



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102885708 B

(45) 授权公告日 2015. 03. 18

(21) 申请号 201210383098. 4

A61K 31/165(2006. 01)

(22) 申请日 2009. 04. 22

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

2008-150847 2008. 06. 09 JP

2008-222246 2008. 08. 29 JP

CN 1456212 A, 2003. 11. 19, 权利要求 1.

高艺 等. 正交试验法优选辣椒中辣椒素提取工艺的研究. 《林产化学与工业》. 2005, 第 25 卷 (第 02 期), 111-114.

(62) 分案原申请数据

200980100946. 2 2009. 04. 22

审查员 杨倩

(73) 专利权人 大塚制药株式会社

地址 日本东京都

(72) 发明人 青木彰宽 若松康三郎 筱原茂生

高须修

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 杨宏军

(51) Int. Cl.

A61K 8/60(2006. 01)

A61K 8/42(2006. 01)

A61K 31/6615(2006. 01)

A61Q 19/08(2006. 01)

A61Q 19/00(2006. 01)

A61P 17/16(2006. 01)

权利要求书1页 说明书17页 附图8页

(54) 发明名称

外用组合物

(57) 摘要

本发明提供一种可以促进皮肤中的 IGF-1 分泌用的外用组合物,所述外用组合物含有 (A) 辣椒素类;(B) 选自腺苷-磷酸及其盐中的至少一种。另外,本发明提供一种可以增加皮肤的角质层水分量,且将经表皮水分丧失量保持在适当状态的外用组合物。

1. 一种外用组合物, 含有以下 (A) 成分及 (B) 成分:
(A) 辣椒素类;
(B) 选自腺苷一磷酸及其盐中的至少一种,
并且, 相对于 1 重量份 (B) 成分, 含有 0.0000001 ~ 0.1 重量份的 (A) 成分。
2. 如权利要求 1 所述的外用组合物, 其中, (A) 成分为选自辣椒素、壬酸香草酰胺及二氢辣椒素酯中的至少一种。
3. 如权利要求 1 或 2 所述的外用组合物, 其中, 所述外用组合物中含有 0.1 ~ 20 重量% 的 (B) 成分。
4. 一种促进皮肤中的 IGF - 1 分泌用的外用组合物的制备方法,
其特征在于, 配合下述 (A) 成分及 (B) 成分且使相对于 1 重量份 (B) 成分含有 0.0000001 ~ 0.1 重量份的 (A) 成分,
(A) 辣椒素类;
(B) 选自腺苷一磷酸及其盐中的至少一种。

外用组合物

[0001] 本申请是申请日为 2009 年 4 月 22 日、申请号为 200980100946.2 (国际申请号为 PCT/JP2009/058022)、发明名称为“外用组合物”的申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及一种含有精油和嘌呤碱及 / 或其盐的外用组合物。

背景技术

[0003] 皮肤受老年化、目光 (紫外线) 暴露、饮食习惯、压力等影响,可引起各种老化现象。作为皮肤的老化现象,例如以老年斑、雀斑、黄褐斑等色素沉积为主,还可以举出发暗、干燥、皱纹等。防止上述皮肤老化,特别是对女性来说已成为在健康方面、美容方面非常关心的事情。

[0004] 已知精油是存在于植物中的含有挥发性芳香物质的有机化合物。精油除作为香料使用之外,已知还具有抗菌及抗真菌作用、牙周病的预防效果 (参见专利文献 1) 等。但是,目前还不清楚将精油用于皮肤时的效果。

[0005] 迄今为止,作为改善皮肤老化的方法,已知含有腺嘌呤等的 O/W 型组合物 (参见专利文献 2、3)。已知嘌呤碱通过使细胞内 ATP 水平升高显示出促进皮肤再生、防止老年斑、黄褐斑等色素沉积的效果。

[0006] 除此之外,柔软性、弹性、保水能力等与防止皮肤老化有关。老化、压力等以及多种外部因素均可导致皮肤抗老化性降低。另一方面,作为有助于维持或提高柔软性、弹性、保水能力的防御因素,已知有 IGF-1 (胰岛素样生长因子-1)。但是,目前还不知道嘌呤碱具有促进 IGF-1 分泌的作用。

[0007] 目前,在要求外用组合物的生理作用多样化・高度化的过程中,期待进一步开发出对皮肤发挥多方面效果的外用组合物。

[0008] 除此之外,人们还期待利用上述外用组合物能够获得娇嫩的皮肤。皮肤由位于表面的表皮、位于深层的真皮及皮下组织构成,在表皮的最外侧存在角质层。由表皮细胞形成的角质层是将外部环境与身体内部隔开的屏障,该角质层的性质正是决定皮肤娇嫩的极为主要的因素。角质层中存在细胞间脂质、天然保湿因子 (NMF:natural moisturizing factor) 等,不仅防止水分从皮肤内部蒸发,而且通过角质层自身保持适度的水分,保持皮肤表面的柔软和光滑。在评价上述重要的角质层性质中,使用表示角质层水分保持能力的“角质层水分量”、和作为从角质层表面蒸发的水分量的“经表皮水分丧失量 (TEWL: Transepidermal Water Loss)”。

[0009] 随着老年化,皮肤会出现表皮萎缩、角质层肥厚、及存在于角质层下方的颗粒层消失等特征。呈现上述特征的老年化皮肤与年轻皮肤相比,存在角质层水分量低、TEWL 也降低的倾向。已知上述老年化皮肤在外界气体干燥时皮肤表面变粗糙,伴有轻度干裂和发痒。现有的护肤膏 (skin cream) 可以通过保护角质层表面来抑制皮肤蒸发量,能期待暂时性地提高角质层水分量,但一旦中止使用其效果立即消失。其原因在于从内侧向角质层供给的

水分量,即水分的透过量低。因此,为了保持娇嫩、健康的皮肤状态,必需通过使角质层功能正常化,提高角质层水分量,同时切实地保持 TEWL,人们期待一种能够兼顾 TEWL 与角质层水分量双方的组合物。

[0010] 专利文献 1:日本特开平 3-255031 号公报

[0011] 专利文献 2:日本特开 2002-234830 号公报

[0012] 专利文献 3:日本特开 2006-182746 号公报

发明内容

[0013] 本发明的主要目的在于提供一种可以增强促进 IGF-1 分泌的作用的外用组合物。另外,本发明还提供一种可以增加皮肤角质层的水分量,并且将经表皮水分丧失量保持在适当状态的外用组合物。

[0014] 为了解决上述课题,本发明人等进行了深入研究,结果确认选自八角茴香油、侧柏油、北非雪松油(日文原文:アトラ只シーダ油)、杂薰衣草油、梨莓油、薄荷油、欧洲赤松油、迷迭香油、松节油、姜油、桂皮油或丁子香酚(eugenol)中的精油具有 IGF-1 分泌作用。进而,基于上述内容,发现通过将精油与嘌呤碱及/或其盐组合进行使用,可以发挥更优异的促进 IGF-1 分泌的作用。特别是与从八角茴香、欧洲赤松、杂薰衣草中得到的精油组合时,可以确认到显著的促进 IGF-1 分泌的作用。进而,本发明人等发现上述组合物可以增加皮肤角质层水分量,并且将经表皮水分丧失量保持在适当状态。基于上述发现,经过进一步反复研究从而完成本发明。

[0015] 本发明提供以下外用组合物、外用组合物的制备方法及促进皮肤中的 IGF-1 分泌的方法。

[0016] 项 1. 一种外用组合物,含有以下(A)成分及(B)成分:

[0017] (A) 精油;

[0018] (B) 选自嘌呤碱及其盐中的至少一种。

[0019] 项 2. 如项 1 所述的外用组合物,其中,(A)成分为选自八角茴香油、侧柏油、北非雪松油、杂薰衣草油、梨莓油、薄荷油、欧洲赤松油、迷迭香油及松节油中的至少一种精油。

[0020] 项 3. 如项 1 或 2 所述的外用组合物,其中,(A)成分为选自八角茴香油、欧洲赤松油及杂薰衣草油中的至少一种精油。

[0021] 项 4. 如项 1~3 中任一项所述的外用组合物,其中,(A)成分为含有八角茴香油、欧洲赤松油及杂薰衣草油的混合物的精油。

[0022] 项 5. 如项 1~4 中任一项所述的外用组合物,其中,(A)成分为含有八角茴香油、侧柏油、北非雪松油、杂薰衣草油、梨莓油、薄荷油、欧洲赤松油、迷迭香油及松节油的混合物的精油。

[0023] 项 6. 如项 1~5 中任一项所述的外用组合物,其中,(B)成分为腺苷的磷酸酯或其盐。

[0024] 项 7. 如项 1~6 中任一项所述的外用组合物,其中,(B)成分为腺苷 5'-一磷酸或其盐。

[0025] 项 8. 如项 1~7 中任一项所述的外用组合物,其中,(A)成分的配合比例为 0.00001~40 重量%。

[0026] 项 9. 如项 1～8 中任一项所述的外用组合物,其中,(B) 成分的配合比例为 0.01～20 重量%。

[0027] 项 10. 如项 1～9 中任一项所述的外用组合物,其中,相对于 1 重量份 (B) 成分,(A) 成分的配合比率为 0.0000005～1000 重量份。

[0028] 项 11. 如项 1～10 中任一项所述的外用组合物,用于促进皮肤中的 IGF-1 分泌。

[0029] 项 12. 如项 1～10 中任一项所述的外用组合物,用于增加皮肤中的角质层水分量。

[0030] 项 13. 如项 1～10 中任一项所述的外用组合物,用于调节皮肤中的经表皮水分丧失量 (TEWL)。

[0031] 项 14. 如项 1～13 中任一项所述的外用组合物,为化妆用品或准医药品 (日文原文:医药部外品) 的形态。

[0032] 项 15. 一种促进 IGF-1 分泌用的外用组合物的制备方法,

[0033] 其特征在于,配合下述 (A) 成分及 (B) 成分:

