

發明專利說明書

(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：91125415

A61K 8/67 (2006.01)

※申請日期：91.10.24

※IPC 分類：A61P 17/06 (2006.01)

A61P 17/10 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

用於治療皮膚痤瘡及粉刺之局部使用組合物(local composition)

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

恆康生技醫藥股份有限公司

代表人：(中文/英文) 胡定吾

住居所或營業所地址：(中文/英文)

台北市大安區復興南路一段 200 號 6F-1

國 籍：(中文/英文) 中華民國

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1、劉蒲桑

2、林東和

國 籍：(中文/英文)

1、中華民國

2、中華民國

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：

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。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第()圖。

(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】

本發明揭示一種局部使用組合物，其係可局部使用於痤瘡(acne)、粉刺，不含維生素 A 酸之組合物。

【先前技術】

人體皮膚的構造包括有表皮、真皮、皮下脂肪組織、皮脂腺、汗腺、毛髮及指甲，表皮下面厚的一層，稱為真皮，毛髮被周圍的毛囊所包圍，其側面附有皮脂線。皮脂線會分泌皮脂，皮脂就會經由毛髮和毛囊，滲透到皮膚表面，然後變成脂肪薄膜，附著在皮膚表面，有保護皮膚的功能。皮脂腺之多寡影響皮膚的類型，通常區分為油性皮膚、乾性皮膚與混合性皮膚。

痤瘡(acne)通常認為係粉刺，青春痘，屬於一種毛囊、皮脂腺的慢性炎症。然而青春痘通常出現在額頭、鼻翼四周、兩頰，甚至背部、前胸、大腿等全身有毛囊的地方，可隨其呈現症狀區分為粉刺型、發炎紅腫型及囊腫型。青春期的男女當性腺開始成熟、睪丸及卵巢、腎上腺的雄性激素含量增高，因而刺激人體皮膚的皮脂腺，使其肥大，分泌大量之皮脂，而堆積皮脂腺、毛囊，經細菌作用而發炎。通常先形成黑頭粉刺或白頭粉刺，粉刺再受到細菌感染形成丘疹、膿疱、結節、囊腫等症候，就是青春痘。另外當男性荷爾蒙分泌過多，可能在面部 T 字部位及眼皮下面的皮膚，出現紅、癢、熱、燙、脫皮的現象，有時候甚至還會明顯出現微血管；此稱為脂漏性皮膚炎。

通常外用劑期待能夠產生皮膚之清潔、殺菌作用，防止皮膚水份之蒸發，增進保溼作用等效果。例如美國專利第 3,574,854 號記載關於含氯化鈉成分可以柔軟肌膚之乳霜，德國專利公開第 3,327,840 號說明書揭示含礦物質鹽類使肌膚衛生潔淨之申請案。美國專利第 3,859,436 號則記載混合葡萄糖可使肌膚潤滑之糖類，美國專利 3,777,597 號公報係記載刮鬍鬚用葡萄糖水溶液。

氯化鈉雖然可成為維持體液滲透壓之主體，尤其 0.9% 溶液被稱為生理食鹽水，惟高濃度之氯化鈉溶液，無法自皮膚吸收，反而刺激

皮膚粘膜引起脫水作用。因此添加氯化鈉之外用劑雖可刺激皮膚或殺菌，但很難改善防止皮膚水分蒸發之促進保濕作用等。

葡萄糖雖然可提高糖分原質，亢進全身細胞機能，增進生物體代謝機能之營養劑，亦具有解毒作用。但是除非做為口服補給，經由靜脈注射或肌肉注射而提供補給。直接敷佈於皮膚之外用劑中即使添加葡萄糖，亦難以期待此等葡萄糖呈現特有效果。

各種局部使用之藥學活性劑，添加經皮吸收增進劑，通常採用己二酸二丁酯及己二酸二丁酯與荳蔻酸異丙酯之混合物。荳蔻酸異丙酯已知為局部配方之滲透促進劑。但是，申請人未在任何參考資料中得知 DBA 及 IPM 組合物之皮膚滲透促進之協合效果。

