從辣椒鹼(capsaicin)

類和，嘌呤鹼基及其鹽類組成的族群中選出之至少一種。

第20項 第19項中記載之外用組成物，其中辣椒鹼類是從辣椒鹼((6E)-N-[(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)methyl]-8-methylnon-6-enamide)、N-壬酸香草醯胺(N-Vanillylnonanamide)及二氫辣椒素酯(Dihydrocapsiate)組成的族群中選出之至少一種。

發明效果

[0013]本發明之外用組成物，藉組合使用精油和嘌呤鹼基及/或其鹽類的方式，可以相乘地增強精油所具有之IGF-1生成促進作用，顯著地促進皮膚內IGF-1的分泌。本發明之外用組成物同時具有減少色素沉積(黑色素量降低)、增加皮膚亮度(防止皮膚暗沈)、促進更替等的效果，及保持肌膚水分、增加柔軟性等的效果，可以有效且多方面地發揮防止皮膚老化的效果。

[0014]再者，本發明之外用組成物具有增加角質層水分量、提高肌膚柔軟性和彈性的作用。此外，本發明之外用組成物也具有適當地保持經表皮水分喪失量(TEWL)的作用。例如，已知在老化皮膚的情形中，會因皮膚老化導致經表皮水分喪失量降低，使肌膚出現乾燥、瘙癢等現象。呈現此種症狀之病患，具體而言可以舉例如老人性乾皮症。如果利用本發明之外用組成物，則因提高角質層水分量的同時，也提高已經降低的TWEL，使肌膚的水分量保持在適當的狀態，故可期待改善皮膚機能的效果，可以維持水嫩的肌膚。因此，本發明之外用組成物也可用於老人性

乾皮症的預防/治療用。

[0015]此外，儘管經表皮水分喪失量高，如果角質層水分量降低，就有產生瘙癢、濕疹、皮膚膿點的情形。如果利用本發明之外用組成物，則因抑制皮膚乾燥，同時適度地保持經表皮水分喪失量(TWEL)，故可防止瘙癢、濕疹、皮膚膿點等。像這樣，利用本發明之外用組成物，可以將角質層水分量與經表皮水分喪失量的平衡調節至適宜的狀態，可以保持皮膚的正常狀態，進而保持水嫩的肌膚。此處所稱調節意指，改善肌膚之TEWL降低的狀態，處於適宜的狀態時維持該狀態，藉以表現健康的皮膚狀態。

【圖式簡單說明】

【第1a圖】為顯示精油(八角茴香油)及AMP對皮膚IGF-1量的作用之圖表(圖中，#表示 $P<0.05$)。

【第1b圖】為顯示精油(歐洲赤松油)及AMP對皮膚IGF-1量的作用之圖表(圖中，#表示 $P<0.05$)。

【第1c圖】為顯示精油(雜薰衣草油)及AMP對皮膚IGF-1量的作用之圖表。

【第2圖】為顯示壬酸香草醯胺及AMP對皮膚IGF-1量之增加作用的圖表。

【第3a圖】為顯示試驗例4中之角質層水分量變化的圖表(圖中，#表示 $P<0.05$)。

【第3b圖】為顯示試驗例4中之經表皮水分喪失量變化的圖表(圖中，#表示 $P<0.05$)。

【第3c圖】為顯示試驗例4中之肌膚柔軟性變化的圖表

(圖中，#表示 $P<0.05$)。

【第3d圖】為顯示試驗例4中之肌膚彈性變化的圖表(圖中，#表示 $P<0.05$)。

【第3e圖】為顯示試驗例4中之皮膚肌理細緻度變化的圖表。

【第4a圖】為顯示試驗例5中之角質層水分量變化的圖表(圖中，#表示 $P<0.05$)。

【第4b圖】為顯示試驗例5中之經表皮水分喪失量變化的圖表(圖中，#表示 $P<0.05$)。

【第4c圖】為試驗例5中之依有無塗布試驗液而得到之8周後的後腳跟放大照片。

【第5a圖】為顯示試驗例6中之角質層水分量變化的圖表。

【第5b圖】為顯示試驗例6中之經表皮水分喪失量變化的圖表(圖中，#表示 $P<0.05$)。

【實施方式】

用以實施發明之形態

[0016] 1. 外用組成物

本發明之皮膚外用組成物含有下述之精油(以下有表述為(A)成分者)及嘌呤鹼基及/或其鹽類(以下有表述為(B)成分者)。以下將就本發明之構成加以詳述。

[0017] (A)精油

本發明中，(A)成分所使用的精油(芳香精油，essential oil)是指含有從植物的花、葉子、果實、根、樹皮等得到的

含有揮發性、親油性之芳香物質的萃取液，較佳的精油是指從植物的葉子、果實、根、樹皮等中得到的含有揮發性、親油性之芳香物質的萃取液。

[0018]作為本發明中之(A)成分使用的精油只要能夠發揮本發明之效果即可，並無特殊限定，可以使用從各種植物原料中得到的精油，可以舉例如，八角茴香(*Illicium verum*)油、小茴香(*Foeniculum vulgare*)油、大茴香(*Pimpinella anisum*)油、北美香柏(*Thuja occidentalis* Linn.)油、北非雪松(*Cedrus atlantica* Manetti)油、雜薰衣草(*Labandula Hybrida*)油、萊姆(*Citrus aurantifolia*)油、野薄荷(*Mentha arvensis* var. *piperascens*)油、歐洲赤松(*Pinus sylvestris*)油、迷迭香(*Rosmarinus officinalis* L.)油、生薑(*Zingiber officinale*)油、肉桂(*Cinnamomum zeylanicum*)油、丁香(*Syzygium aromaticum*)油、松節油等。這些精油之中，較佳的是八角茴香油、小茴香油、大茴香油、北美香柏油、北非雪松油、雜薰衣草油、萊姆油、野薄荷油、歐洲赤松油、迷迭香油及松節油，更佳的是八角茴香油、小茴香油、大茴香油、歐洲赤松油、雜薰衣草油，特別合適的是八角茴香油、歐洲赤松油、雜薰衣草油。

[0019]本發明之外用組成物，可以從上述精油中選擇一種來使用，或者也可以任意選擇兩種以上來使用。組合兩種以上的精油使用時，只要不損害本發明之效果，對其組合態樣並無特殊限定。混合兩種以上的精油來使用時，合適的組合從效果及香氣性的點來考慮，可舉例如，八角茴

香油、小茴香油、大茴香油、北美香柏油、北非雪松油、雜薰衣草油、萊姆油、野薄荷油、歐洲赤松油、迷迭香油及松節油的混合物，較佳者可以舉例如，八角茴香油、北美香柏油、北非雪松油、雜薰衣草油、萊姆油、野薄荷油、歐洲赤松油、迷迭香油及松節油的混合物。

[0020]本發明中，藉使用這樣的精油混合物或是含有混合物的精油作為(A)成分，可更進一步顯著地發揮本發明的效果。

[0021]在提取本發明中使用的精油時，所使用的各種植物原料的部位，如果是可以取得所需精油的部位即無特殊限制，可依據植物的種類使用習知所使用之部位。合適者可以舉例如，各種植物的花、莖、葉、樹枝、果實、根等之植物部位及植物的地上部位等，更合適的可以舉例如，各植物的莖、葉、樹枝、果實、根等植物部位及植物的地上部位。此外，可以適宜的組合使用植物的各部位。較為具體地說，如果是八角茴香油、小茴香油及大茴香油，則宜為從果實(或乾燥果實)中萃取出之精油。如果是北美香柏油，則以萃取自枝葉的精油為佳。如果是北非雪松油，則以樹皮所萃取出之精油為佳。如果是雜薰衣草油，則以全草所萃取出之精油為宜。如果是萊姆油，則由果實·果皮所萃取出之精油為佳。如果是野薄荷油，則以全草所萃取出之精油為佳。如果是歐洲赤松油，則以從葉子萃取出之精油為佳。如果是迷迭香精油，則以萃取自葉子的精油為佳。松節油則以從松科植物(Pinaceae)的樹木所萃取出之精油

為合適。

[0022]本發明中，所使用之精油可以依據過去所公知之方法進行提取，提取方法可以舉例如，水蒸氣蒸餾法、油脂吸附法、溶劑萃取法、壓榨法等。這些精油提取方法，可依據所使用之植物原料的種類及萃取部位、所得精油之性質做適當的選擇。此外，更簡便的是，也可以從商業上取得作為商品販售的各種精油，例如，可以從小城製藥株式會社、司生堂製藥株式會社、株式會社永廣堂本店等購得。

[0023]雖然本發明之外用組成物中的(A)成分之混合比，只要能發揮本發明的效果，就沒有特殊限定，惟可舉例如，以(A)成分的總量計在0.00001重量%以上，以0.00001~40重量%為佳，0.0001~30重量%較佳，0.0001~25重量%更佳。