[0034] (A) 精油;

[0035] (B) 选自嘌呤碱及其盐中的至少一种。

[0036] 项 16. 下述 (A) 成分及 (B) 成分在制备促进皮肤中的 IGF-1 分泌用的组合物中的应用,

[0037] (A) 精油;

[0038] (B) 选自嘌呤碱及其盐中的至少一种。

[0039] 项 17. 一种促进皮肤中的 IGF-1 分泌的方法,

[0040] 其特征在于,将下述 (A) 成分及 (B) 成分涂布在皮肤上:

[0041] (A) 精油;

[0042] (B) 选自嘌呤碱及其盐中的至少一种。

[0043] 项 18. 一种老年性干皮症的预防/治疗方法,

[0044] 其特征在于,将下述 (A) 成分及 (B) 成分涂布在皮肤上:

[0045] (A) 精油;

[0046] (B) 选自嘌呤碱及其盐中的至少一种。

[0047] 项 19. 一种外用组合物,含有辣椒素类和选自嘌呤碱及其盐中的至少一种。

[0048] 项 20. 如项 19 所述的外用组合物,其中,辣椒素类为选自辣椒素 ((6E)-N-[(4-羟基-3-甲氧基苯基)甲基]-8-甲基-6-壬烯酰胺)、壬酸香草酰胺 (N-Vanillylnonanamide) 及二氢辣椒素酯中的至少一种。

[0049] 本发明的外用组合物通过将精油与嘌呤碱及/或其盐组合进行使用,可以协同地增强精油所具有的促进 IGF-1 产生的作用,显著地促进皮肤中的 IGF-1 分泌。本发明的外用组合物可以兼有减轻色素沉积 (降低黑色素量)、增加皮肤亮度 (防止暗淡)、促进再生 (turn over) 等效果和保持皮肤水分、增加柔软性等效果,能够有效且多方面地发挥防止皮肤老化的效果。

[0050] 进而,本发明的外用组合物具有增加角质层的水分量,提高皮肤的柔软性及弹性的作用。另外,本发明的外用组合物还具有切实地保持经表皮水分丧失量 (TEWL) 的作用。例如为老年化皮肤时,已知因老年化导致经表皮水分丧失量降低时,皮肤干燥、发痒等。作

为具有上述症状的疾病,具体而言可以举出老年性干皮症。利用本发明的组合物,提高角质层水分量的同时,提高降低了的 TEWL,保持皮肤的水分量为适当状态,由此能够期待改善皮肤功能的效果,维持娇嫩皮肤。因此,本发明的外用组合物也可以用于老年性干皮症的预防/治疗。

[0051] 另外,虽然经表皮水分丧失量高,但角质层含水量降低时,有时会产生发痒、湿疹、肿疱。利用本发明的外用组合物,可以在抑制皮肤干燥的同时,切实地保持经表皮水分丧失量 (TEWL),由此能够防止发痒、湿疹、肿疱等。如上所述,利用本发明的外用组合物,可以将角质层含水量与经表皮水分丧失量的平衡调节为适当状态,保持皮肤为正常状态,进而保持娇嫩的皮肤。此处所谓调节是指改善皮肤的 TEWL 降低的状态,处于适当状态时维持这种状态,由此获得健康的皮肤状态。

具体实施方式

[0052] 1. 外用组合物

[0053] 本发明的皮肤外用组合物含有下述精油 (以下有时记作 (A) 成分) 及嘌呤碱及/或其盐 (以下有时记作 (B) 成分)。以下详细描述本发明的构成。

[0054] (A) 精油

[0055] 本发明中用作 (A) 成分的精油 (essential oil), 是指从植物的花、叶、果实、根、树皮等中得到的含有挥发性、亲油性的芳香物质的提取液, 优选从植物的叶、果实、根、树皮等中得到的含有挥发性、亲油性的芳香物质的提取液。

[0056] 作为可以用作本发明的 (A) 成分的精油, 只要发挥本发明的效果即可没有特别限定, 可以使用从各植物原料中得到的精油, 例如可以举出八角茴香 (*Illicium verum*) 油、茴香 (*Foeniculum vulgare*) 油、茴芹 (*Pimpinella anisum*) 油、侧柏 (*Thuia occidentalis* Linn.) 油、北非雪松 (*Cedrus atlantica* Manetti) 油、杂薰衣草 (*Labandula Hybirda*) 油、梨莓油 (*Citrus aurantifolia*) 油、薄荷 (*Mentha arvensis* var. *piperascens*) 油、欧洲赤松 (*Pinus sylvestris*) 油、迷迭香 (*Rosmarinus officinalis* L.) 油、姜 (*Zingiber officinale*) 油、桂皮 (*Cinnamomum zeylanicum*) 油、丁香 (*Syzygium aromaticum*) 油、松节油等。在上述精油中, 较优选为八角茴香油、茴香油、茴芹油、侧柏油、北非雪松油、杂薰衣草油、梨莓油、薄荷油、欧洲赤松油、迷迭香油及松节油; 更优选为八角茴香油、茴香油、茴芹油、欧洲赤松油、杂薰衣草油; 特别优选为八角茴香油、欧洲赤松油、杂薰衣草油。

[0057] 在本发明的外用组合物中, 可以从上述精油中选择 1 种进行使用, 或者也可以任意选择 2 种以上进行使用。组合 2 种以上精油进行使用时, 其组合方案只要不影响本发明的效果即可, 没有特别限定。混合 2 种以上精油进行使用时, 作为优选的组合, 从效果及香气性方面考虑, 例如可以举出八角茴香油、茴香油、茴芹油、侧柏油、北非雪松油、杂薰衣草油、梨莓油、薄荷油、欧洲赤松油、迷迭香油及松节油的混合物; 较优选举出八角茴香油、侧柏油、北非雪松油、杂薰衣草油、梨莓油、薄荷油、欧洲赤松油、迷迭香油及松节油的混合物。

[0058] 在本发明中, 通过使用上述精油的混合物或含有混合物的精油作为 (A) 成分, 能够进一步显著发挥本发明的效果。

[0059] 采集本发明的精油时使用的各种植物原料的部位, 只要是采集到所期望的精油的部位即可, 没有特别限定, 可以根据植物种类采用目前使用的部位。优选举出各种植

物的花、茎、叶、树枝、果实、根等植物部位、及植物的地上部分等；更优选举出各植物的茎、叶、树枝、果实、根等植物部位、及植物的地上部分等。另外，可以适当组合植物的各部位进行使用。更具体而言，如果为八角茴香油、茴香油及茴芹油，则优选从果实（或干燥果实）中提取的精油。如果为侧柏油，则优选从枝叶中提取的精油。如果为北非雪松油，则优选从树皮中提取的精油。如果为杂薰衣草油，则优选从全草中提取的精油。如果为梨莓油，则优选从果实·果皮中提取的精油。如果为薄荷油，则优选从全草中提取的精油。如果为欧洲赤松油，则优选从叶中提取的精油。如果为迷迭香油，则优选从叶中提取的精油。如果为松节油，则优选从松科 (Pinaceae) 的树木中提取的精油。

[0060] 本发明中使用的精油可以按照目前公知的方法采集，作为采集方法，例如可以举出水蒸气蒸馏法、油脂吸附法、溶剂提取法、压榨法等。上述精油采集方法可以基于所使用植物原料的种类和提取部位、所得精油的性质适当选择。另外，为了更简便，也可以从商业渠道购买作为商品市售的各种精油进行使用，例如可以从小城制药株式会社、司生堂制药株式会社、株式会社永广堂总店等购买。

[0061] 作为本发明的外用组合物中的 (A) 成分的配合比例，只要发挥本发明的效果即可，没有特别限定，例如可以举出 (A) 成分的总量为 0.00001 重量% 以上、优选为 0.00001 ~ 40 重量%、较优选为 0.0001 ~ 30 重量%、更优选为 0.0001 ~ 25 重量%。

[0062] (B) 嘌呤碱及其盐

[0063] 作为本发明中使用的 (B) 成分，可以举出选自嘌呤碱及其盐中的至少 1 种。本发明中嘌呤碱是指嘌呤或以嘌呤核为骨架的各种衍生物（以下称作嘌呤碱）。

[0064] 作为本发明中使用的嘌呤碱，没有特别限定，例如可以举出腺嘌呤、鸟嘌呤、次黄嘌呤、黄嘌呤、腺苷、鸟苷、肌苷、腺苷的磷酸酯〔腺苷 2' - 一磷酸、腺苷 3' - 一磷酸、腺苷 5' - 一磷酸 (AMP)、环腺苷 3', 5' - 一磷酸 (cAMP)、腺苷 5' - 二磷酸 (ADP)、腺苷 5' - 三磷酸 (ATP)〕、鸟苷的磷酸酯 (鸟苷 3' - 一磷酸、鸟苷 5' - 一磷酸、鸟苷 5' - 二磷酸、鸟苷 5' - 三磷酸)、腺苷酸基琥珀酸 (adenylo succinic acid)、黄嘌呤酸、肌苷酸、黄素腺嘌呤二核苷酸 (FAD)、烟酰胺腺嘌呤双核苷酸 (NAD)。其中，可以优选举出腺苷一磷酸 (腺苷 2' - 一磷酸、腺苷 3' - 一磷酸、AMP、cAMP)。AMP 通过与上述 (A) 成分并用，可以进一步显著地发挥促进 IGF - 1 分泌的作用，提高角质层水分量，进而切实地保持经表皮丧失水分量，故特别优选作为本发明的 (B) 成分。