各種治療劑及化妝劑用於處理數種皮膚症狀，例如，異位性皮膚炎中搔癢及紅斑所用之氫化可體松，皮膚黴菌感染用之硝酸沙卡那唑 (sulconazole nitrate)，光老化用之搦汀挪 (tretinoin)，及牛皮癬與皮膚癌用之 5-弗尿嘧啶。在皮膚病治療中通常添加滲透促進劑，例如二甲亞風 (DMSO)，二甲基甲醯胺，甲基癸基亞風 (美國專利 (US Patent) 第 3,527,864 號)，二甲基乙醯胺 (美國專利第 3,472,931 號)，及 N-烷基-2- 咯烷酮 (美國專利第 3,696,516 號)。但是，上述滲透促進劑足以產生一些缺點；例如，二甲亞風有異味及體臭，在皮膚造成灼傷及紅斑，減低水晶體皮膚之透明性，甚至於造成動物之組織壞死 (Martindale, The Extra Pharmacopoeia, pages 1461-1463, Twenty-Seventh Edition, 1977)。二甲基甲醯胺及二甲基乙醯胺亦在皮膚造成燒灼感及紅斑。

Trebosc 等人的美國專利第 5,030,451 號敘述含改良咖啡因衍生物作為活性劑之化妝組成物，稱該公開的配方具有‘良好及長效的分解脂肪之性質，因而證明在瘦身計劃及治療皮脂粒上非常有效’。Mausner 美國專利第 5,215,759 號使用甲基矽烷醇茶鹼乙酸鹽海藻酸鹽 (methylsilanol theophyllinacetate alginate) 及甲基矽烷醇甘露糖醛酸鹽 (methylsilanol mannuronate) 供作去脂肪

(anti-cellulite)之成分。

局部施用視黃質(retinoid)如 Kligman 之美國專利第 5,051,449 號，能有限度地改善脂肪粒。Kligman 稱包括皮膚增厚，新血管增加，及使用捏挾測試(第 6 欄，第 50-61 行)可觀察到中度至明顯之改善。

美國專利申請第 20020099094 號揭示以胺基左旋醣酸光力療法(aminolevulinic acid-photodynamic therapy)' ' Topical aminolevulinic acid-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris' '。美國專利申請第 20020061855 號揭示使用水、乙二醇(glycol)之治療痤瘡組成物，美國專利申請第 20010056071 號揭示使用 resveratrol (3,4',5-trihydroxy-trans-stilbene)、褪黑激素(melatonin)、維生素(vitamins) D、E、A 之治療痤瘡組成物。

由上述資料可知，雖然有些專利宣稱具有治療痤瘡、或是去脂肪、處理數種皮膚症狀之治療作用，但是其均係與本發明不含維生素 A 酸之局部使用組合物不同。

【發明內容】

本發明主要目的揭示一種用於皮膚之局部使用組合物，可局部使用於痤瘡(acne)、粉刺之不含維生素 A 酸治療組合物。

凡是熟悉該技藝的人士在閱讀下列經由不同圖解所展示之較佳實施範例詳細說明後，無疑地將非常清楚本發明所揭示之目的和優點。

【實施方式】

本發明揭示一種局部使用組合物，不含維生素 A 酸可用於痤瘡(acne)、粉刺之治療組合物。Shapiro SS 與 Saliou C. 在 2001 年 Nutrition 第 17 卷第 10 期第 839 頁至第 844 頁說明維生素的個別作用，如維生素 A 可抑制痤瘡的皮脂分泌，維生素 D 及其衍生物可抑制皮膚免疫反應以及表皮增生，而維生素 C、維生素 E、輔 (coenzyme) Q 等對皮膚具有抗氧化之作用。

維生素 A 酸(Vitamin A Acid)又稱為 Tretinoin, Retnoids, 其結構上屬於維他命 A 的一種衍生物。A 酸主要作用為去角質的藥品，

因為它會將表皮的角質層最上層的角質去除，可以改善毛孔的阻塞，也可以改善皮膚皺紋、臉部周邊循環血流、減少色素斑痕和阻斷皮膚角化的作用，亦可促進上皮細胞換新和促進脫落，抑制角質合成，防止面皰的形成。但是多數維生素 A 酸製品存在著使肌膚產生光敏感，以及過度使用產生皮膚乾燥、紅腫、發熱、發癢、皮膚炎等副作用。

