



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102076706 A

(43) 申请公布日 2011.05.25

(21) 申请号 200980124273.4 (51) Int. Cl.
(22) 申请日 2009.04.29 C07K 5/097(2006.01)
C07K 5/083(2006.01)
(30) 优先权数据 A61K 8/64(2006.01)
61/125,992 2008.04.30 US A61Q 19/08(2006.01)
(85) PCT申请进入国家阶段日 A61N 5/06(2006.01)
2010.12.24
(86) PCT申请的申请数据
PCT/CN2009/071549 2009.04.29
(87) PCT申请的公布数据
W02009/132585 EN 2009.11.05
(71) 申请人 友莱尔皮肤产品有限责任公司
地址 美国新泽西州
(72) 发明人 黄岚 仓勇 瑞那托·琼斯
(74) 专利代理机构 北京瑞盟知识产权代理有限公司 11300
代理人 刘昕

权利要求书 1 页 说明书 7 页 附图 7 页

(54) 发明名称

新型抗衰老护肤霜、护肤装置及其中的霜

(57) 摘要

本发明涉及一种新型皮肤驻颜方法,其组合使用光物理(具有特定波长、强度和脉冲频率的发光二极管(LED)装置)和生物化学(特异性胶原酶抑制剂)。程控LED光能够穿透皮肤表皮并激活真皮中的成纤维细胞以产生新的胶原。同时,生产过剩的胶原导致胶原酶的反馈激活,胶原酶降解胶原并消除LED光的有益效果。因此,本发明还包括含有一定亲脂胶原酶抑制剂的局部使用的霜,其在单独或与光学装置联合使用时可以维持高皮肤胶原水平,并且最终达到减少皱纹、增强皮肤弹性并减少眼袋和黑眼圈的长期效果。在人类测试中,光学装置和含有活性成分的霜都达到了积极效果。

1. 一种具有通式 I 的肽：

X. sup. 1-X. sup. 2-X. sup. 3-NHOH 通式 1

其中 X. sup. 1 是选自以下 L 型或 D 型氨基酸组成的组的氨基酸的残基：脯氨酸、羟基脯氨酸、硫代脯氨酸和丙氨酸；

X. sup. 2 是选自以下 L 型或 D 型氨基酸组成的组的氨基酸的残基：谷氨酰胺、谷氨酸、亮氨酸、异亮氨酸和苯丙氨酸；和

X. sup. 3 是选自以下 L 型或 D 型氨基酸组成的组的氨基酸的残基：甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸和肌氨酸；

其中 α -氨基酸 X. sup. 1 的羧基与 α -氨基酸 X. sup. 2 的氨基形成肽键， α -氨基酸 X. sup. 2 的羧基与 α -氨基酸 X. sup. 3 的氨基形成肽键，且 α -氨基酸 X. sup. 3 的羧基与 -NHOH 形成酰胺基；所述 α -氨基酸 X. sup. 1 的氨基的氢原子可被选自以下基团组成的组的取代基取代：乙酰基、苯甲酰基、苄氧基、t-丁氧基羰基、苄氧基羰基、p-氨基苯甲酰基、p-氨基-苄基和 p-羟基苯甲酰基；或其药学可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 所述的肽，其中所述肽具有序列：苯甲酰基-脯氨酸-D-亮氨酸-D-丙氨酸-NHOH。

3. 一种护肤霜，其含有根据权利要求 1 或 2 所述的肽和任意可接受的护肤霜添加剂。

4. 如权利要求 1 或 2 所述的肽在制备护肤霜中的用途。

5. 如权利要求 1 或 2 所述的肽在制备减少皱纹的霜中的用途。

6. 一种护肤装置，其包括一系列的 LED 灯泡，所述灯泡受控发射具有规定的波长、频率和强度的规定组合的单色光。

7. 根据权利要求 6 所述的护肤装置，其中所述 LED 的波长为 590nm ~ 660nm；优选 630 ~ 660nm，最优选 660nm；所述频率为 1Hz ~ 50Hz，优选为 5 ~ 10Hz；和所述强度为 50 μ W ~ 50mW 每 cm^2 照射皮肤面积，优选 1800Lux 照射 5 分钟或 550Lux 照射 1 分钟。