[0065] 另外，对本发明中使用的嘌呤碱的盐没有特别限定。作为嘌呤碱的盐的例子，可以举出与钠、钾等碱金属形成的盐；钙、镁、钡盐等碱土类金属盐；与精氨酸、赖氨酸等碱性氨基酸形成的盐；铵、三环己基铵盐等铵盐；与单异丙醇胺、二异丙醇胺、三异丙醇胺等链烷醇胺形成的盐；氨基甲基丙醇、氨基甲基丙二醇、氨基羟甲基丙二醇等脂肪族二元醇衍生物等。其中，可以优选举出碱金属盐。

[0066] 作为本发明中使用的 (B) 成分，可以优选举出腺苷一磷酸一钠、腺苷一磷酸二钠。

[0067] 在本发明的外用组合物中，可以从上述 (B) 成分中选择 1 种进行使用，或者也可以任意选择 2 种以上进行使用。组合 2 种以上进行使用时，其组合方案只要不影响本发明的效果即可，没有特别限定。

[0068] 相对于本发明外用组合物的总量，(B) 成分的配合比例，例如可以举出以 (B) 成分的总量计为 0.01 重量% 以上、优选为 0.1 ~ 20 重量%、更优选为 0.1 ~ 10 重量%。此处

(B) 成分为嘌呤碱的盐时,上述配合比例为按嘌呤碱的重量换算得到的值。

[0069] 本发明的外用组合物只要含有上述(A)成分及(B)成分即可,对其组合方案没有限定,作为本发明的外用组合物中优选的组合,即(A)成分:精油与(B)成分:嘌呤碱及/或其盐的组合,例如可以举出(A)成分:八角茴香油、茴香油、茴芹油、侧柏油、北非雪松(树皮)油、杂薰衣草油、梨莓油、薄荷油、欧洲赤松(叶)油、迷迭香油及松节油的混合物与(B)成分:腺苷的磷酸酯或其盐的组合;(A)成分:由选自八角茴香油、茴香油、茴芹油、欧洲赤松油及杂薰衣草油中的至少1种得到的精油与(B)成分:AMP或其盐的组合;(A)成分:八角茴香油、侧柏油、北非雪松油、杂薰衣草油、梨莓油、薄荷油、欧洲赤松油、迷迭香油及松节油与(B)成分:AMP或其盐的组合等。通过采用上述(A)成分与(B)成分的组合,可以进一步显著地发挥本发明的优异的效果。

[0070] 作为本发明的外用组合物中的(A)成分及(B)成分的配合比率,没有特别限定,可以根据上述(A)成分及(B)成分的配合比例、该组合物的形态、所期待的效果等适当设定。例如可以举出下述范围,即相对于1重量份配合的(B)成分,(A)成分以总量计为0.0000005~1000重量份、优选为0.000005~100重量份、较优选为0.000001~100重量份、更优选为0.0001~100重量份。此处(B)成分为嘌呤碱的盐时,上述配合比率为按嘌呤碱的重量换算得到的值。

[0071] (C) 其他成分

[0072] 本发明的外用组合物的pH值通常可以在弱酸性~中性范围内,但从对皮肤的低刺激性及改善色素沉积的效果的方面考虑,优选pH为5~7、更优选pH为5.5~7。为了将本发明的外用组合物的pH值调节至上述范围内,可以在该皮肤外用剂中配合pH调节剂。作为上述配合的pH调节剂,只要为弱碱性~碱性,且为药学上或化妆品上允许即可,没有特别限定。例如可以举出氢氧化钠、L-精氨酸、氨基甲基丙二醇、二异丙醇胺、三乙醇胺等。

[0073] 本发明的外用组合物中除上述成分之外,还可以根据需要配合通常外用剂中配合的各种成分或添加剂,例如表面活性剂、增溶成分、油脂类、多元醇、增稠剂、防腐剂、杀菌剂、保湿剂、着色剂、分散剂、抗氧化剂、金属螯合剂、皮肤收敛剂、美白剂、颜料、防臭剂及香料等。需要说明的是,上述成分可以单独配合1种,或者任意组合2种以上进行配合。

[0074] 本发明的外用组合物只要能够制成能以外用方式用于皮肤的组合物即可,对其形态没有特别限定。例如,本发明的外用组合物通过根据需要配合上述各任意成分、进而根据需要配合其他溶剂和通常使用的外用剂的基剂或载体,可以制成各种所期望形态的外用剂,如糊状、泡沫状、凝胶状、液体状、乳液状、混悬液状、膏状、软膏状、片状、棒状、气雾状、喷雾状、擦剂等。它们可以按照本领域通常的方法进行制备。

[0075] 另外,对本发明的外用组合物的用途没有特别限定。例如本发明的外用组合物可以制备成皮肤外用药品;皮肤外用准医药品(日文原文:医药部外品);粉底、腮红、口红、睫毛膏、眼影、眼线、粉、防晒霜等彩妆化妆用品、或乳液、霜、护肤液、油及面膜等基础化妆用品等化妆用品;洗面用品、清洁用品、身体洗涤用品等洗涤用品;清拭剂;洗涤剂;沐浴用剂等各种外用剂。

[0076] 本发明的外用组合物通过用于人皮肤而进行使用。对于本发明的外用组合物的使用量以及次数,没有特别限定。例如可以根据有效成分的种类·浓度、使用者的年龄、性别、症状的程度、使用形态、所期待的程度等,以一日一次或多次的频率将适当量用于全身的皮肤。

肤（特别是色素沉积（老年斑）部位；担心皱纹的部位；担心皮肤干燥的部位（例如肘、膝、脚跟等）；担心发痒、湿疹、肿疱的部位等）。本发明的外用组合物只要适用于皮肤即可，对使用的部分没有特别限定，可以适用于全身。

[0077] 如下述试验例所示，本发明的外用组合物具有促进皮肤中的 IGF-1 分泌的作用。IGF-1（胰岛素样生长因子）是序列与胰岛素高度相似的多肽。IGF-1 除胰岛素样效果（降低血糖作用）之外，还具有细胞生长作用，调节细胞 DNA 合成。因此，通过促进皮肤中的 IGF-1 分泌，能够促进皮肤细胞的生长，改善皮肤上皮层的疾病、症状，可以保持皮肤的健康状态。

[0078] 如上所述，本发明的外用组合物可以用作促进 IGF-1 分泌用的外用组合物或促进 IGF-1 产生用的组合物。另外，基于促进 IGF-1 分泌的功能，可以进一步有效地发挥保持皮肤水分、增加柔软性、减轻色素沉积（降低黑色素量）、改善黄褐斑、增加皮肤亮度（防止暗淡）、促进再生的作用。因此，本发明的外用组合物也可以用作防止皮肤老化用组合物、保湿用组合物、改善色素沉积用组合物或美白用组合物。

[0079] 另外，本发明的外用组合物具有增加角质层的水分量，使角质层柔软的作用。因此，本发明的外用组合物可以用作用于增加皮肤中的角质层水分量的外用组合物。角质层水分量的增加可以按照现有公知的方法进行测定，例如可以使用 SKICON-200（IBS 株式会社制）等测定器。利用上述测定器可以以电导率（ μS ）为指标评价角质层水分量的变化。

[0080] 进而，本发明的外用组合物还具有切实地保持经表皮水分丧失量的作用。经表皮水分丧失量是指水分从皮肤内部向体外的迁移量，通过适度地保持经表皮水分丧失量，可以抑制皮肤干燥，同时防止发痒、湿疹、肿疱等。本发明的外用组合物除提高角质层水分量的作用之外，还具有切实地保持经表皮丧失水分量的作用，因此可以保持皮肤的正常状态，进而实现娇嫩的皮肤。即，将本发明的外用组合物用于经表皮水分丧失量（TEWL）降低的皮肤时，能够使 TEWL 增加且保持适当的状态。另外，TEWL 处于适当的状态时，通过维持这种状态，可以获得健康的皮肤状态。因此，还可以将本发明的外用组合物用作用于增加经表皮水分丧失量的外用组合物、或用于调节经表皮水分丧失量的外用组合物。需要说明的是，经表皮水分丧失量可以按照目前公知的方法进行测定，例如可以使用 DermaLab（Cortex Technology 公司制）等测定器。

[0081] 如上所述，本发明的外用组合物还可以用作用于保持高角质层水分量、且用于使经表皮水分丧失量适度的外用组合物。另外，基于上述功能，本发明的外用组合物对提高基角质层的功能是有用的，可以将角质层保持在健康状态。进而，本发明的外用组合物对角质层水分量及经表皮水分丧失量降低了的老年化皮肤症状（具体而言，皮肤表面的粗糙感、轻度干裂、发痒等）的改善是有用的，特别是也可以有效地适用于因角质层的水分保持能力和屏障功能降低导致的疾病（例如老年性干皮症）的预防/治疗。

[0082] 进而，本发明提供一种促进皮肤中的 IGF-1 分泌的方法，其特征在于将上述（A）成分及（B）成分涂布在皮肤上。进而，本发明基于由促进 IGF-1 分泌获得的保持皮肤水分功能的改善效果，提供一种老年性干皮症的预防/治疗方法。上述方法中的各成分的适用量可以根据症状的程度和范围等适当设定，例如优选作为上述（B）成分为 1 ~ 5000mg/日，1 日分 2 ~ 3 次进行使用。

[0083] 本发明还提供一种通过配合上述（A）成分及（B）成分和根据需要配合其他成分，

来简便地制备具有促进 IGF-1 分泌的作用的外用组合物。本发明的制备方法中,各成分的具体例、配合量等如上所述。

[0084] 2. 其他方案的组合物

[0085] 进而,如下述实施例所示,本发明人等发现通过并用辣椒素类和嘌呤碱及 / 或其盐 (B) 成分),能够促进 IGF-1 分泌。因此,本发明还提供一种含有上述 (B) 成分和辣椒素类的外用组合物。其中,此处所谓辣椒素类,由于不具有作为精油特征的香气和挥发性,所以不属于精油,是与其相区分的物质。