本發明「局部使用之組合物」，主要係利用維他命 C、維生素 B 群、胡蘿蔔素(carotene)、維生素 E 與香料、增稠劑、界面活性劑所組成。該組合物均係人體必須之維生素，其主成分不含維生素 A 酸，即使長期使用亦無過量之疑慮。維生素在體內需要量少，功能卻極為重要，但是人體無法自行合成，必需靠外界的攝取。維他命 C 在人體中具有防止過氧化脂質之產生、促進膠原(collagen)之形成、作為許多酵素之輔、延緩細胞老化的功能，並且能促進血液之循環、可將黑色素逐漸還原。因此被認為可以幫助皮膚再生，具有抑制黑色素之產生，以及增強免疫力。

維生素 B 群維生素，並非單一種而是十數種合在一起的維生素，包括維生素 B1 (thiamin)、維生素 B2(riboflavin)、菸鹼酸(Niacin)、維生素 B5 (pantothenic acid)、維生素 B6(pyridoxal)、葉酸(folic acid)、維生素 B12(cobalamin)、生物素(biotin)。其主要功能為輔的成份，負責葡萄糖氧化，脂肪和蛋白質釋放能量的輔。維持神經系統的正常功能，為生長、細胞再生、血球生成與合成核蛋白和髓鞘質(myelin) 所必需，並能活化葉酸輔助酵素而促進紅血球生成。

維生素 E 被認為是一個抗氧化劑，能抑制血小板的凝集，防止紅血球細胞膜氧化以免其遭破壞而造成貧血，在組織內維持細胞膜完整以及促進亞麻油酸的正常功能。保護肌肉和神經組織的構造和功能，以增加末端血管之血流量，可有效改善情形。雖然，維生素 E 具備上述之活性，但是目前上市之品牌中如維生素 E 搭配蘆薈哇綠(Wal Green)之商品，或是含維生素 E 之羅活益(L'oreal Furtur E)並無記載具有保養皮膚，或是痤瘡(acne)、粉刺，以及抗氧化之功能。且由本發明

「局部使用組合物」之活性實驗，顯示本發明組合物其主要成分所搭配之比例，具備良好功效。因此必須強調本發明「局部使用組合物」，雖然以維他命 C、維生素 B 群、胡蘿蔔素(carotene)、維生素 E 與香料、增稠劑、界面活性劑所組成，然而非習知技藝所能推定。

本發明「局部使用組合物」，主要成分之重量百分率維他命 C 佔 1~45%W/W、維生素 B 群佔 1~5%W/W、胡蘿蔔素(carotene) 佔 1~3%W/W、維生素 E 佔 2~90%W/W 與香料佔 0.1~2%W/W、增稠劑佔 1~5%W/W、界面活性劑佔 1~8%W/W 及適量蒸餾水所組成。而主成分較佳之比例為維他命 C 佔 4~15%W/W、維生素 B 群佔 1~3%W/W、胡蘿蔔素(carotene) 佔 1~2%W/W、維生素 E 佔 20~65%W/W。

本發明揭示一種不含維生素 A 酸之組合物，其係可局部使用於痤瘡(acne)、粉刺之組合物。然而，由於本發明利用維他命 C、維生素 B 群、胡蘿蔔素(carotene)、維生素 E 與香料、增稠劑、界面活性劑所組成。其係可使用於皮膚、顏面等肢體之局部位置，以達到治療痤瘡(acne)、粉刺之效用。

本發明之組合物必要時添加各種賦形劑、載體、或稀釋劑，可供直接塗敷患處之軟膏劑型、乳劑、洗劑或是貼劑。該等劑型係依習知之製劑方法於添加澱粉、羧酸甲基纖維素鈉等類黏合劑，或以磷酸鹽類緩衝液調整酸鹼度使其 pH 值達適當程度。該等劑型亦可依習知之製劑方法或添加滲透促進劑，選用甘草等天然植物之萃取物。

實施例一

處方	Lo-108
維生素 E	65
維生素 C	4
維生素 B-complex	1
維生素 B-胡蘿蔔素(carotene)	1
香料(Flavor)	1
界面活性劑(Surfactant)	6.5

增稠劑(Thickening agent)	4
蒸餾水	30

將上述原料維生素 C、維生素 B-complex、與少量蒸餾水相溶。另外將維生素 B-胡蘿蔔素(carotene)，維生素 E、香料(Flavor)、界面活性劑(Surfactant)、增稠劑(Thickening agent) 相混合。而後將兩溶液相混合並補足蒸餾水量。