[0024](B)嘍呤鹼基及其鹽

本發明中所使用之(B)成分可以舉例如，從嘍呤鹼基及其鹽類所組成之族群中選出的至少一種。本發明中，鹼基是指嘍呤或是以嘍呤核作為骨架之各種衍生物(以下稱嘍呤鹼基)。

[0025]本發明所使用之嘍呤鹼基並無特殊限定，可舉例如，腺嘍呤(adenine)、鳥嘍呤(guanine)、次黃嘍呤(hypoxanthine)、黃嘍呤(xanthine)、腺苷(adenosine)、鳥苷(guanosine)、次黃嘍呤核苷(inosine)、腺苷之磷酸酯[腺苷2'-一磷酸、腺苷3'-一磷酸、腺苷5'-一磷酸(AMP)、環腺苷

3',5'-單磷酸(cAMP, cyclic adenosine 3',5'-monophosphate)、腺苷5'-二磷酸(ADP)、腺苷5'-三磷酸(ATP)、鳥苷之磷酸酯(鳥苷3'-一磷酸、鳥苷5'-一磷酸、鳥苷5'-二磷酸、鳥苷5'-三磷酸)、腺苷酸基琥珀酸(Adenylosuccinic acid)、黃嘌呤核苷酸、次黃嘌呤核苷酸、黃素腺嘌呤二核苷酸(FAD)、煙醯胺腺嘌呤二核苷酸(NAD, nicotinamide adenine dinucleotide)。其等當中,可舉例如,腺苷一磷酸(腺苷2'-一磷酸、腺苷3'-一磷酸、AMP、cAMP)為佳。尤其,因AMP和前述之(A)成分併用時,可更顯著地發揮IGF-1分泌促進作用,提高角質層水分量,更適當地保持經表皮水分喪失量,故適合於作為本發明之(B)成分。

[0026]此外,對於本發明中使用之嘌呤鹼基的鹽類並無特殊限定。作為嘌呤鹼基之鹽類的一個例子可以舉例如,與鈉、鉀等的鹼金屬形成之鹽;鈣、鎂、鋇鹽等的鹼土金屬鹽;與精氨酸、賴氨酸等的鹼性氨基酸形成之鹽;銨、三環己銨鹽等之銨鹽;與異丙醇胺鹽、二異丙醇胺、三異丙醇胺等的烷醇胺(alkanolamine)形成之鹽;氨甲基丙醇、氨甲基丙二醇、氨基羥甲基丙二醇等的脂肪族二元醇衍生物等。其等當中,可舉例如鹼金屬鹽為佳。

[0027]本發明所使用的(B)成分,合適者可以舉例如,腺苷一磷酸一鈉、腺苷一磷酸二鈉。

[0028]對於本發明的外用組成物,可以從上述(B)成分之中選擇一種使用,也可以任意地選擇兩種以上使用。兩種以上組合使用時,只要不影響本發明的效果,該組合物

之態樣亦無特殊限定。

[0029]相對於本發明之外用組成物的總量，(B)成分的混合比為，例如，(B)成分以總量計為0.01重量%以上，合適者可以舉例如0.1~20重量%，更佳者為0.1~10重量%。在此，當(B)成分為嘌呤鹼基的鹽類時，前述混合比為換算成嘌呤鹼基的重量之數值。

[0030]本發明的外用組成物只要是含有上述(A)成分和(B)成分者即可，對於其等之組合態樣並無限定，但是本發明的外用組成物中合適的(A)成分：精油和，(B)成分：嘌呤鹼基及/或其鹽的組合，可以舉例如，(A)成分：八角茴香油、小茴香油、大茴香油、北美香柏油、北非雪松(樹皮)油、雜薰衣草油、萊姆油、野薄荷油、歐洲赤松(葉)油、迷迭香油及松節油的混合物和(B)成分：腺苷磷酸脂或其鹽的組合；(A)成分：從八角茴香油、小茴香油、大茴香油、歐洲赤松油及雜薰衣草油組成之族群中選出之至少一種得到的精油和(B)成分：AMP或其鹽的組合；(A)成分：八角茴香油、北美香柏油、北非雪松油、雜薰衣草油、萊姆油、野薄荷油、歐洲赤松油、迷迭香油及松節油和(B)成分：AMP或者其鹽的組合等。藉採用此種(A)成分與(B)成分的組合，可以更加顯著地發揮本發明之良好的效果。

[0031]本發明的外用組成物中之(A)成分與(B)成分的混合比率並無特殊限制，可依照前述之(A)成分與(B)成分的混合比、該組成物的形態、所期待之效果等做適宜的設定。其一例可以舉例如，相對於所混合之(B)成分1重量份，(A)

成分以總量計為0.0000005~1000重量份，以0.000005~100重量份為宜，0.000001~100重量份較佳，0.0001~100重量份更佳之範圍。在此，當(B)成分為嘌呤鹼基的鹽類時，上述混合比為換算成嘌呤鹼基的重量之數值。

[0032](C)其他成分

本發明的外用組成物通常只要具有弱酸性~中性之範圍內的pH即可，但是從對皮膚的低刺激性和色素沉積改善效果的觀點來看，以pH5~7為宜，pH5.5~7更佳。為了將本發明的外用組成物之pH調整成上述範圍，可在該皮膚外用劑中配合使用pH調節劑。像這樣地被混合之pH調節劑，是弱鹼性~鹼性，而且只要是藥學上或化妝品上可容許者即無特殊限制。可舉其一例如，氫氧化鈉、L-精氨酸、氨甲基丙二醇、二異丙醇胺、三異丙醇胺等。

[0033]除上述成分外，可依需要將一般外用劑所混合的各種成分或添加劑，例如，界面活性劑、可溶化成分、油脂類、多元醇、增粘劑、防腐劑、殺菌劑、保濕劑、著色劑、分散劑、抗氧化劑、螯合分散劑(sequestering agent)、皮膚收斂劑、美白劑、顏料、除臭劑及香料等混合於本發明的外用組成物中。而且，這些成分可以單獨使用1種，也可任意組合兩種以上使用。

[0034]本發明的外用組成物只要調製成以外用形態應用於皮膚之組成物即可，對於其形態並無特殊限制。例如，本發明的外用組成物可依需要而混合上述之各種任意的成分，此外，可依需要而混合其他的溶劑或一般所使用之外

用劑基質或載體，藉而得以調製成糊狀、雪泡(mousse)狀、凝膠狀、液狀、乳液狀、混浮液狀、乳霜狀、軟膏狀、薄片狀、棒狀、氣霧(aerosol)狀、噴霧狀及搽劑等之各種所需的形態之外用劑。這些外用劑是依據所屬領域的一般方法調製而成的。

[0035]此外，對於本發明的外用組成物的用途亦無特殊限制。例如，本發明的外用組成物可調製成皮膚外用醫藥品；皮膚外用藥妝品；粉底、腮紅、唇膏、睫毛膏、眼影、眼線膏、粉霜、防曬霜等的化妝品和，乳液、乳霜、化妝水、卸妝油及面膜泥等基礎化妝品等的化妝料；洗面乳、潔面乳、身體清潔乳等清洗料，清拭劑、清淨劑、沐浴乳等之各種外用劑。

[0036]本發明的外用組成物因適用於人體皮膚而被使用。關於本發明的外用組成物之適用量及次數並無特殊限制。可依據例如，有效成分的種類、濃度、使用者的年齡、性別、症狀的程度、適用形態、所期待的程度等，以一天一次或數次的頻率將適當量施用於全身的皮膚(特別是色素沉積(色斑)部位；細紋令人煩惱的部位；皮膚乾燥令人擔心的部位(例如肘、膝、踵等)，瘙癢、濕疹、膿點令人憂慮的部位等)。本發明的外用組成物，如果施用於皮膚，施用部位並未特別限定，可以施用於全身。

[0037]本發明的外用組成物，係如以下記載之試驗例所示，具有皮膚內之IGF-1分泌促進作用。IGF-1(胰島素樣成長因子)是與胰島素在序列上高度相似的多肽。IGF-1除有

類胰島素效果(降低血糖的作用)，還具有細胞生長作用，能調節細胞DNA合成。因此，透過促進皮膚中之IGF-1的分泌作用，可以促進皮膚細胞的生長，改善皮膚上皮層的疾病、症狀，保持皮膚的健康狀態。

[0038]像這樣，本發明之外用組成物可作為IGF-1分泌促進用外用組成物或IGF-1生成促進用外用組成物。此外，基於IGF-1分泌促進之機能，可以更有效地發揮肌膚之水分保持、增加柔軟性、減輕色素沉積(黑色素量降低)，改善肝斑、增加皮膚亮度(防止暗沈)、促進更替。因此，本發明的外用組成物也可作為防止皮膚老化用組成物、保濕用組成物、改善色素沉積用組成物或美白用組成物。

[0039]此外，本發明的外用組成物具有增加角質層水分量、軟化角質層的作用。因此，本發明的外用組成物可作為增加皮膚中角質層水分量之外用組成物來使用。角質層水分量可依據過去所公知之方法來測定，可以使用例如，SKICON-200(A·B·S公司製)等之測定器。若使用此種測定器，即可將電導率(electrical conductance· μS)當作指標來評估角質層水分量的變化。

[0040]此外，本發明的外用組成物也具有適切地保持經表皮水分喪失量之作用。經表皮水分喪失量代表水分從皮膚內部往體外的轉移量，透過適度保持這一數值，可抑制皮膚乾燥，同時還可以防止瘙癢、濕疹、膿點等。若利用本發明的外用組成物，則因為除了提高角質層水分量的作用外，尚有適宜地保持經表皮水分喪失量之作用，故可以