[0086] 已知辣椒素类为辣椒的辣成分,可以举出辣椒碱 (capsaicinoids) (脂肪酸与香草胺形成酸酰胺键的化合物的总称)、辣椒素酯类物质 (capsinoids) (脂肪酸与香草醇形成酯键的化合物的总称)。例如作为辣椒碱,可以举出辣椒素 ((6E)-N-[(4-羟基-3-甲氧基苯基)甲基]-8-甲基-6-壬烯酰胺)、作为合成辣椒碱的壬酸香草酰胺 (N-Vanillylnonanamide) 等。作为辣椒素酯类物质,可以举出二氢辣椒素酯等。本发明中,优选辣椒素、合成辣椒碱。辣椒素也可以以辣椒为原料按照公知的方法提取进行使用,更简便起见,可以从东京化成工业株式会社等通过商业渠道购买。

[0087] 作为辣椒素类相对于本发明的外用组合物总量的配合比例,例如可以举出 0.000001 重量%以上、优选为 0.000001 ~ 0.01 重量%、更优选为 0.000001 ~ 0.005 重量%。

[0088] 作为 (B) 成分可以使用上述嘌呤碱及 / 或其盐。

[0089] 本发明的外用组合物中的 (B) 成分与辣椒素类的配合比率,没有特别限定,只要发挥本发明的效果即可,例如可以举出下述范围,即相对于 1 重量份 (B) 成分,辣椒素类为 0.00000005 ~ 1 重量份、优选为 0.00000005 ~ 0.1 重量部、更优选为 0.0000001 ~ 0.1 重量份。此处, (B) 成分为嘌呤碱的盐时,上述配合比率为换算成嘌呤碱的重量得到的值。

[0090] 进而,对含有 (B) 成分和辣椒素类时的外用组合物,该组合物的形态、使用方法如上述“1. 外用组合物”一栏中所述。

[0091] 已知辣椒素类已用作 IGF-1 分泌促进剂,本发明通过将辣椒素类及嘌呤碱组合进行使用,与单独使用辣椒素类相比,能够更高地促进 IGF-1 分泌。另外,通过将辣椒素类和嘌呤碱组合进行使用,还可以降低辣椒素类的使用浓度。

[0092] 实施例

[0093] 以下给出试验例等,更详细地说明本发明,但本发明并不限于此。需要说明的是,下述实施例及比较例中除非特别规定, %表示重量%。

[0094] 实施例 1 ~ 3、比较例 1 ~ 5

[0095] 为了研究 AMP 对精油的对皮肤中 IGF-1 分泌量的作用产生如何影响,利用常规方法制备含有精油和 AMP 的下述组合物 (实施例 1 ~ 3 及比较例 1 ~ 5)。用 NaOH 调节各组组合物的 pH,使 pH 为 6.5 ~ 7.0。

[0096]

[表1]

		无水乙醇	PEN 4630	AMP	八角茴香 油	欧洲赤松 叶油	杂薰衣草 油	磷酸缓冲 溶液 (pH7.0)	NaOH
实施例1	20%八角茴香油+10%AMP	20	1	10	20	-	-	余量	适量
实施例2	20%欧洲赤松叶油 +10%AMP	20	1	10	-	20	-	余量	适量
实施例3	20%杂薰衣草油+10%AMP	20	1	10	-	-	20	余量	适量
比较例1	基剂	20	1	-	-	-	-	余量	适量
比较例2	10%AMP	20	1	10	-	-	-	余量	适量
比较例3	20%八角茴香油	20	1	-	20	-	-	余量	适量
比较例4	20%欧洲赤松叶油	20	1	-	-	20	-	余量	适量
比较例5	20%杂薰衣草油	20	1	-	-	-	20	余量	适量

PEN4630: 聚氧乙烯聚氧丙烯癸基十四烷基醚 (polyoxyethylene polyoxypropylene decyl tetradecyl ether)

AMP: 腺苷5'-三磷酸

八角茴香油: 来源于八角茴香果实的精油 (株式会社永广堂本店制)

欧洲赤松叶油: 来源于欧洲赤松叶的精油 (株式会社永广堂本店制)

杂薰衣草油: 来源于杂薰衣草全草的精油 (株式会社永广堂本店制)

磷酸缓冲溶液: 使用磷酸缓冲剂粉末 (1/15mol/l, pH7.0; 和光纯药工业株式会社制)

[0097] 试验例 1:由精油与 AMP 的组合产生的促进 IGF-1 分泌的效果 (1)

[0098] [试验 1-1]

[0099] 在无毛小鼠 (Hos :HR-1, 日本 SLC (株), 雌, 6 ~ 8 周龄) 的背部皮肤 (3cm×5cm) 上涂布 400 μ L 受试液。涂布 30 分钟后, 采集皮肤, 冷冻捣碎后, 测定皮肤中 IGF-1 的浓度。IGF-1 浓度的测定中使用 Quantikine (注册商标) Mouse IGF-1 Immunoassay (R&D Systems, Inc.)。

[0100] 试验组如下述表 2 所示, 受试液使用表 1 所示的组合物。结果示于图 1a (平均值 $\pm$ 标准偏差)。

[0101] [表 2]

[0102]

试验组	例数 (只)
未给与	6
比较例 2 (10% AMP)	6
比较例 3 (20% 八角茴香油)	6
实施例 1 (20% 八角茴香油 + 10% AMP)	6

[0103] [试验例 1-2]

[0104] 按照试验 1-1 所述的方法, 测定分泌的 IGF-1 的浓度。试验组如下述表 3 所示, 受试液使用上述表 1 所示的组合物。结果示于图 1b (平均值 $\pm$ 标准偏差)。

[0105] [表 3]

[0106]

试验组	例数 (只)
比较例 1 (基剂)	6
比较例 2 (10% AMP)	6
比较例 4 (20% 欧洲赤松叶油)	6
实施例 2 (20% 欧洲赤松叶油 + 10% AMP)	6

[0107] [试验例 1-3]

[0108] 按照试验 1-1 所述的方法, 测定分泌的 IGF-1 的浓度。试验组如下述表 4 所示, 受试液使用表 1 所示的组合物。结果示于图 1c (平均值 $\pm$ 标准偏差)。

[0109] [表 4]

[0110]

试验组	例数 (只)
比较例 1 (基剂)	6
比较例 2 (10% AMP)	6
比较例 5 (20% 杂薰衣草油)	6
实施例 3 (20% 杂薰衣草油 + 10% AMP)	6

[0111] 图 1a (八角茴香油 + AMP) 的结果表明, 八角茴香油本身也具有促进皮肤中的 IGF-1 分泌的作用, 但通过与单独使用不具有促进 IGF-1 分泌的作用的 AMP 并用, 其效果显著性地增强 ($P = 0.0002$, 1 - Way ANOVA)。

[0112] 图 1b (欧洲赤松油 + AMP) 的结果表明, 单独使用 AMP 及单独使用欧洲赤松叶油均不促进 IGF-1 分泌, 但通过并用 AMP 与欧洲赤松油, 明显地促进 IGF-1 分泌 ($P = 0.0175$, 1 - Way ANOVA)。

[0113] 图 1c (杂薰衣草油 + AMP) 的结果表明, 通过并用杂薰衣草油与 AMP, 具有明显地增强 IGF-1 分泌的倾向。

[0114] 以上表明, 单独使用 AMP 无法得到充分的促进 IGF-1 分泌的效果, 但实施例 1、2 及 3、特别是实施例 1 及 2 的组合物中发挥显著的促进 IGF-1 分泌的作用。

[0115] 另外,已知八角茴香油作为主要成分含有茴香脑(anethole)。由于在茴香油、茴芹油等中也含有茴香脑,所以组合茴香油及茴芹油与 AMP 时,也可以期待与使用八角茴香油时同样优异的促进 IGF-1 分泌的效果。

[0116] 试验例 2:由壬酸香草酰胺与 AMP 的组合产生的促进 IGF-1 分泌的效果

[0117] 上述表 1 所示的实施例 1 中使用壬酸香草酰胺((东京化成工业株式会社);浓度 0.001%)代替精油,与试验例 1 同样地配制受试液,以其为实施例 4。另外,分别使用实施例 4 中不含壬酸香草酰胺的受试液(比较例 6)、实施例 4 中不含 AMP 的受试液(比较例 7)作为对照。

[0118] 在无毛小鼠(Hos:HR-1,日本 SLC(株),雌,6~8 周龄)的背部皮肤(3cm×5cm)上涂布 400 μL 受试液。涂布 60 分钟后,采集皮肤,冷冻捣碎后,测定皮肤中 IGF-1 的浓度。IGF-1 浓度的测定中使用 Quantikine(注册商标)Mouse IGF-1 Immunoassay(R & D Systems, Inc.)。试验组如下述表 5 所示。结果示于图 2。IGF-1 的浓度值为平均值(n=3)。

[0119] [表 5]

[0120]

试验组	例数(只)
比较例 1(基剂)	3
比较例 6(1%AMP)	3
比较例 7(0.001% 壬酸香草酰胺)	3
实施例 4(0.001% 壬酸香草酰胺 +1%AMP)	3

[0121] 由图 2 可以确认,将壬酸香草酰胺与 AMP 组合进行使用时,也有促进 IGF-1 分泌的效果。

[0122] 试验例 3:由精油与 AMP 的组合产生的促进 IGF-1 分泌的效果(2)

[0123] 在无毛小鼠(Hos:HR-1,日本 SLC(株),雌,7 周龄)的背部皮肤(3cm×5cm)上涂布 300 μL 受试液。涂布 30 分钟后,采集皮肤,冷冻捣碎后,测定皮肤中 IGF-1 的浓度。IGF-1 浓度的测定中使用 Quantikine(注册商标)Mouse IGF-1 Immunoassay(R & D Systems, Inc.)。