實施例二

處 方	Lo-110
維生素 E	20
維生素 C	20
維生素 B-complex	2
維生素 B-胡蘿蔔素(carotene)	2
香料(Flavor)	2
界面活性劑(Surfactant)	8
增稠劑(Thickening agent)	1
蒸餾水	20

將上述原料維生素 C、維生素 B-complex、與少量蒸餾水相溶。另外將維生素 B-胡蘿蔔素(carotene)，維生素 E、香料(Flavor)、界面活性劑(Surfactant)、增稠劑(Thickening agent) 相混合。而後將兩溶液相混合並補足蒸餾水量。

實施例三

處 方	Lo-122
維生素 E	85
維生素 C	2
維生素 B-complex	1
維生素 B-胡蘿蔔素(carotene)	1
香料(Flavor)	0.1
界面活性劑(Surfactant)	3

增稠劑(Thickening agent)	2
滲透促進劑	0.5
蒸餾水	15

將上述原料維生素 C、維生素 B-complex、與少量蒸餾水相溶。另外將維生素 B-胡蘿蔔素(carotene)，維生素 E、香料(Flavor)、界面活性劑(Surfactant)、增稠劑(Thickening agent) 相混合。而後將兩溶液相混合並補足蒸餾水量。

實施例四

處 方	Lo-130
維生素 E	40
維生素 C	10
維生素 B-complex	3
維生素 B-胡蘿蔔素(carotene)	2
香料(Flavor)	2
界面活性劑(Surfactant)	10
增稠劑(Thickening agent)	5
蒸餾水	20

將上述原料維生素 C、維生素 B-complex、與少量蒸餾水相溶。另外將維生素 B-胡蘿蔔素(carotene)，維生素 E、香料(Flavor)、界面活性劑(Surfactant)、增稠劑(Thickening agent) 相混合。而後將兩溶液相混合並補足蒸餾水量。

實施例五

處 方	Lo-18
維生素 E	90
維生素 C	1
維生素 B-complex	1
維生素 B-胡蘿蔔素(carotene)	1
香料(Flavor)	0.5

界面活性劑(Surfactant)	3
增稠劑(Thickening agent)	3
蒸餾水	qs

將上述原料維生素 C、維生素 B-complex、與少量蒸餾水相溶。另外將維生素 B-胡蘿蔔素(carotene)，維生素 E、香料(Flavor)、界面活性劑(Surfactant)、增稠劑(Thickening agent) 相混合。而後將兩溶液相混合並補足蒸餾水量。

實施例六

處方	Lo-27
維生素 E	30
維生素 C	45
維生素 B-complex	1
維生素 B-胡蘿蔔素(carotene)	2
香料(Flavor)	2
界面活性劑(Surfactant)	8
增稠劑(Thickening agent)	1
滲透促進劑	0.1
蒸餾水	qs

將上述原料維生素 C、維生素 B-complex、與少量蒸餾水相溶。另外將維生素 B-胡蘿蔔素(carotene)，維生素 E、香料(Flavor)、界面活性劑(Surfactant)、增稠劑(Thickening agent) 相混合。而後將兩溶液相混合並補足蒸餾水量。

實施例七

處方	Lo-22
維生素 E	80
維生素 C	8
維生素 B-complex	4
維生素 B-胡蘿蔔素(carotene)	3

香料(Flavor)	0.1
界面活性劑(Surfactant)	3
增稠劑(Thickening agent)	2
蒸餾水	qs

將上述原料維生素 C、維生素 B-complex、與少量蒸餾水相溶。另外將維生素 B-胡蘿蔔素(carotene)，維生素 E、香料(Flavor)、界面活性劑(Surfactant)、增稠劑(Thickening agent) 相混合。而後將兩溶液相混合並補足蒸餾水量。

實施例八

處方	Lo-39
維生素 E	30
維生素 C	10
維生素 B-complex	5
維生素 B-胡蘿蔔素(carotene)	2
香料(Flavor)	2
界面活性劑(Surfactant)	10
增稠劑(Thickening agent)	5
滲透促進劑	1.5
蒸餾水	qs

將上述原料維生素 C、維生素 B-complex、與少量蒸餾水相溶。另外將維生素 B-胡蘿蔔素(carotene)，維生素 E、香料(Flavor)、界面活性劑(Surfactant)、增稠劑(Thickening agent) 相混合。而後將兩溶液相混合並補足蒸餾水量。