保持皮膚處於正常狀態，並且可以實現水嫩的肌膚。亦即，本發明的外用組成物，如果施用於經表皮水分喪失量 (TEWL) 降低之皮膚，可以使 TEWL 增加並保持在適宜狀態。此外，當 TEWL 處於適宜狀態時，藉維持該狀態，可表現健康的皮膚狀態。因此，也可將本發明的外用組成物當作經表皮水分喪失量增加用之外用組成物，或是當作經表皮水分喪失量調節用之外用組成物來使用。再者，可依據習知之方法測定經表皮水分喪失量，例如可以使用 DermaLab (Cortex Technology 公司製) 等之測定器來測定。

[0041] 像這樣，本發明的外用組成物在保持高角質層水分量的同時，也可以作為用來賦予適度的經表皮水分喪失量之外用組成物使用。另外，本發明的外用組成物，基於此種機能，對提昇角質層的機能是有用的，可以健全地保持角質層。此外，本發明的外用組成物，對於改善角質層含水量及經表皮水分喪失量降低之老化皮膚的症狀 (具體而言，有皮膚表面粗糙、淺裂紋、搔癢等) 是有用的，特別是對於起因於角質層的水分保持能力及屏障機能降低之疾病 (例如老人性乾皮症) 的預防/治療也可以有效地適用。

[0042] 此外，本發明係提供一種皮膚中之 IGF-1 分泌促進方法，特徵在於其係將上述 (A) 成分及 (B) 成分塗布於皮膚上。再者，本發明基於利用 IGF-1 分泌促進所帶來之皮膚水分保持機能的改善效果，提供老人性乾皮症的預防/治療方法。這些方法中之各成分的適用量可依症狀的程度和範圍等來做適當設定，惟以例如，上述 (B) 成分為 1 ~ 5000mg/日，一

日分2~3次施用為佳。

[0043]本發明也透過混合上述(A)成分及(B)成分和，依需要而添加之其他成分，提供一種簡便地製造具有IGF-1分泌促進作用之外用組成物的方法。本發明的製造方法中，各成分之具體例、混合量等係如上所述。

[0044]2. 其他態樣之組成物

此外，如以下之實施例所示，本發明人等發現，藉併用辣椒鹼和嘌呤鹼基及/或其鹽((B)成分)的作法，可促進IGF-1的分泌。因此，本發明也提供含有上述(B)成分和辣椒鹼類之外用組成物。但是，此處記載的辣椒鹼類，因其不具有精油的特徵之香氣及揮發性，故不包含在精油中，要加以區分。

[0045]已知辣椒鹼類為辣椒的辛辣成分，可列舉如，辣椒素(Capsaicinoids)(脂肪酸在香草胺(vanillylamine)上形成醯胺鍵之化合物的總稱)、辣椒素酯(capsinoids)(脂肪酸在香草醇上形成酯鍵之化合物的總稱)。例如，辣椒素可舉例如，辣椒鹼 (Capsaicin) ((6E)-N-[(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl) methyl]-8- methylnon-6-enamide)、合成辣椒素之壬酸香草醯胺(N-Vanillylnonanamide)等。辣椒素酯可舉例如，二氫辣椒素酯。本發明中，以辣椒鹼、合成辣椒素為佳。雖然也可以用唐辛子做原料以公知之方法進行萃取出供使用，但是較為簡便的是可以在商業上從東京化成工業株式會社等購得。

[0046]相對於本發明之外用組成物的總量，辣椒鹼類之

混合比在，例如，0.000001重量%以上，合適者可以舉例如0.000001~0.01重量%，更好的是0.000001~0.005重量%。

[0047](B)成分可以使用上述之嘌呤鹼基及/或其鹽。

[0048]雖然本發明的外用組成物中，(B)成分與辣椒鹼的混合比只要會發揮本發明之效果即可，並不特別限定，但是可以舉例如，相對於(B)成分1重量份，辣椒鹼為0.00000005~1重量份，以0.00000005~0.1重量份為宜，形成0.0000001~0.1重量份之範圍更佳。在此，當(B)成分為嘌呤鹼基的鹽類時，前述混合比為換算成嘌呤鹼基的重量的數值。

[0049]此外，對於含有(B)成分及辣椒鹼類之情形的外用組成物，有關該外用組成物之形態、施用方法也如同上述『1. 外用組成物』一欄所載。

[0050]雖然辣椒鹼作為IGF-1之分泌促進劑是已知的，但是本發明藉由組合使用辣椒鹼類和嘌呤鹼基，可達成較之單獨使用辣椒鹼類為高的IGF-1分泌促進作用。此外，藉由組合使用辣椒鹼類和嘌呤鹼基，亦可降低辣椒鹼類的使用濃度。

實施例

[0051]以下，將揭示試驗例等以更詳細地說明本發明，但是本發明並不限於這些內容。再者，下述實施例、比較例中，只要沒有特殊限定，%代表重量%。

[0052]實施例1~3、比較例1~5

爲了檢驗精油對皮膚中之IGF-1的分泌量所產生之作用如何地受到AMP的影響，以常法調製含有精油和AMP之下述組成物(實施例1~3、比較例1~5)。用NaOH將各組成物的pH值調整成pH 6.5~7.0。

[0053]表1

		無水乙醇	PEN 4630	AMP	八角茴香油	歐洲赤松油	雜薰衣草油	磷酸緩衝液 (pH7.0)	NaOH
實施例1	20%八角茴香油+10%AMP	20	1	10	20	—	—	餘量	適量
實施例2	20%紅松葉油+10%AMP	20	1	10	—	20	—	餘量	適量
實施例3	20%薰衣草油+10%AMP	20	1	10	—	—	20	餘量	適量
比較例1	基質	20	1	—	—	—	—	餘量	適量
比較例2	10%AMP	20	1	10	—	—	—	餘量	適量
比較例3	20%八角茴香油	20	1	—	20	—	—	餘量	適量
比較例4	20%歐洲赤松葉油	20	1	—	—	20	—	餘量	適量
比較例5	20%雜薰衣草油	20	1	—	—	—	20	餘量	適量

PEN4630；聚氧乙烯聚氧丙稀癸基十四烷基醚(polyoxyethylene polyoxypropylene decyl tetradecyl ether)

AMP；腺苷5'-一磷酸

八角茴香油；來自八角茴果實之精油(株式會社永廣堂本店製)

歐洲赤松葉油；來自歐洲赤松葉之精油(株式會社永廣堂本店製)

雜薰衣草油；來自雜薰衣草全草之精油(株式會社永廣堂本店)

磷酸緩衝液；使用磷酸緩衝劑粉末(1/15 mol/l，pH7.0；和光純藥工業株式會社製)

[0054] 試驗例1：精油與AMP的組合所造成之IGF-1分泌促進效果(1)

[試驗1-1]

將試液 400 μ L 塗布於無毛小鼠 (*hairless mouse*·Hos:HR-1，日本SLC(株)，雌性，6~8週齡)的背部皮膚(3cm \times 5cm)。塗布30分鐘後採取皮膚樣本，經冷凍破碎後，測定皮膚中IGF-1的濃度。使用Quantikine(註冊商標)小鼠IGF-1免疫測定系統(R&D Systems, Inc.)進行IGF-1濃度的測定。

[0055] 試驗組分組如下表2，試液使用示於表1的組成物。結果示於第1a圖(平均值 \pm 標準誤差)。

[0056] 表2

試驗組	例數(隻)
未投藥	6
比較例2(10%AMP)	6
比較例3(20%八角茴香油)	6
實施例1(20%八角茴香油+10%AMP)	6

[0057] [試驗1-2]

依據試驗1-1中記載的方法，測定所分泌的IGF-1濃度。試驗組分組如下表3，試液使用示於上述表1之組成物。結果示於第1b圖(平均值 \pm 標準誤差)。

[0058] 表3

試驗組	例數(隻)
比較例1(基質)	6
比較例2(10%AMP)	6
比較例3(20%歐洲赤松葉油)	6
實施例1(20%歐洲赤松葉油+10%AMP)	6

[0059][試驗1-3]

依據試驗1-1中記載的方法，測定所分泌的IGF-1濃度。試驗組分組如下表4，使用示於上述表1之組成物。結果示於第1c圖(平均值±標準誤差)。

[0060]表4

試驗組	例數(隻)
比較例1(基質)	6
比較例2(10%AMP)	6
比較例3(20%雜薰衣草油)	6
實施例1(20%雜薰衣草油+10%AMP)	6

[0061]從第1a圖(八角茴香油+AMP)的結果，顯示八角茴香油本身也具有對皮膚內IGF-1之分泌促進作用，但是藉由與單獨使用時並無IGF-1分泌促進作用之AMP併用，可顯著地增強其效果(P=0.0002，單因子變異數分析(1-Way ANOVA))。

[0062]從第1b圖(歐洲赤松油+AMP)的結果，顯示單獨使用AMP及單獨使用歐洲赤松葉油並未發現IGF-1分泌的促進作用，但是藉併用AMP和歐洲赤松葉油，IGF-1的分泌顯著地受到促進(P=0.0175，單因子變異數分析)。