[0124] 试验在涂布、未涂布两组间进行比较。受试液使用添加有 0.03% 精油混合物和 1% AMP 以及适当的常用基材的乳制剂,所述精油混合物中除试验例 1 中已经确认了具有促进 IGF-1 分泌效果的八角茴香油、欧洲赤松油、杂薰衣草油之外,还组合有其他精油(北非雪松油、侧柏油、梨莓油、薄荷油、迷迭香油及松节油)使制剂具有良好的香气性。结果示于表 6(平均值±标准偏差)。

[0125] [表 6]

[0126]

	IGF-1 的量 (ng/g 组织)
未涂布 (n=6)	72.3±2.3
受试液 (n=6)	85.1±2.9

[0127] 由表 6 可以确认,即使为组合有精油混合物与 AMP 的制剂时,也同样地具有显著性的促进 IGF-1 分泌的效果(P<0.05)。

[0128] 另外,如上所述,将八角茴香油、欧洲赤松油、杂薰衣草油与上述精油、共计 9 种混合时,从香气性方面考虑,特别优异。

[0129] 试验例 4:对角质层水分量及经表皮水分丧失量的影响 (1)

[0130] 将 9 名健康男性、年龄 30 ~ 55 岁 (平均 45 岁) 作为受试者进行本试验例。将设置于受试者的左右大腿部正面的 5×8cm 的区域作为试验部位。在左右一侧的试验部位涂布试验液,在另一侧试验部位不涂布。涂布量为每 1 次约 0.1g (使用的容器的 2 滴的量)、1 日 2 次 (上午・下午),涂布时间段为:上午在 6:00 至 12:00 之间涂布、下午在 18:00 至 24:00 之间的沐浴后进行涂布。使用下述表 7 所示组成的 SkinMilk 作为试验液。

[0131] [表 7]

[0132]

	成分名	配合量 (重量%)
1	腺苷一磷酸	1.0
2	聚甘油单异硬脂酸酯	2.0
3	单肉豆蔻酸十聚甘油酯	0.5
4	2-乙基己酸三甘油酯	1.0
5	液体石蜡	4.0
6	dl- α -生育酚乙酸酯	0.1
7	浓甘油	3.0
8	双丙甘醇	3.0
9	丙烯酸甲基丙烯酸烷基酯共聚物	0.4
10	精油混合物 ^{*1}	0.05
11	防腐剂	适量
12	pH调节剂	适量
13	纯水	余量

[0133] *1)精油混合物:由八角茴香、侧柏、北非雪松、杂薰衣草、梨莓、薄荷、欧洲赤松、迷迭香及松节得到的精油的混合物

[0134] 测定前,受试者使用指定的肥皂(花王 White:花王株式会社制)清洗测定部位(大腿部)后,用油性笔标记测定部位,在控制温度 20℃、相对湿度 50% RH 的房间内在床上安静地仰卧 20 分钟。之后,测定角质层水分量、经表皮水分丧失量。此时,以未涂布部分为对照。在涂布开始前、涂布 4 周后及 8 周后进行测定。结果示于图 3a 及 3b。

[0135] 角质层水分量的测定、经表皮水分丧失量的测定及数据解析按下述方法进行。

[0136] <角质层水分量>

[0137] 利用 SKICON - 200 (IBS 株式会社),测定电导率 (μS) 作为角质层水分量的指标。测定进行 7 次,以中间 5 个数据的平均值为测定值。

[0138] <经表皮水分丧失量 (TEWL)>

[0139] 利用 Derma Lab (Cortex Technology),测定经表皮水分丧失量 ($g / h \cdot m^2$)。测定进行 5 次,以其平均值为测定值。

[0140] < 数据解析 >

[0141] 作为显著性检验,采用 t 检验,即在各测定日(涂布 4 周后、涂布 8 周后)相应地将涂布组相对于未涂布组的差异进行比较。图中 # 表示 $P < 0.05$,差异显著。

[0142] 图 3a 所示的结果表明,涂布试验液 4 周及 8 周时,角质层水分量有意义地增加。另外,图 3b 表明,涂布本发明的外用组合物 8 周后与未涂布相比,TEWL 显著性地升高。

[0143] 即,涂布试验液时,能够保持高的角质层水分量,并且也可以同时保持经表皮水分丧失量为高值,保持皮肤为健康的状态。

[0144] 进而,本试验例 4 中,从作为一般的皮肤效能的指标的柔软性和弹性方面评价其效果,结果示于图 3c、图 3d。

[0145] 柔软性、弹性的测定及数据解析按下述方法进行。

[0146] < 柔软性・弹性 >

[0147] 柔软性及弹性利用 Cutometer MPA580(CK electronic GmbH)进行测定。测定按设备附带的说明书中记载的标准方法进行。测定进行 5 次,以其平均值为测定值。

[0148] < 数据解析 >

[0149] 作为显著性检验,采用 t 检验,即在各测定日(涂布 4 周后、涂布 8 周后)相应地将涂布组相对于未涂布组的差异进行比较。图中 # 表示 $P < 0.05$,差异显著。

[0150] 图 3c 所示的结果表明,通过涂布试验液,能够显著性地抑制皮肤柔软性的降低。另外,由图 3d 可以确认皮肤弹性升高。

[0151] 进而,为了确认由涂布试验液产生的皮肤表面纹理的变化,在涂布前后对皮肤检体样品进行图像拍摄。

[0152] < 皮肤表面纹理的评价 >

[0153] 制作皮肤检体样品对皮肤表面纹理进行评价。皮肤检体样品利用反射复制分析系统 ASA-03R(Asahibiomed),按照附带的说明书中记载的方法制作皮肤表面形态复制品,拍摄图像,进行评价。

[0154] 由图 3e 所示的结果可以确认,通过涂布试验液 8 周,皮肤纹理明显变细。

[0155] 试验例 4 的结果表明,通过将上述 9 种精油的混合物与 AMP 组合将其用于皮肤,能够将皮肤的水分量保持在正常状态,并且还可以提高柔软性和弹性。除此之外,通过将本发明的外用组合物涂布在皮肤上,皮肤表面的纹理变细,可以得到娇嫩、健康的皮肤。

[0156] 试验例 5:对角质层水分量及经表皮水分丧失量的影响(2)

[0157] 为了确认在全身呈现上述效果,进行下述试验。将 7 名健康男性、年龄 39 ~ 57 岁(平均 49.0 岁)作为受试者进行本试验例。在受试者左右一侧的脚跟部设置 4×4cm 的区域,将其作为试验部位。在左右一侧的试验部位涂布试验液(含有 0.5% AMP 和 0.03% 精油混合物的霜剂),在另一例的试验部位不进行涂布。涂布量为每 1 次约 0.2g、1 日 2 次(上午・下午),涂布时间段为:上午在 6:00 至 12:00 之间涂布、下午在 18:00 至 24:00 之间的沐浴后进行涂布。

[0158] 之后,用与试验例 4 同样的方法,测定受试者角质层水分量、经表皮水分丧失量、并拍摄照片。测定在涂布开始前、涂布 4 周后及 8 周后进行。结果示于图 4。

[0159] 由图 4a 及图 4b 可以确认,与未涂布相比,通过涂布试验液,角质层水分量有明显增加、TEWL 显著性升高。

[0160] 进而,为了确认由涂布试验液产生的对皮肤的效果,拍摄从试验开始到 8 周后的评价部位,将放大的部分进行图像化。该图像示于图 4c。

[0161] 图 4c 的结果表明,通过涂布试验液,皮肤表面的状态得到改善。

[0162] 根据本试验例可以确认,在通常认为是体表中特别易于干燥、易于产生干裂等的脚跟部分,角质层水分量增加且经表皮水分丧失量升高,认为皮肤表面状态明显地改善。

[0163] 试验例 6:对角质层水分量及经表皮水分丧失量的影响 (3)

[0164] 将 5 名健康男性、年龄 47 ~ 57 岁 (平均 53.2 岁) 作为受试者进行本试验例。在受试者左右前腕内侧部分分别设置 4×4cm 的区域各两处 (肘侧和手腕侧),将其作为试验部位。在左右一侧的肘侧涂布部位涂布试验液 (上述试验例 3 中使用的 SkinMilk),在另一侧的肘侧涂布部位涂布不含腺苷一磷酸及精油的市售普通的 SkinMilk (一般的制剂)。涂布次数为 1 日 2 次 (上午・下午),涂布时间段为:上午在 6:00 至 12:00 之间涂布、下午在 18:00 至 24:00 之间的沐浴后进行涂布。涂布量为每 1 次约 0.05g (所用容器的 1 滴的量)。

[0165] 测定前,受试者使用指定的肥皂 (花王 White:花王株式会社制) 清洗测定部位 (前腕内侧部) 后,用油性笔标记测定部位,在将温度控制为 20℃、相对湿度控制为 50% RH 的房间内,在床上安静地仰卧 20 分钟。之后,测定角质层水分量、经表皮水分丧失量 (TEWL)。测定在涂布开始前及涂布 4 周进行。

[0166] 角质层水分量的测定、经表皮水分丧失量的测定及数据解析按照与试验例 4 同样的方法进行。结果示于图 5a 及 5b。

[0167] 由图 5a 及 5b 可知,角质层水分量的变化为:在涂布试验液和一般制剂中的任一种时角质层水分量均增加。另一方面,发现涂布试验液 4 周后与涂布一般制剂相比,TEWL 显著性升高。

[0168] 即,涂布试验液时,可以同时实现高角质层水分量与经表皮水分丧失量,可以将皮肤保持在娇嫩、且健康的状态。另一方面,涂布普通的 SkinMilk 时,仅限于保持高角质层水分量,无法提高经表皮水分丧失量。