活性實驗

試驗一：痤瘡病患使用 Lo-108 之療效評估

材料及方法：本試驗是採用開放式臨床效用評估，於 2001 年 2 月至 8 月半年內選擇門診中的痤瘡病患 60 名，男性 (30 名)，女性 (30 名) 年齡 17 才~42 才平均 25 才。使用 Lo-108 局部敷面治療共六個月，

每天敷面最少 3 小時最長 8 小時（過夜）才除去。每兩週迴診一次記瘰瘡數量及性質之改變，詳細的使用方法如下：

1. 患部先用洗面乳（皂）清洗乾淨後，待皮膚乾燥再敷藥。
2. 敷藥量 2 ml 左右，再以紗布覆蓋以免滿溢四處。
3. 敷藥三小時以上再行洗淨，不可擦拭任何保濕乳液（霜）。
4. 若有膿包應先行擠去再行敷藥。

若病患有膿包才配合口服抗生素如：四環黴素或呱邁信(Vibramycin)治療一星期，其餘時間禁用他種瘰瘡療法，如維生素 A 酸 (Vitamin A Acid) 口服或外用，或荷爾蒙治療法。

● 結果之評估由醫師及病患本人檢定其粉刺數目、丘疹數目、膿包數目、紅腫程度而訂定嚴重等級及改善程度百分比。

結果如表 1 所示，黑頭及白頭粉刺於 8 週的治療後，數量有明顯的減少由平均 43.5 個降至平均 20.1 個 ($p < 0.01$) 的有意義減少，而且可以見到毛孔開口縮小之發紅性丘疹更是有顯著性的數量減少；由平均 21.0 個降至 2.1 個的有意義下降 $p < 0.001$ 。膿包及囊腫的紅腫現象的消失，由平均數 8.9 及 0.8 降至沒有半個的程度，僅僅殘留部份紅斑及凹陷的疤痕。其實紅腫的減輕是在使用前四星期時，大部份的受測者已感到明顯的改善，因而願意續使用 Lo-108 來治療他們的瘰瘡。在評估當中發現 Lo-108 具有消炎、降溫、消紅腫之能力外，似乎皮膚的過度角質化增生的現象亦有減少之情形，促使皮膚變得較為光滑。凹陷疤痕的改善。僅有伴有紅腫者有些許改善，這可能是由消腫以後所得的印象。

● 過往所使用的去角質外用藥或抗生素外用藥常造成的皮膚乾燥脫皮刺痛，甚或紅腫等不良之感受，由於 Lo-108 兼具之保濕效應而未發生，但有部份受測則認為其顏色及味道較難忍受，但由於其效用而忍了下來。

綜合以上之數據，可以認定 Lo-108 具有治療瘰瘡之療效，其作用可能需進一步做各類測試來探討，例如它可能有去角質作用，減少皮

脂分泌量、殺菌消炎並有增加角質含水量之作用而達成。

試驗二：皮脂溢出抑制能力之對照評估

20 個健康的自願者參與此項臨床試驗，這些年歲在 18 至 55 才之間的被測試者的額頭部位皮膚，分左右兩邊，一邊塗抹 Lo-108，一邊不塗抹來加以對照。塗抹的方式是每天晚上塗抹約 1ml~2 ml 之 Lo-108 三個小時後，清洗乾淨。這樣總共塗了 4 星期。每星期回診檢測左、右兩額各自的皮脂量。每次都在相同固定時間區間內接受檢測。

皮脂溢出量的測試是用皮脂測量儀 Sebometer 810 PC (Courage and Khazaka Ltd, Germany) 測定皮表的油脂量，由於是測定左右皮脂量百分比差，因此許多干擾變數可以減至最低的程度。皮脂測量的原理利用器具前頭的一塊 0.1 mm 厚，64 mm² 面積的不透明塑膠物質，壓在皮膚表面 30 秒後，因為吸收的皮脂使它變得透明度增加，而且可以和皮脂量成線性的增加，也就是說皮脂愈多透明度愈高的正相關。經由光度計的測量可經由公式轉換成毫克/平方公分。