[0063]從第1c圖(雜薰衣草油+AMP)的結果，顯示藉併用雜薰衣草油和AMP，IGF-1的分泌表現出顯著受到增強之趨勢。

[0064]從以上內容可知，單獨使用AMP時雖然不能獲得充分的IGF-1分泌促進作用，但是在實施例1、2及3，特別是實施例1及2的組成物，顯示其發揮顯著的IGF-1的分泌促進作用。

[0065]此外，已知八角茴香油含有茴香醚(anethole)作為主要成分。因小茴香油、大茴香油中亦含有茴香醚，故組合使用小茴香油及大茴香油與AMP時，也可期待與使用八角茴香油時同樣優異之IGF-1分泌促進效果。

[0066]試驗例2：壬酸香草醯胺與AMP的組合所造成之IGF-1分泌促進效果

在上述表1所示實施例1中，使用壬酸香草醯胺((東京化成工業株式會社製)；濃度0.001%)代替精油，和試驗例1同樣地調製試驗液，將其當作實施例4。此外，將實施例4中不含壬酸香草醯胺之試驗液(比較例6)、實施例4中不含AMP之試驗液(比較例7)分別當作對照使用。

[0067]將試驗液400 μ L塗布於無毛小鼠(Hos:HR-1，日本SLC(株)，雌性，6~8週齡)的背部皮膚(3 cm \times 5 cm)。塗布60分鐘後採取皮膚樣本，經冷凍破碎後，測定皮膚中IGF-1的濃度。使用Quantikine(註冊商標)小鼠IGF-1免疫測定系統(R&D Systems, Inc.)進行IGF-1濃度的測定。試驗組分組如下表5。結果示於第2圖。用平均值表示IGF-1濃度值(n=3)。

[0068]表5

試驗組群	例數(隻)
比較例1(基質)	3
比較例6(1%AMP)	3
比較例7(0.001%壬酸香草醯胺)	3
實施例4(0.001%壬酸香草醯胺+1%AMP)	3

[0069]從第2圖，可確認壬酸香草醯胺和AMP組合使用時也具有IGF-1分泌促進效果。

[0070]試驗例3：精油和AMP的組合所造成之IGF-1分泌

促進效果(2)

將試驗液 300 μ L 塗布於無毛小鼠(Hos:HR-1，日本SLC(株)，雌性，7週齡)的背部皮膚(3 cm \times 5 cm)。塗布30分鐘後採取皮膚樣本，經冷凍破碎後，測定皮膚中IGF-1濃度。使用Quantikine(註冊商標)小鼠IGF-1免疫測定系統(R&D Systems, Inc.)進行IGF-1濃度的測定。

[0071]試驗是做塗布、未塗布兩組間的比較。試驗液中除在試驗例1中已確認有IGF-1分泌促進效果之八角茴香油、歐洲赤松油、雜薰衣草油以外，製劑是使用組合其他精油(北非雪松油、北美香柏葉油、萊姆油、野薄荷油、迷迭香油及松節油)之精油混合物0.03%以使其具有合宜的香氣性，和1%的AMP，並且加入適當的一般基質之乳液製劑。結果示於表6(平均偏差 \pm 標準誤差)。

[0072]表6

	IGF-1量 (ng/g 組織)
未塗布(n=6)	72.3 \pm 2.3
試驗液(n=6)	85.1 \pm 2.9

[0073]從表6可以確認，在做成組合精油混合物和AMP的製劑之情形中，也同樣可以確認到有顯著的IGF-1分泌促進效果($P < 0.05$)。

[0074]此外，如先前所述，將八角茴香油、小茴香油、大茴香油和上述之精油總計9種混合時，從香氣性的面來看，效果尤其好。

[0075]試驗例4：對角質層水分量及經表皮水分喪失量的影響(1)

本試驗例是以9名健康，年齡30~55歲(平均45歲)之男性作為受試者進行的。以受試者左右大腿正面設置的5×8cm的區域作為試驗部位。左右一邊的試驗部位塗布試驗液，另一邊的試驗部位不塗布。塗布量為一日2次(午前·午後)，每次約0.1g(使用的容器之2滴份)、塗布時間帶是以6：00開始至12：00止為午前塗布，18：00開始至24：00入浴後止為午後塗布。使用示於下表7之組成的皮膚乳液作為試驗液。

[0076]表7

	成分名	混合量(重量%)
1	腺苷一磷酸	1.0
2	異聚甘油單異硬脂酸酯	2.0
3	十聚甘油單豆蔻酸酯	0.5
4	2-乙基己酸三甘油酯 <i>Glyceryl tri(2-ethylhexanoate)</i>	1.0
5	液態石蠟	4.0
6	<i>dl-α</i> -生育酚醋酸酯	0.1
7	濃甘油	3.0
8	二丙二醇	3.0
9	甲基丙烯酸共聚物	0.4
10	精油混合物* 1)	0.05
11	防腐劑	適量
12	PH調節劑	適量
13	精製水	剩餘

* 1)精油混合物：由大茴香油、北美香柏油、北非雪松油、雜薰衣草油、萊姆油、野薄荷油、歐洲赤松油、迷迭香油及松節油所得之精油的混合物

[0077]受試者於測定前，先用所指定之肥皂(Kao White；花王株式會社製)洗淨測定部位(大腿部)，然後用油性筆標記測定部位，在控制於溫度20℃、相對濕度50%RH之房間內，以仰躺在床上的狀態安靜20分鐘。之後，測定

角質層水分量、經表皮水分喪失量。此時，以未塗布部分作對照。在塗布前、塗布4週後及8週後進行測定。結果示於第3a圖及3b圖。

[0078]依據下述方法進行角質層水分量測定、經表皮水分喪失量測定及數據解析。

[0079] <角質層水分量>

用SKICON-200(IBS株式会社)測定電導率(μS)作為角質層水分量的指標。施行7次測定，以中間5組數據的平均值作為測定值。

[0080] <經表皮水分喪失量(TEWL)>

使用DermaLab(Cortex Technology)測定經表皮水分喪失量($\text{g}/\text{h}\cdot\text{m}^2$)。施行五次測定，以其平均值作為測定值。

[0081] <數據解析>

針對塗布組相對於未塗布組的差，在各測定日(塗布4週後、塗布8週後)的比較採用相對應的t檢定作為顯著差檢定(*test of significant difference*)。圖中#表示在 $P < 0.05$ 有顯著差。

[0082]從第3a圖所示的結果，顯示在試驗液塗布4週及8週期間，角質層水分量顯著增加。此外，從第3b圖，顯示在塗布本發明的外用組成物8週後，與未塗布相比，TEWL顯著地上升。

[0083]亦即，塗布試驗液時，既可以保持高角質層水分量，同時也可以保持經表皮水分喪失量在一高數值，顯示皮膚被保持於健康狀態。

[0084]此外，在本試驗例4中，從一般的皮膚效能指標之柔軟性和彈性的面來做評估之結果示於第3c、3d圖。

[0085]柔軟性、彈性的測定及數據解析係依據下述之方法。

[0086] < 柔軟性·彈性 >

使用Cutometer MPA580(CK electronic GmbH公司)測定皮膚的柔軟性及彈性。依據機器附屬的說明書所記載之標準方法施行測定。施行5次測定，以其平均值作為測定值。

[0087] < 數據解析 >

針對塗布組相對於未塗布組的差，在各測定日(塗布4週后、塗布8週后)的比較採用相對應的t檢定作為顯著差檢定(*test of significant difference*)。圖中#表示在 $P < 0.05$ 有顯著差。

[0088]從第3c圖所示的結果，顯示藉試驗液的塗布，可顯著地抑制肌膚柔軟性降低。此外，從第3d圖可以確認肌膚彈性上升。

[0089]此外，為確認塗布試驗液所帶來之皮膚表面的肌理變化，在塗布前後進行皮膚檢體樣本的圖像拍攝。

[0090] < 皮膚表面肌理的評估 >

製作皮膚檢體樣本來進行皮膚表面肌理的評估。皮膚檢體樣本係使用反射型複製解析系統ASA-03R(Asahibio-med)，以所附說明書記載之方法製作皮膚表面形態的複製品，然後拍攝影像進行評估。

[0091]由示於第3e圖之結果，確認藉塗布試驗液8週期

間，皮膚肌理明顯變細。

[0092]由試驗例4的結果，顯示透過組合上述9種精油的混合物和，AMP並施用於皮膚上，可以正常地保持皮膚水分量，並且也使柔軟性及彈性提高。此外，藉塗布本發明的外用組成物於皮膚上，皮膚表面的肌理會變細，可以得到水嫩健全的皮膚。

[0093]試驗例5：對角質層水分量及經表皮水分喪失量的影響(2)

實施以下試驗的目的是為確認這些效果可以表現在全身。本試驗例以7名健康，年齡39~57歲(平均49.0歲)之男性作為受試者進行試驗。在受試者左右一邊的踵部設置4×4cm的區域作為試驗部位。在左右一邊的試驗部位塗布試驗液(含有0.5%AMP和0.03%精油混合物之乳液製劑)，另一邊的試驗部位未塗布。塗布量為，每1次約0.2g，1日2次(午前·午後)，塗布時間帶以6：00開始至12：00止為午前塗布，18：00開始至24：00入浴後止為午後塗布。