[0169] 另外,对试验液 (润肤液 (Skin Lotion)) 同样地进行试验,与一般制剂 (润肤液) 相比,结果两种情况下角质层水分量均升高,但使用试验液 (润肤液) 的情况下呈现出 TEWL 升高的倾向。用作试验液的润肤液的组成如下所述。

[0170] [表 8]

[0171]

	成分名	配合量(重量 %)
1	腺苷一磷酸	1.0
2	1, 3-丁二醇	2.0
3	浓甘油	2.0
4	聚氧乙烯山梨糖醇酐单月桂酸酯 (20E.O.)	1.0
5	乙醇	5.0
6	精油混合物 ^{*1}	0.05
7	防腐剂	适量
8	pH调节剂	适量
9	纯水	余量

[0172] *1 精油混合物使用与表 7 相同的物质。

[0173] <处方例>

[0174] 以下给出本发明的外用组合物的处方例,但本发明并不限于此。护肤液、乳液及美容液可以基于各处方例所示的组成按照常规方法进行制备。需要说明的是,各处方例的总计量为 100 重量%。

[0175] [表 9]

[0176] 护肤液

[0177]

	成分名	配合量(重量%)
1	腺苷5'-一磷酸二钠	2.0
2	1, 3-丁二醇	2.0
3	浓甘油	2.0
4	聚氧乙烯山梨糖醇酐单月桂酸酯	1.0
5	乙醇	5.0
6	八角茴香油	0.02
7	防腐剂	适量
8	pH调节剂	适量
9	纯水	余量

[0178] [表 10]

[0179] 乳液

[0180]

	成分名	配合量 (重量%)
1	腺苷-3', 5'-环磷酸	0.5
2	单硬脂酸十聚甘油酯 (Decaglyceryl monostearate)	2.0
3	单硬脂酸甘油酯	1.0
4	硬脂酸	3.0
5	山箭醇	2.0
6	2-乙基己酸三甘油酯	5.0
7	角鲨烷	2.0
8	十甲基环五硅氧烷	1.0
9	dl- α -生育酚乙酸酯	0.1
10	浓甘油	2.0
11	1, 3-丁二醇	3.0
12	丙烯酸甲基丙烯酸烷基酯共聚物	0.1
13	精油混合物*1	0.1
14	防腐剂	适量
15	pH调节剂	适量
16	纯水	余量

[0181] *1 精油混合物使用与表 7 相同的物质。

[0182] [表 11]

[0183] 美容液

[0184]

	成分名	配合量(重量 %)
1	腺苷三磷酸二钠	1.0
2	双丙甘醇	3.0
3	浓甘油	2.0
4	透明质酸钠	0.1
5	聚氧乙烯甲基聚硅氧烷共聚物 (polyoxyethylene methyl polysiloxane copolymer)	0.5
6	甲氧基乙烯马来酸酐共聚物	0.2
7	乙醇	3.0
8	杂薰衣草油	0.05
9	防腐剂	适量
10	pH调节剂	适量
11	纯水	余量