本試驗組及對照組由於是同一人額部，左右邊皮膚的油脂測定，將氣候中的溫度，濕度變化，受測人的運動程度，流汗程度等干擾因素均加以除去。利用 ANOVA (Analysis of variance) 的統計方法得到，測試組的額部油脂有明顯低於控制組，在統計學上有明顯的 ($P > 0.0001$) 意義。見第一圖的圖示可以見到每週的平均差異似乎有愈來愈明顯的傾向，但經由 ANOVA 統計法，如表 3 所示 Lo-108 之皮脂量數據表，皮脂量的增減在一週的使用已見到統計學上的明顯差異 ($P > 0.0001$)。但若以時間來算，如表 4 所示依時間長短所發生的油脂量差異，也就是使用愈久則仍有相似的結果，並沒有真正的隨時間而增加，發生沒有意義的交互關係 ($P > 0.2854$)。以上的結果顯示，Lo-108 可以有效去除或抑制油脂分泌達 12 小時以上，使皮脂腺的開口皮脂量 (發生痤瘡的主因之一) 得到暫時性的舒緩。這種效用可以在短期內達成，雖無法證實使用愈多作用愈大，但若天天使用，卻可以維持其抑制皮脂之效用長達四週以上。

試驗三 灼傷及傷痕復原的動物實驗

本實驗所使用的八週大的雄性大白鼠(Wistar 種)，平日飼養於成功大學動物中心；南部唯一合乎國外要求(SPF)的動物培育單位。大白鼠飼養在具有空調且室溫維持在 $25\pm 1^{\circ}\text{C}$ 的動物室，所有大白鼠皆可自由進食及飲水。

灼傷實驗

本項步驟主要參照 Kistler 等人的實驗方法，並使用動物自身對照比較的觀察。實驗步驟敘述如下：每隻大白鼠先以 $65\text{mg}/\text{kg}$ 的 pentobarbital 麻醉，待其昏睡後，將背部分成四個固定區域，每個區域約 4cm^2 ；利用剃毛機將各區域內毛剃除乾淨。然後，分別用燒紅的鐵片(溫度約在 $80-85^{\circ}\text{C}$ 左右)放置於背部的四個區域約 10 秒，造成大白鼠背部的燙傷。步驟結束後，取下鐵片，並以雙氧水(37%)作簡單的消毒、清潔傷口。然後，再依劃分區域分別投與不同的處理；除了對照用的區域不給藥外，其餘三區域分別給予 Vitamin E, 產品的基劑以及測試產品，以能均勻塗抹傷口面積為基準給與量。並於塗敷後，即刻使用緊密包紮法保護傷口，以確保傷口不受細菌感染。每天定時換藥乙次並觀察老鼠傷口變化，每日定期照相存證。連續七日後，將動物犧牲並取四個區域的組織作病理切片，委託新光醫學中心的病理專家李進成博士協助評估創面病理學的變化。

[結果]由灼傷的恢復情形來看，在產品處理的部位，炎症的變化較為減弱。結果顯示，對照部位的炎症與產品基劑處理部位沒有多大差異。可是，產品處理的部位則較無炎症的變化。

傷口復原實驗

本實驗也是使用八週大雄性的的大白鼠(Wistar 種)，依照上述的實驗步驟，將麻醉的大白鼠背部分成四個固定區域，每個區域約 4cm^2 ，並使用剃毛機將各區域鼠毛剃除乾淨。然後，分別用手術刀在背部各區域割開約一公分長，深度可看肌肉層的傷痕。接著，以雙氧水(37%)消毒並清潔傷口。同樣地，再依劃分區域分別投與不同的處理；除了

對照區域不給藥外，其餘三組區域也是分別給予 Vitamin E, 產品的基劑以及測試產品，亦以能均勻塗抹傷口面積為基準給與量。並於塗敷後，即刻使用緊密包紮法保護傷口，以確保傷口不受細菌感染。每天定時換藥乙次並觀察老鼠傷痕的復原情形，每日定期照相存證。最後，依照復原到正常所需的日數來相互比較；日數愈少者，表示復原愈快。