[0094]之後，以和試驗例4相同的方法測定受試者的角質層水分量、經表皮水分喪失量並拍攝照片。在塗布開始前、塗布4週後及8週後進行測定。結果示於第4圖。

[0095]從第4a及4b圖可以看到，透過塗布試驗液，與未塗布相較，角質層水分量的增加，TEWL明顯上升。

[0096]此外，以確認塗布試驗液對皮膚所帶來之效果為目的，拍攝從試驗開始8週後的評估部位，將放大的照片影像化。其影像示於第4c圖。

[0097]由第4c圖可以明白，透過塗布試驗液，皮膚表面的狀態獲得改善。

[0098]從本試驗例可以看到，在通常被認知是體表當中特別容易乾燥，而且容易發生皸裂等情形之腳後跟部分，可以確認角質層水分量的增加及經表皮水分喪失量的上升，皮膚表面狀態明顯改善。

[0099]試驗例6：對角質層水分量及經表皮水分喪失量的影響。(3)

本試驗例以5名年齡在47~57歲(平均53.2歲)的健康男性作為受試者進行試驗。在受試者前腕內側部分各2個位置(肘側與腕關節側)分別設置4×4cm的區域，以此作為試驗部位。在左右一邊的肘側塗布部位塗布試驗液(上述試驗例3中使用之皮膚乳液)，在另一邊的肘側塗布部位塗布不含腺苷一磷酸及精油之市售的一般的皮膚乳液(一般製劑)。塗布次數為1日2次(午前·午後)，塗布時間帶以6:00開始至12:00止為午前塗布，18:00開始至24:00入浴後止為午後塗布。塗布量為每1次約0.05g(所使用容器的1滴份)。

[0100]受試者在測定前，先用指定之肥皂(Kao White·花王株式會社製)洗淨測定部位(前腕內側部)後，使用油性筆標記測定部位，在控制於溫度20℃、相對濕度50%RH的房間內，仰躺於床上的狀態安靜20分鐘。之後測定角質層水分量及經表皮水分散喪失量(TEWL)。於塗布開始前及塗布4週時進行測定。

[0101]角質層水分量的測定、經表皮水分喪失量及數據

解析係採用和試驗例4相同的方法。結果示於第5a圖及5b圖。

[0102]從第5a圖及5b圖可以看到，關於角質層水分量的變化，塗布試驗液與一般製劑的任一種時，角質層水分量都增加。另一方面，在試驗液塗布的情形中，4週後與塗布一般製劑相比，可發現TEWL顯著上升。

[0103]亦即，塗布試驗液時，可同時實現高角質層水分量和經表皮水分喪失量，可將皮膚保持在水嫩且健康的狀態。另一方面，塗布一般的皮膚乳液時，僅可以保持高角質層水分量，卻不能使經表皮水分喪失量提高。

[0104]另外，針對試驗液(化妝水(skin lotion))也進行同樣的試驗，與一般製劑(化妝水)比較時，每種情形角質層水分量均上升，但是，對於TEWL，在使用試驗液(化妝水)時，可發現上升趨勢。作為試驗液使用之化妝水的組成如下。

[0105]表8

	成分名	分配量(重量%)
1	腺苷一磷酸	1.0
2	1,3-丁二醇	2.0
3	濃甘油	2.0
4	聚氧乙烯山梨糖醇酐單月桂酸(20E.O.)	1.0
5	乙醇	5.0
6	精油混合物*1	0.05
7	防腐劑	適量
8	pH調節劑	適量
9	精製水	餘量

[0106] *1 精油混合物使用與表7相同的物質。

[0107] <處方例>

以下雖揭示本發明的外用組成物之處方例，但是本發明並不限定於這些例子。化妝水、乳液及美容液可依據各處方例所示之組成，以一般方法調製。再者，將各處方例的合計量尚作100重量%加以記載。

[0108]表9

化妝水

	成分名	分配量(重量%)
1	腺苷-5'-一磷酸二鈉	2.0
2	1,3-丁二醇	2.0
3	濃甘油	2.0
4	聚氧乙烯山梨糖醇酐單月桂酸	1.0
5	乙醇	5.0
6	八角茴香油	0.02
7	防腐劑	適量
8	pH調節劑	適量
9	精製水	餘量

[0109]表10

乳液

	成分名	分配量(重量%)
1	腺苷-3',5'-環磷酸	0.5
2	單硬脂酸十聚甘油酯	2.0
3	單硬脂酸甘油酯	1.0
4	硬脂酸	3.0
5	山嵛醇	2.0
6	2-乙基己酸三甘油酯	5.0
7	角鯊烯	2.0
8	十甲基環五矽氧烷 (Decamethylcyclopentasiloxane)	1.0
9	dl- α -生育酚醋酸酯	0.1
10	濃甘油	2.0
11	1,3-丁二醇	3.0
12	丙烯酸甲基丙烯酸烷酯共聚物	0.1
13	精油混合物 ^{*1}	0.1

14	防腐劑	適量
15	pH調節劑	適量
16	精製水	餘量

[0110]*1精油混合物使用與表7相同的物質。

[0111]表11

美容液

	成分名	分配量(重量%)
1	腺苷三磷酸二鈉鹽	1.0
2	二丙二醇	3.0
3	濃甘油	2.0
4	透明質酸鈉(hyaluronic acid sodium)	0.1
5	聚氧乙烷基甲基聚矽氧烷共聚物 (polyoxyethylene methylpolysiloxane copolymers)	0.5
6	甲基乙烷基醚-馬來酸酐共聚物 (methoxyethylene-maleic anhydride copolymers)	0.2
7	乙醇	3.0
8	雜薰衣草油	0.05
9	防腐劑	適量
10	pH調節劑	適量
11	精製水	餘量

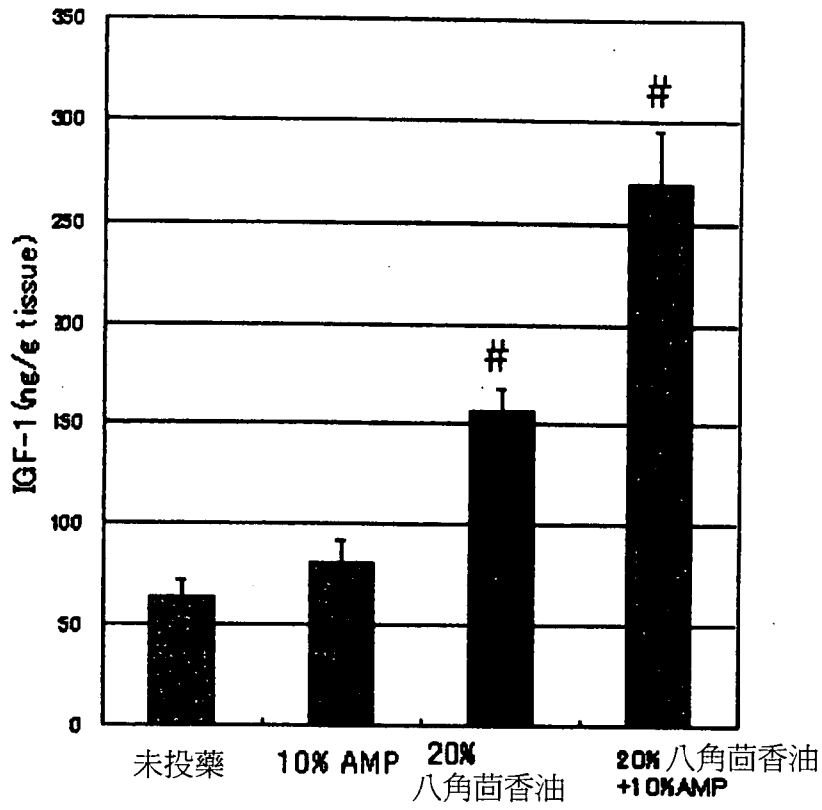
【符號說明】

(無)