附图说明

[0185] [图 1a] 为表示精油（八角茴香油）及 AMP 对皮肤的 IGF-1 量的作用的图（图中，# 表示 $P < 0.05$ ）。

[0186] [图 1b] 为表示精油（欧洲赤松油）及 AMP 对皮肤的 IGF-1 量的作用的图（图中，# 表示 $P < 0.05$ ）。

[0187] [图 1c] 为表示精油（杂薰衣草油）及 AMP 对皮肤的 IGF-1 量的作用的图。

[0188] [图 2] 为表示壬酸香草酰胺及 AMP 对皮肤的 IGF-1 量的增加作用的图。

[0189] [图 3a] 为表示试验例 4 中的角质层水分量变化的图（图中，# 表示 $P < 0.05$ ）。

[0190] [图 3b] 为表示试验例 4 中的经表皮水分丧失量变化的图（图中，# 表示 $P < 0.05$ ）。

[0191] [图 3c] 为表示试验例 4 中的皮肤柔软性变化的图（图中，# 表示 $P < 0.05$ ）。

[0192] [图 3d] 为表示试验例 4 中的皮肤弹性变化的图（图中，# 表示 $P < 0.05$ ）。

[0193] [图 3e] 为试验例 4 中的皮肤纹理细微的变化的照片。

[0194] [图 4a] 为表示试验例 5 中的角质层水分量变化的图（图中，# 表示 $P < 0.05$ ）。

[0195] [图 4b] 为表示试验例 5 中的经表皮水分丧失量变化的图（图中，# 表示 $P < 0.05$ ）。

[0196] [图 4c] 为试验例 5 中的有无涂布试验液的 8 周后的脚跟放大的照片。

[0197] [图 5a] 为表示试验例 6 中的角质层水分量变化的图。