本實驗也是使用八週大雄性的的大白鼠(Wistar 種)，依照上述的實驗步驟，將麻醉的大白鼠背部分成四個固定區域，每個區域約 4cm^2 ，並使用剃毛機將各區域鼠毛剃除乾淨。然後，分別用手術刀在背部各區域割開約一公分長，深度可看肌肉層的傷痕。接著，以雙氧水(37%)消毒並清潔傷口。同樣地，再依劃分區域分別投與不同的處理；除了對照區域不給藥外，其餘區域也是分別給予產品的基劑以及測試產品，亦以能均勻塗抹傷口面積為基準給與量。並於塗敷後，即刻使用緊密包紮法保護傷口，以確保傷口不受細菌感染。每天定時換藥乙次並觀察老鼠傷痕的復原情形，每日定期照相存證。最後，依照復原到正常所需的日數來相互比較；日數愈少者，表示復原愈快。

[結果]

由割傷的恢復情形來看，在產品處理的部位，復原的天數短；約 7.13 ± 1.27 天(N=8)而已。可是，對照部位的傷痕則要 11.00 ± 2.24 天(N=8)左右；與產品基劑處理部位的 10.13 ± 1.62 (N=8) 沒有多大差異($P > 0.05$)。

試驗四 抑菌實驗

本實驗使用三種菌株分別為金葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, Methicillin Restant(ATCC 33591)、*Staphylococcus aureus*)、痤瘡菌(*Propionibacterium acnes*(ATCC 6919))，經各別適用之培養基培養後，以 $0.03 \mu\text{l/ml}$ 、 $0.1 \mu\text{l/ml}$ 、 $0.3 \mu\text{l/ml}$ 、 $1 \mu\text{l/ml}$ 、 $3 \mu\text{l/ml}$ 、 $10 \mu\text{l/ml}$ 、 $30 \mu\text{l/ml}$ 、 $100 \mu\text{l/ml}$ 之 Lo-110 分析其抑菌濃度為 $100 \mu\text{l/ml}$ 。

表 1 Lo-108 之療效評估

	敷藥前	敷藥 8 週後
粉刺平均數 (mean no. of comedones)	43.5	20.1 (p<0.01)
丘疹平均數 (mean no. of papules)	21.0	2.1 (p<0.001)
膿包平均數 (mean no. of pustules)	8.9	0 (p<0.0001)
囊腫平均數 (mean no. of cysts)	0.8	0

表 2 皮膚的油脂測定

時間	同一人額部左右邊皮膚的油脂(測定單位: $\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	
0 週	88.15±58.21	93.85±57.32
第 1 週	82.80±55.46	94±60.45
第 2 週	88.00±42.60	112.55±57.61
第 3 週	81.75±50.29	118.8±57.61
第 4 週	61.15±37.37	99.95±46.40

表 3 皮脂量之數據表

時間	敷藥 Lo-108 組		對照組	
	平均值 (Mean, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	標準偏差 (SD, standard deviation)	平均值 (Mean, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	標準偏差 (SD, standard deviation)
0	88.15	58.21	93.85	57.32
1	82.80	55.46	94.00	60.45
2	88.00	42.60	112.55	57.61
3	81.75	50.29	118.8	57.61
4	61.15	37.37	99.95	46.40

註; 以 20 個病人左臉頰敷藥 Lo-108 為處理組, 右臉頰擦基劑為對照組。

表 4 油脂量差異

Source	DF	Anova SS	Mean Square	F Value	Pr> F
病人編號	19	229013.20	12053.33	6.88	0.0001
治療的時間次數	4	11278.55	2819.64	1.61	0.1740
治療	1	27518.58	27518.58	15.71	0.0001
Treat * time	4	8869.17	2217.29	1.27	0.2854