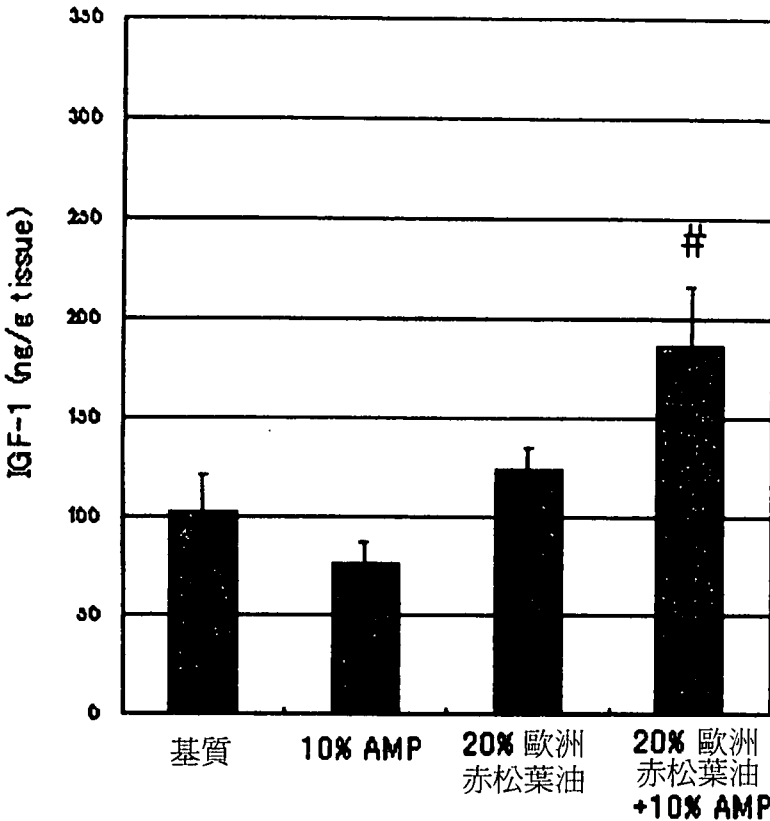
申請專利範圍

1. 一種皮膚外用組成物，含有以下之(A)成分及(B)成分：
(A)辣椒素或辣椒素酯，
(B)選自由腺苷一磷酸及其鹽所構成群組之至少1種。
2. 如請求項1之皮膚外用組成物，其中，(A)成分係選自由辣椒鹼、壬酸香草醯胺及二氫辣椒素酯所構成群組之至少1種。
3. 如請求項1或2之皮膚外用組成物，其中，相對於(B)成分1重量份，(A)成分含有0.00000005~1重量份。
4. 一種在皮膚之IGF-1分泌促進用皮膚外用組成物，其特徵在於摻合以下之(A)成分及(B)成分：
(A)辣椒素或辣椒素酯，
(B)選自由腺苷一磷酸及其鹽所構成群組之至少1種。
5. 一種選自由腺苷一磷酸及其鹽所構成群組之至少1種之用途，該用途係用於提高辣椒素或辣椒素酯在皮膚之IGF-1分泌促進作用，其中該選自由腺苷一磷酸及其鹽所構成群組之至少1者係與辣椒素或辣椒素酯組合使用或併用。