[0198] [图 5b] 为表示试验例 6 中的经表皮水分丧失量变化的图（图中，# 表示 $P < 0.05$ ）。

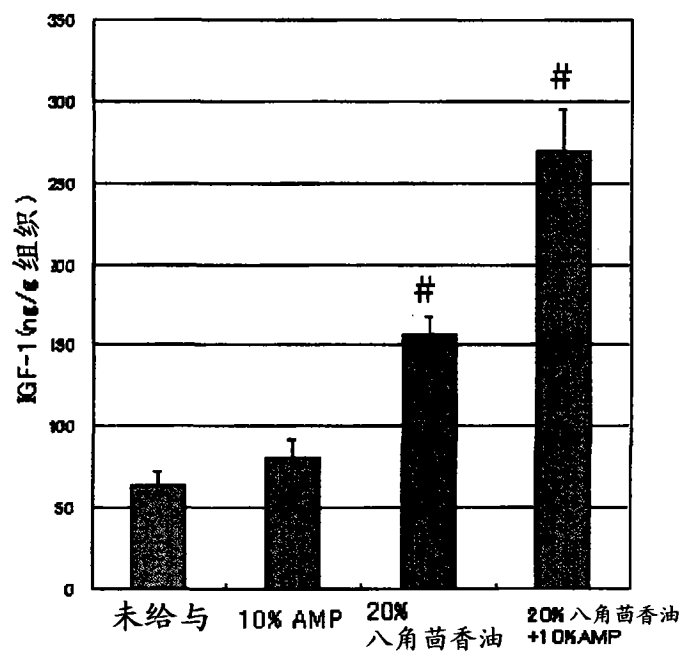


图 1a

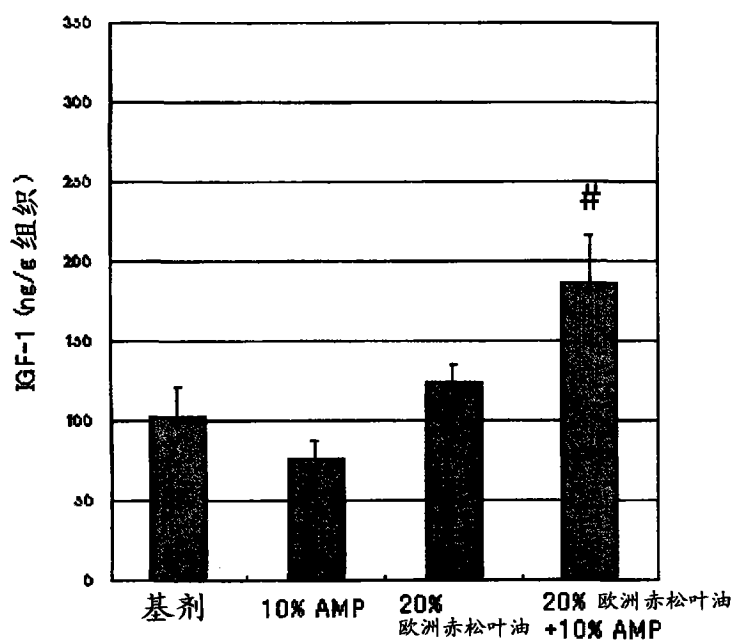


图 1b

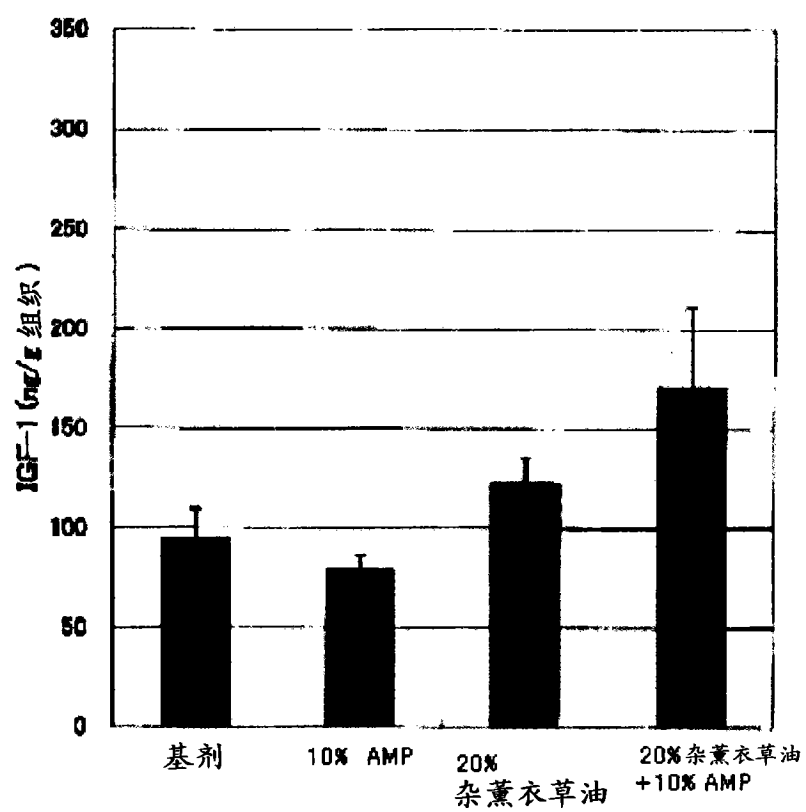


图 1c

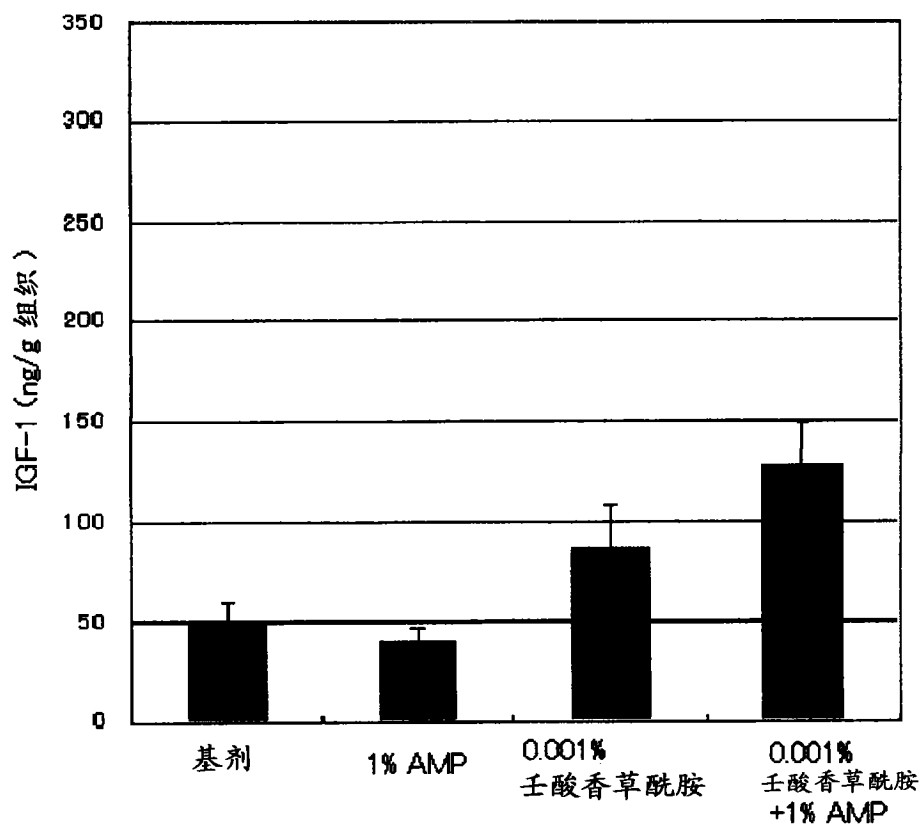


图 2

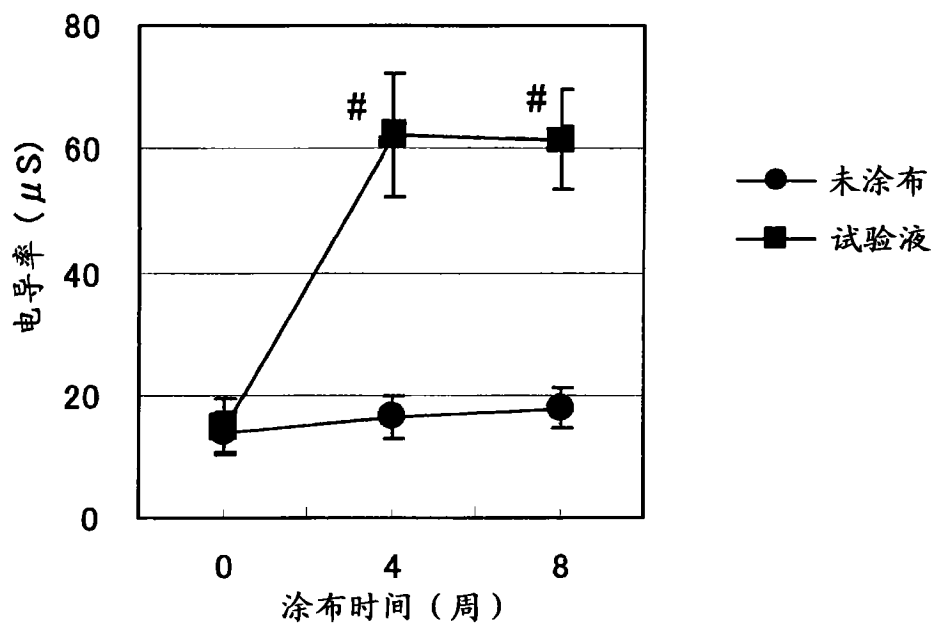


图 3a

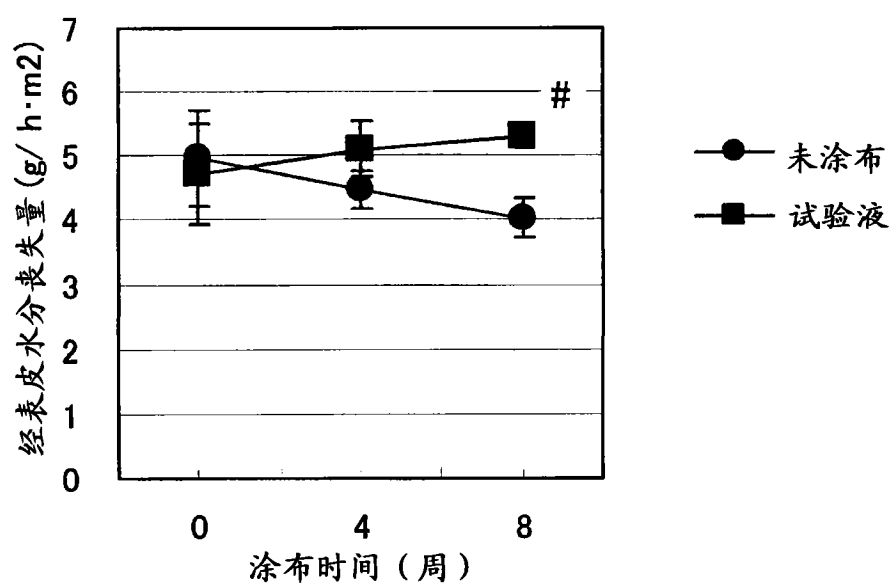


图 3b

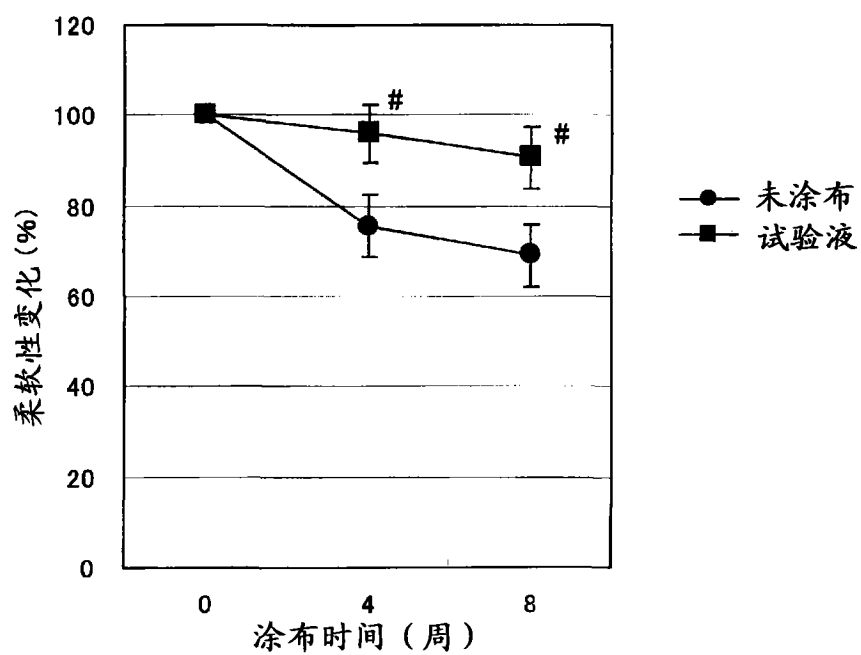


图 3c

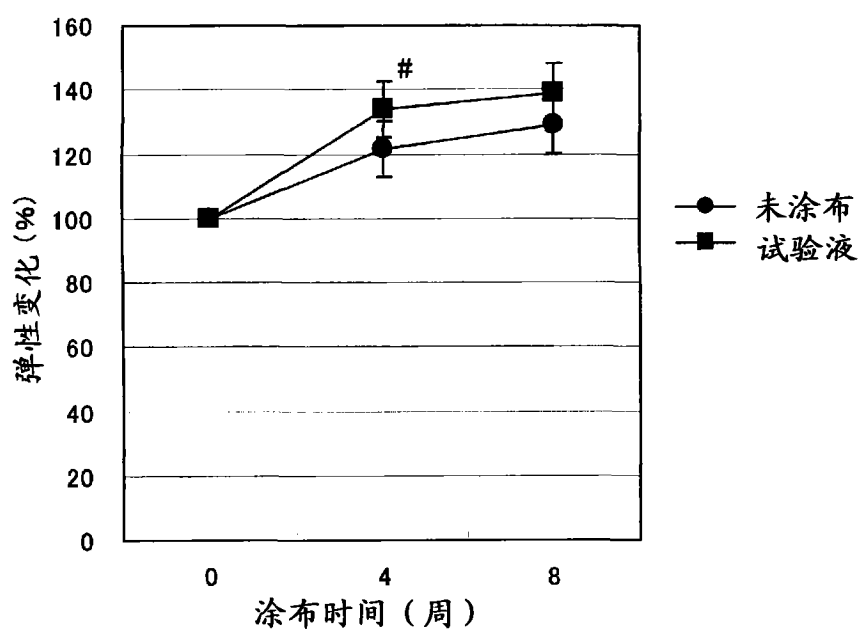


图 3d

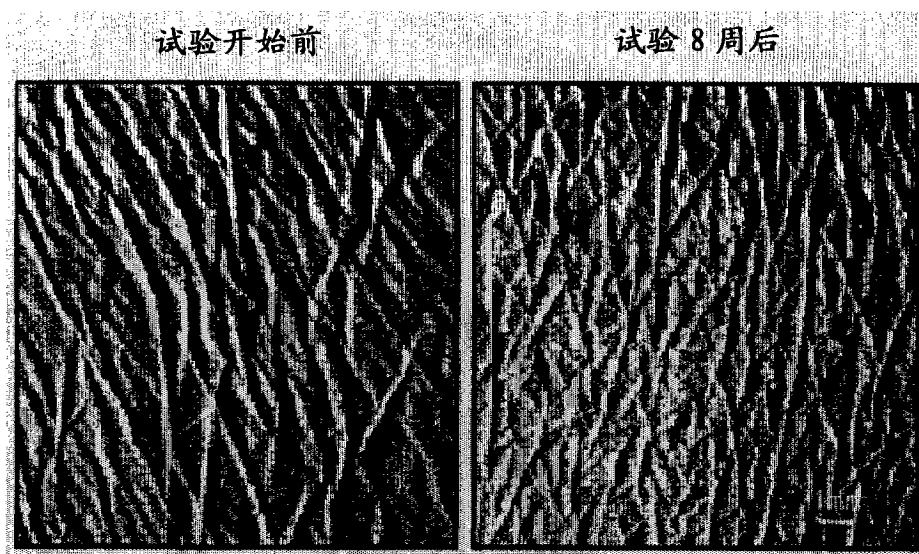


图 3e

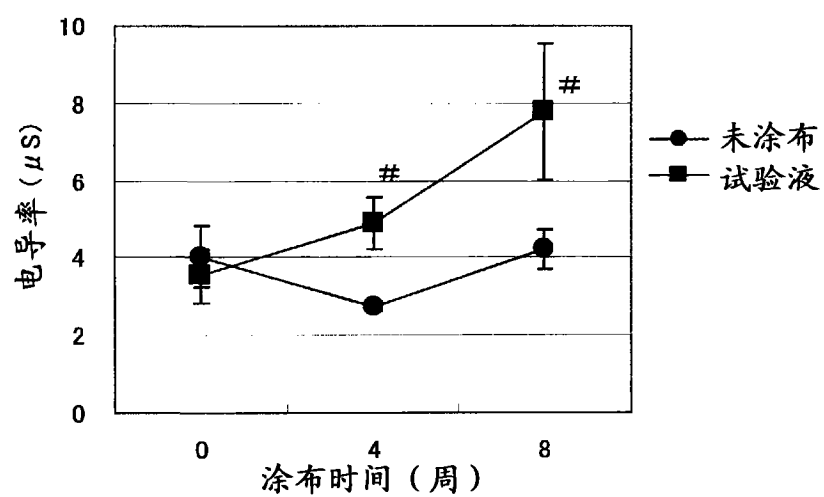


图 4a

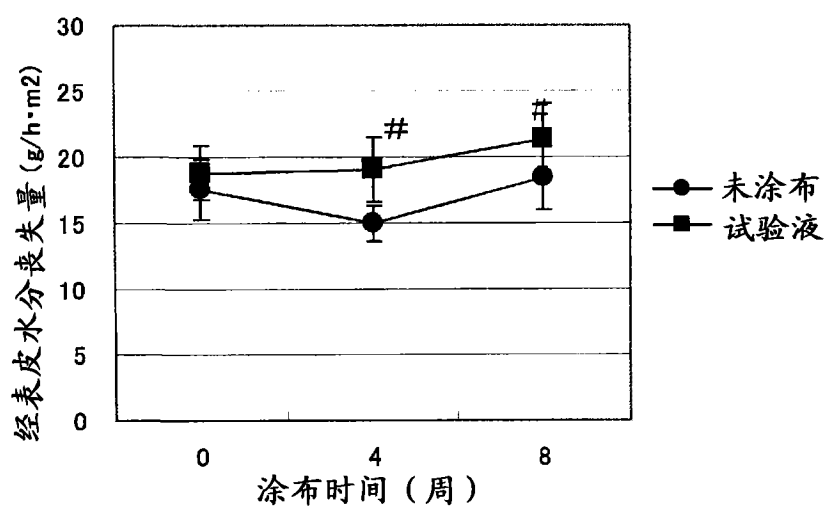


图 4b

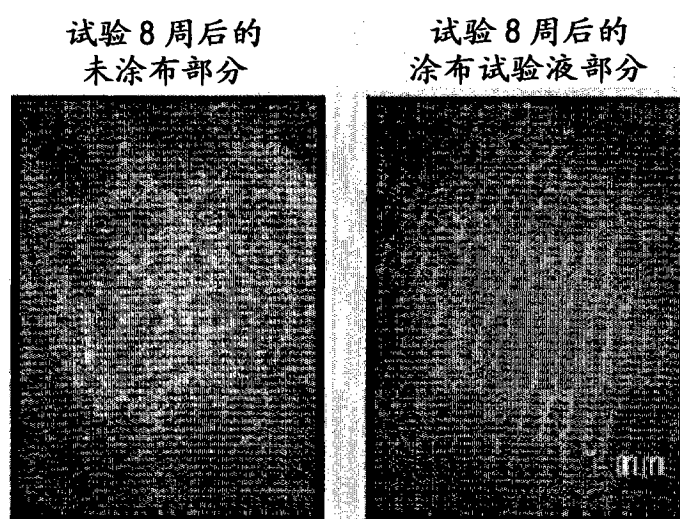


图 4c

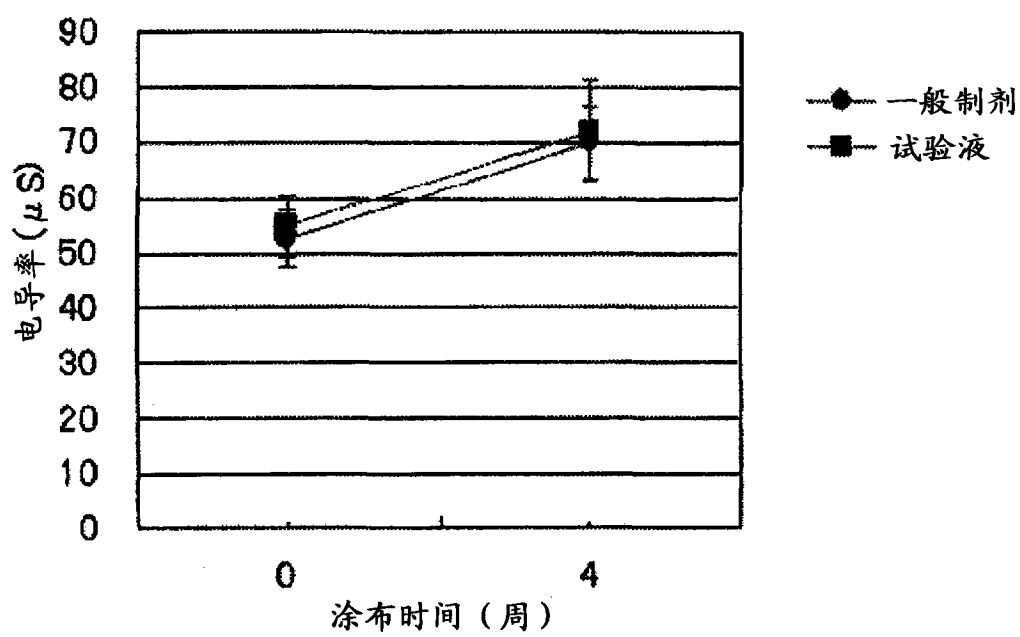


图 5a

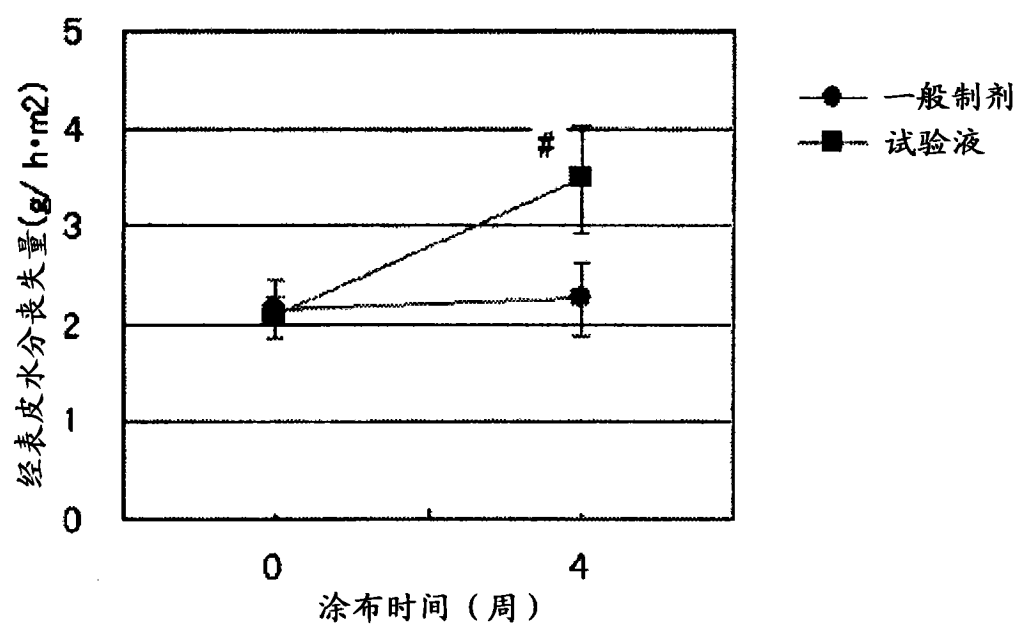


图 5b