treat 為治療; treat*time 為治療和時間之交互作用

【圖式簡單說明】

第一圖 皮脂量之差異圖

【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

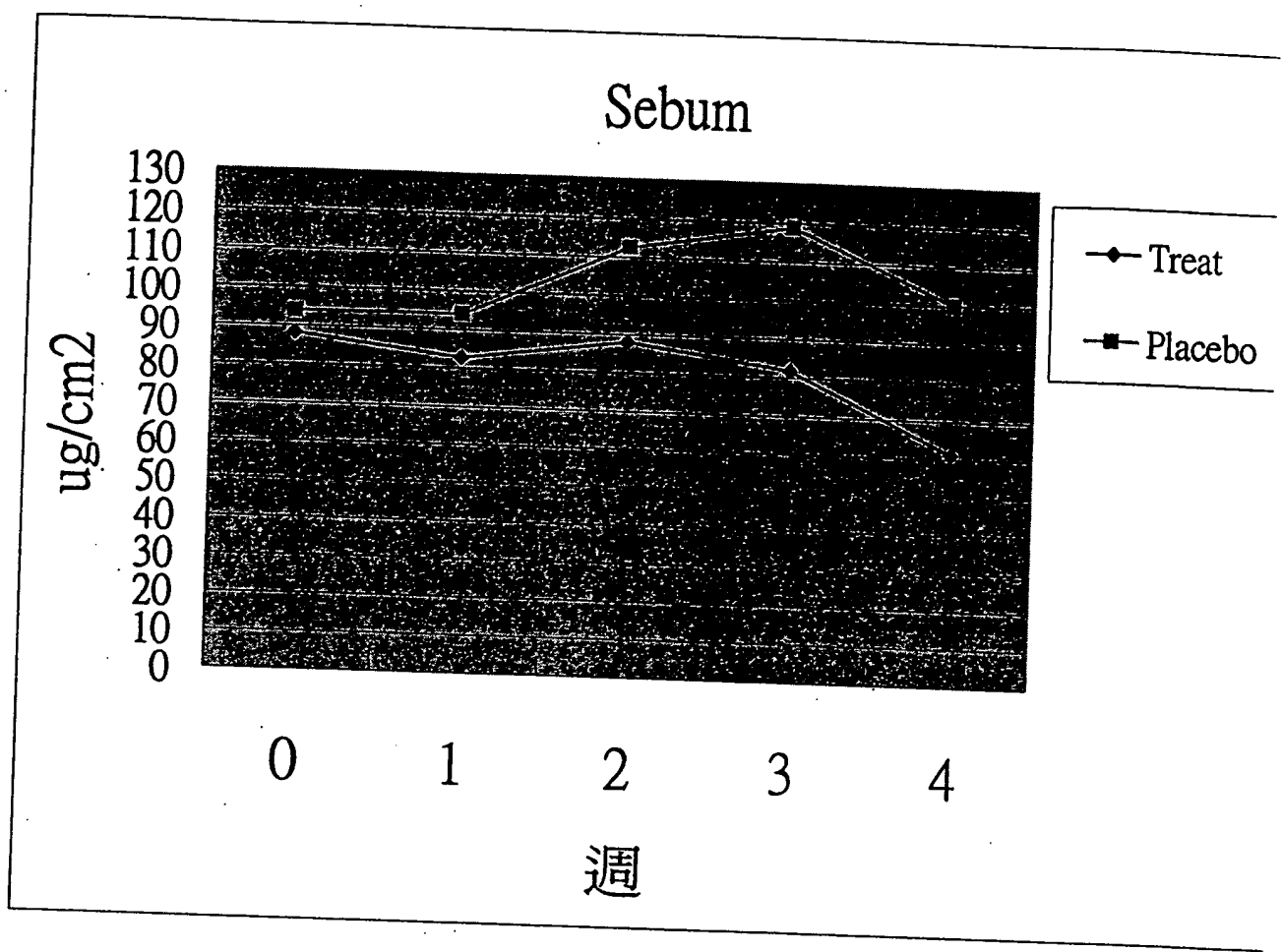
本發明揭示一種用於治療皮膚痤瘡及粉刺之局部使用組合物，主要係利用維他命 C、維生素 B 群、胡蘿蔔素(carotene)、維生素 E 與香料、增稠劑、界面活性劑所組成，可局部使用於痤瘡(acne)、粉刺之組合物。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種用於治療皮膚痤瘡及粉刺之局部使用組合物，主要成分之重量百分率係維他命 C 佔 1~45%W/W、維生素 B 群佔 1~5%W/W、胡蘿蔔素 (carotene) 佔 1~3%W/W、維生素 E 佔 2~90%W/W 與香料佔 0.1~2%W/W、增稠劑佔 1~5%W/W、界面活性劑佔 1~8%W/W 及適量蒸餾水所組成。
2. 如申請專利範圍第 1 項之用於治療皮膚痤瘡及粉刺之局部使用組合物，其主成分較佳之比例為維他命 C 佔 4~15%W/W、維生素 B 群佔 1~3%W/W、胡蘿蔔素 (carotene) 佔 1~2%W/W、維生素 E 佔 20~65%W/W。

十一、圖式：



第一圖

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第()圖。

(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：