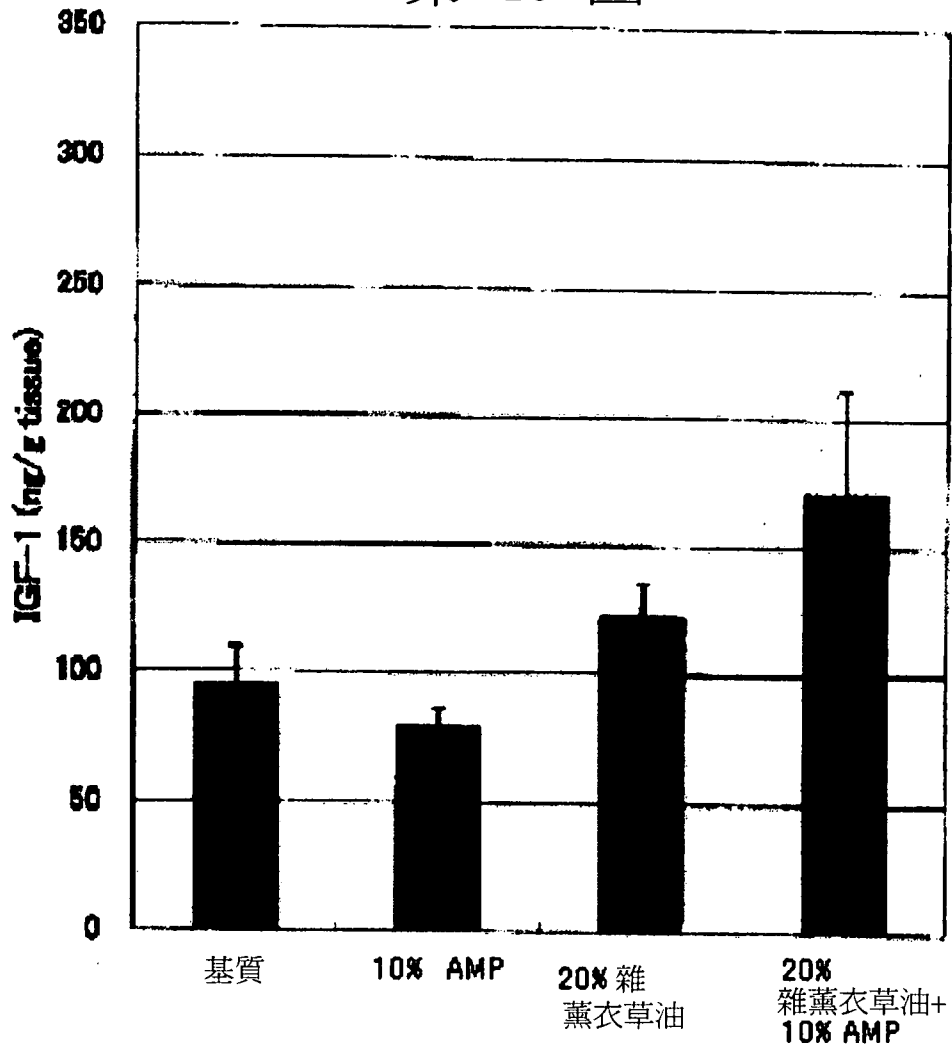
第 1a 圖



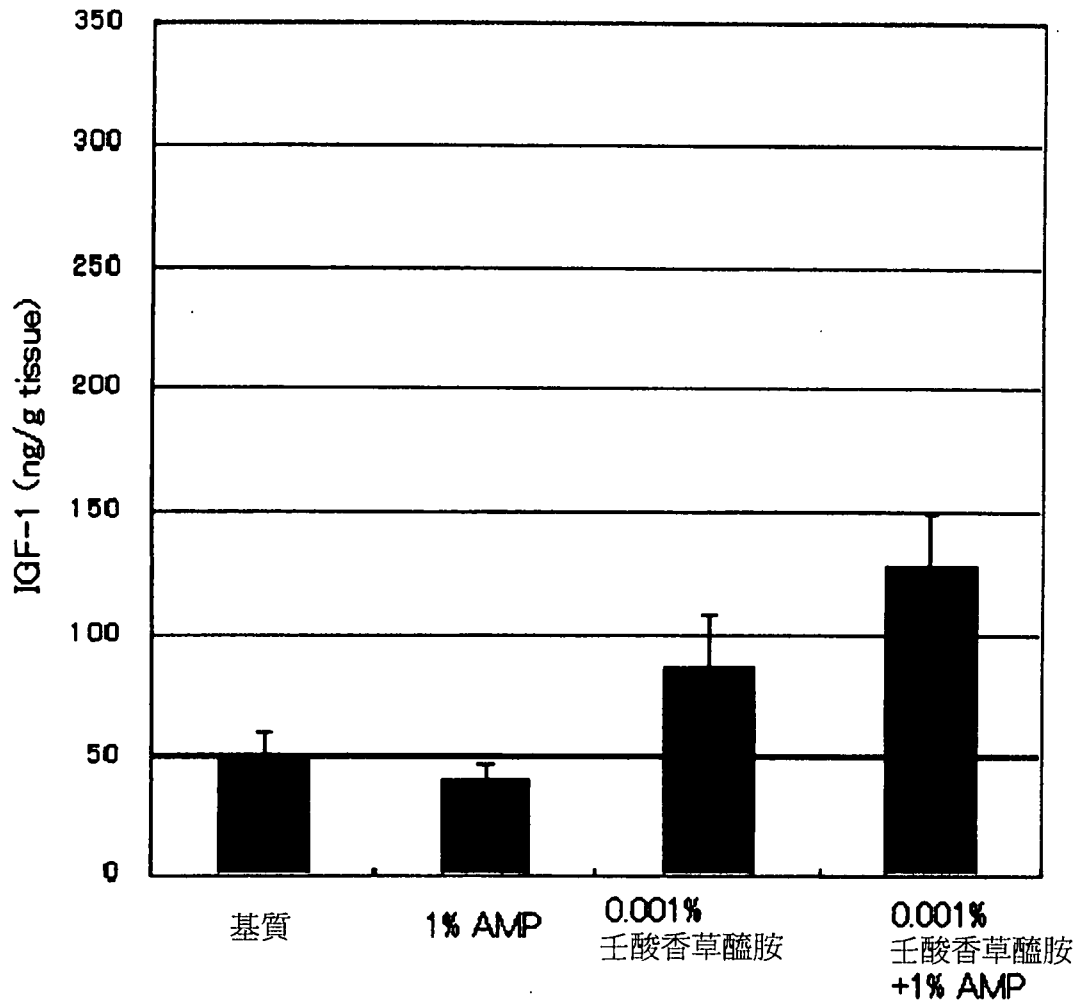
第 1b 圖



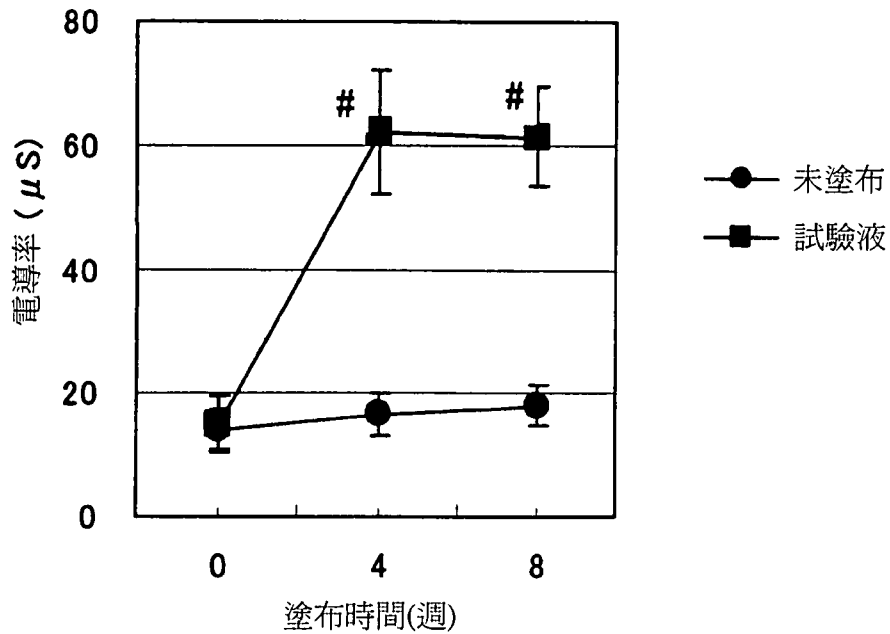
第 1c 圖



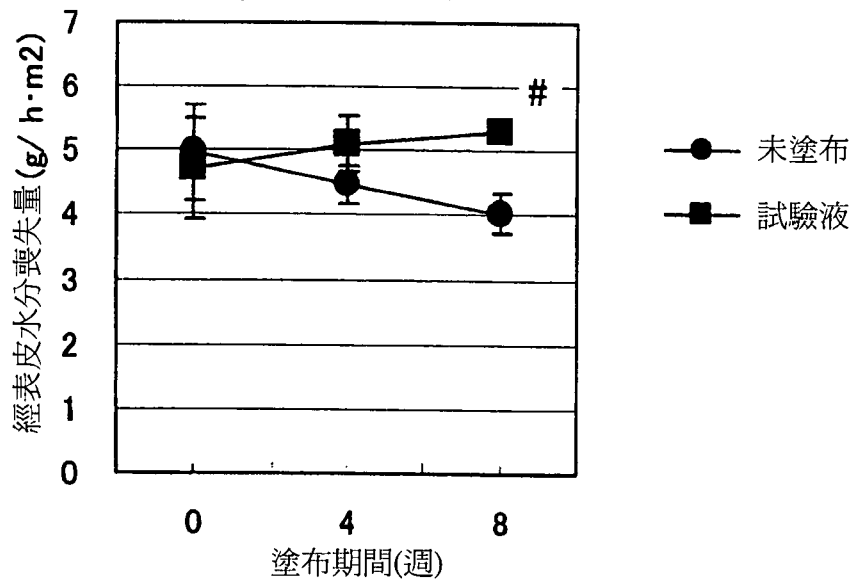
第 2 圖



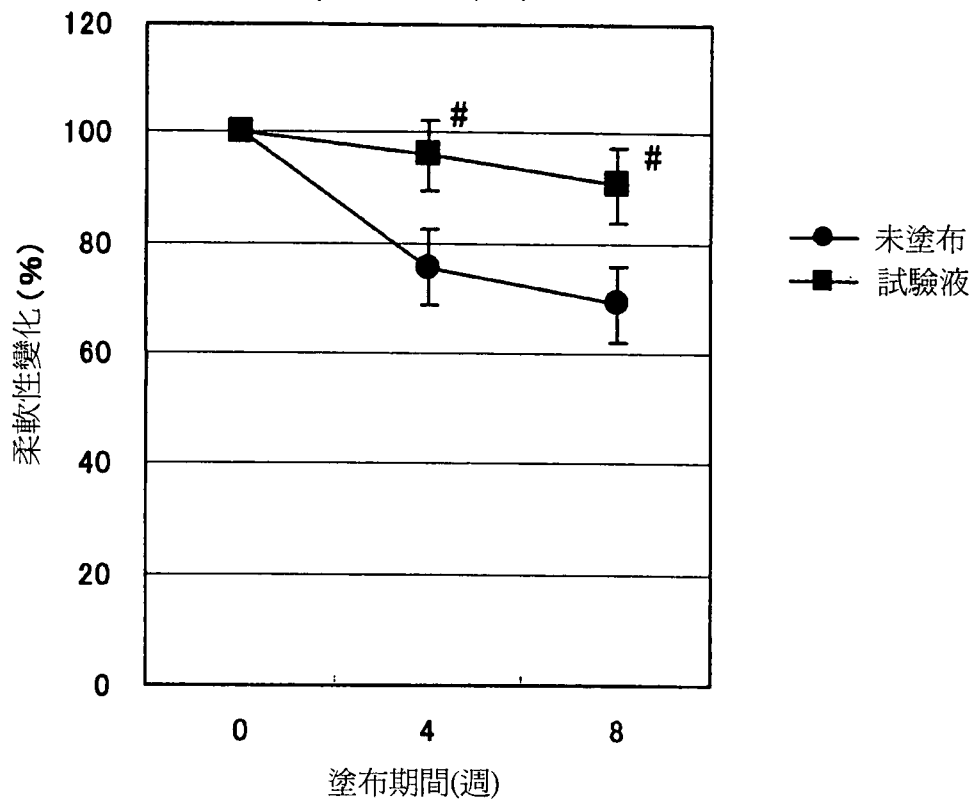
第 3a 圖



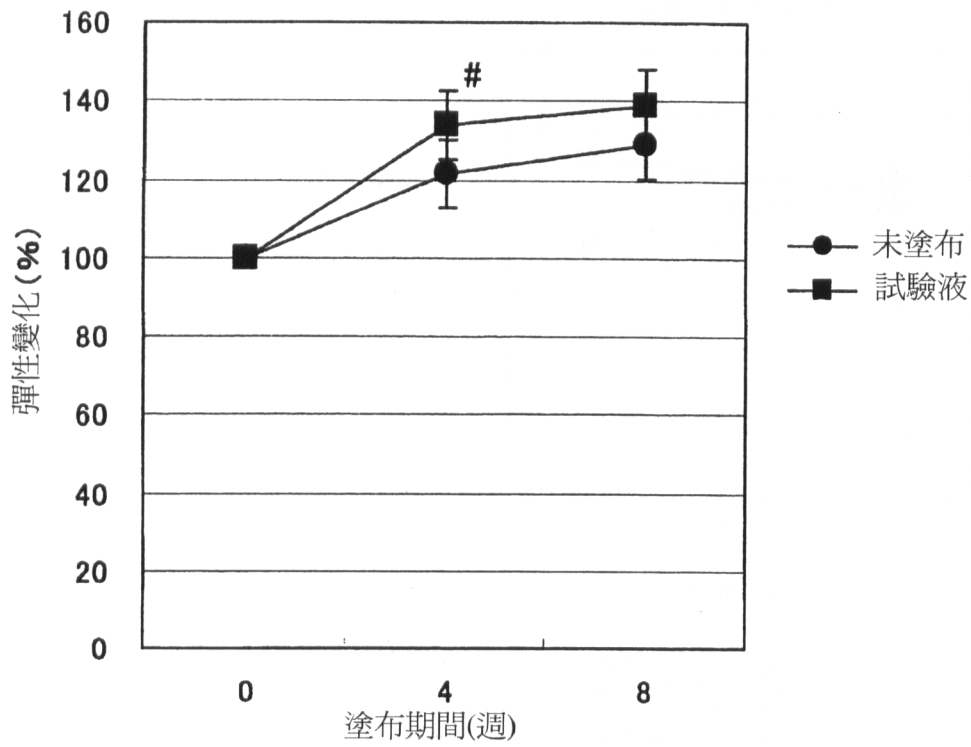
第 3b 圖



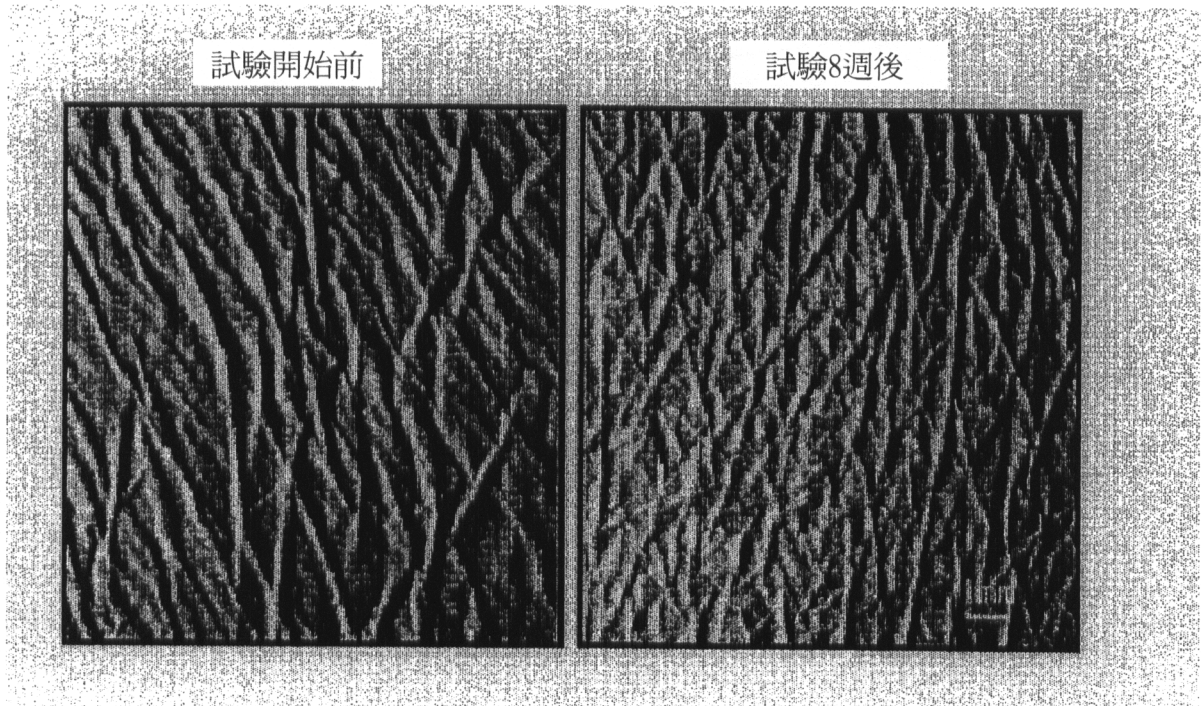
第 3c 圖



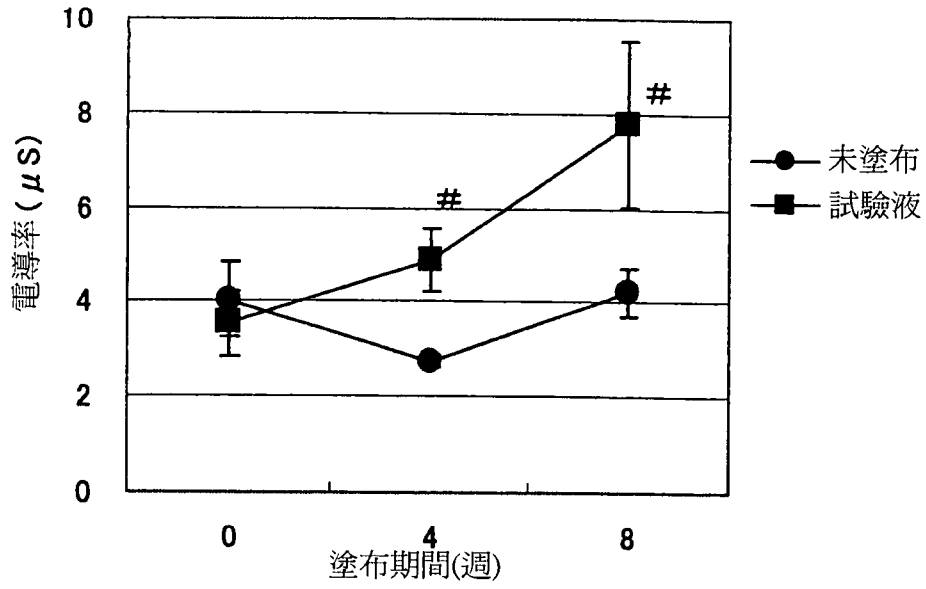
第 3d 圖



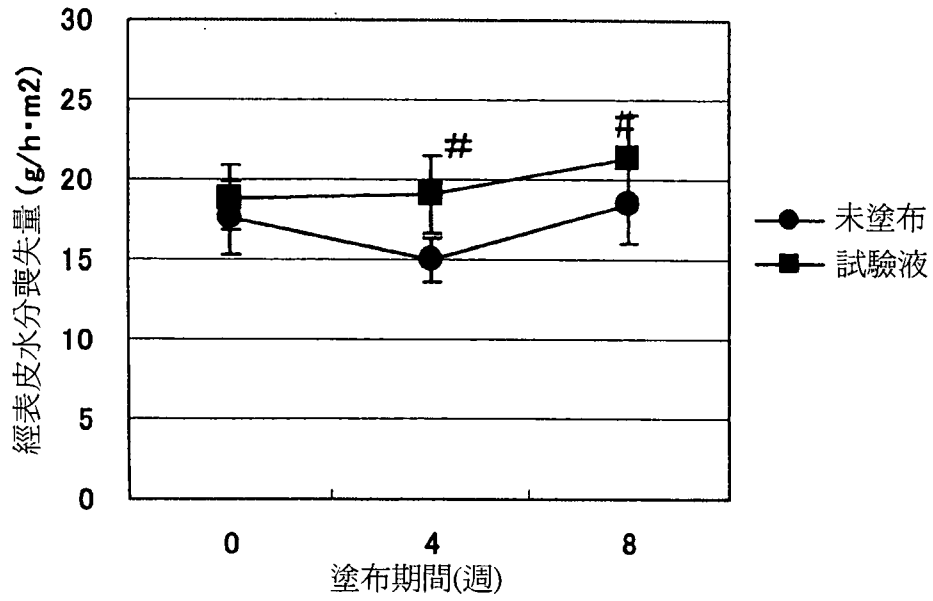
第 3e 圖



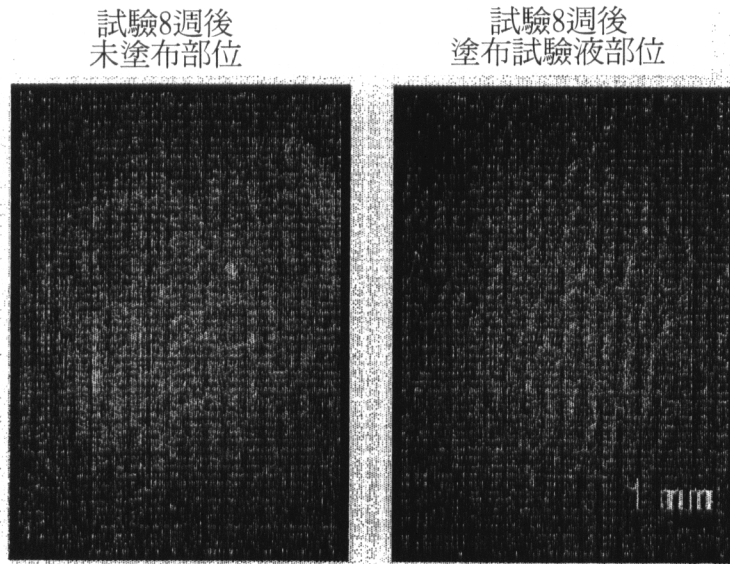
第 4a 圖



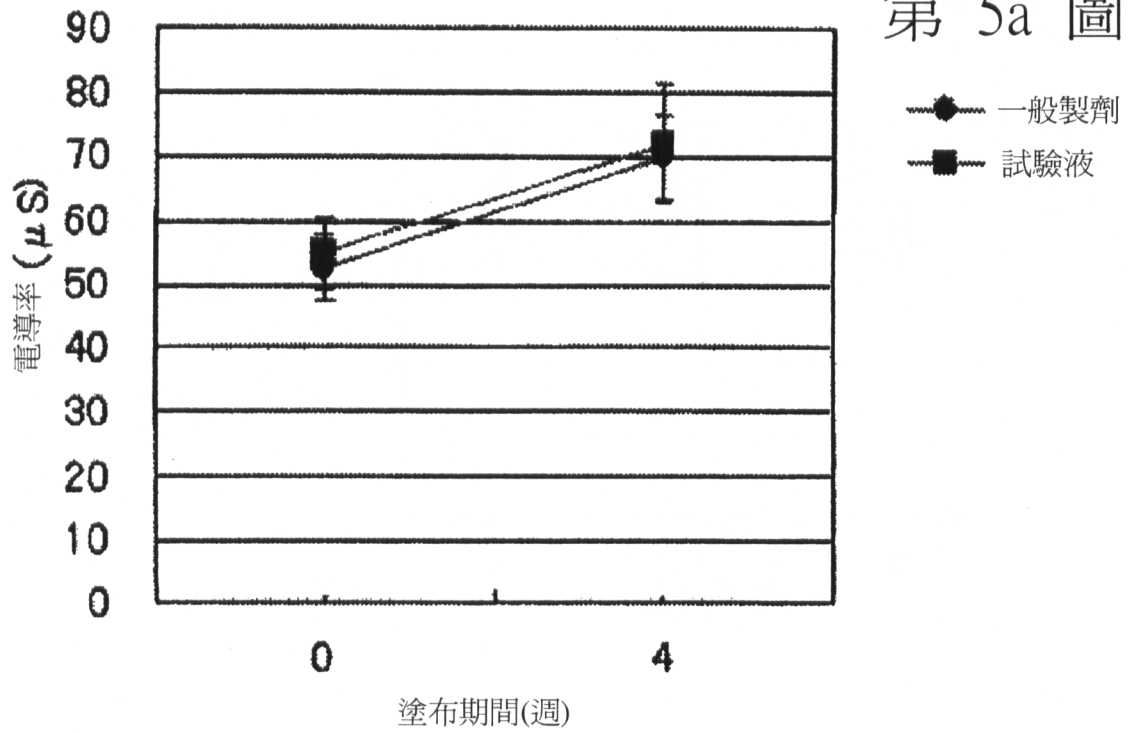
第 4b 圖



第 4c 圖



第 5a 圖



第 5b 圖