8. 根据权利要求 6 或 7 所述的装置，其中所述装置具有 100-3000 个 LED 灯泡，所述灯泡均匀地排列在平面或曲面上，且该平面或曲面被调节为使每个 LED 与被照皮肤表面的距离基本相等。

9. 根据权利要求 7 或 8 所述的装置，其具有中央控制器以控制所述 LED 的强度和频率。

10. 一种护肤方法，其包括组合使用如权利要求 3 所述的霜和如权利要求 6 ~ 9 中任一所述的装置。

新型抗衰老护肤霜、护肤装置及其中的霜

技术领域

[0001] 本发明涉及一种新型抗衰老护肤霜、护肤装置以及护肤装置与护肤霜的联合 (within) 以刺激胶原合成。更具体而言,本发明涉及一种是用程序控制 (programmed) LED 光与 PLA 肽组合刺激胶原合成的方法。

背景技术

[0002] 衰老的大多数可见迹象都在皮肤上表现。衰老的皮肤显示出褶皱、缺少弹性、和失去光泽。皮肤衰老的生物学核心是皮肤中合成的胶原蛋白的水平随着时间而逐渐降低。人们越年轻,皮肤所产生的胶原越多;越老,皮肤所保持的胶原越少。因此,需要开发能在皮肤中保持高水平胶原的方法,以达到让皮肤恢复青春的效果。

[0003] 皮肤中的胶原蛋白是动态调节的(如图 1 所示)。首先,胶原被调节到生产水平。真皮层中的成纤维细胞负责产生胶原。在成纤维细胞中,前胶原编码基因 (gene encoding pro-collagen) (即,胶原前体) 在细胞核内表达产生信使,该信使被转运到细胞质,并用作产生前胶原蛋白的模板。新合成的前胶原蛋白被加工成成熟的胶原蛋白,并输出成纤维细胞以结合到皮肤的细胞外基质网络中。胶原产生的遗传机制对皮肤非常重要,其受到人们的生物学年龄和环境刺激的影响。由于人们不能逆转生物学年龄,因此开发出多种刺激遗传途径的工具以产生更多的胶原蛋白。这些工具包括化学干预(例如视黄酸)和物理干预(例如皮肤磨削术)。几乎所有这些在市场上的工具都直接或间接地利用胶原产生途径实现高水平的胶原,由此缓解衰老的皮肤缺陷。

[0004] 然而,上述刺激所产生的胶原蛋白无法在皮肤中维持。实际上,皮肤具有几种天然的反馈响应机制以消除在基质中留存的过多的新胶原,由此使皮肤胶原水平与年龄所限定的皮肤生理环境相适应。一个最有效的机制是通过激活胶原降解酶(胶原酶)或基质金属蛋白酶(MMPs)来降解胶原。研究发现胶原酶还负责周转胶原的天然量以连续产生成纤维细胞。在老化的过程中,胶原酶活性增加加速了胶原的降解。胶原的降解的加速与产生的减少的耦合是皮肤总胶原量随着年龄流失的原因。目前尚没有对胶原水平的反馈调节进行任何研究,也没有解释通过现有的方法对皮肤老化迹象做暂时的缓解。

[0005] 因此,开发以调节皮肤中的胶原的周转为目标的新工具还有很大的空间,特别是开发干预排除新合成的胶原的反馈机制。刺激遗传途径以在基质中产生更多新胶原与防止新胶原发生胶原酶-介导的降解的组合方法原则上可以在皮肤中积累高水平的胶原,以实现皮肤恢复青春的最终目的。

发明内容

[0006] 根据对皮肤中动态胶原调节的生物学理解,发明人发明了一个单保持和产生胶原的方法,其可以单独使用或组合使用。

[0007] 在一方面,本发明涉及具有以下通式 I 的肽:

[0008] X. sup. 1-X. sup. 2-X. sup. 3-NH₂ (式 I)

[0009] 其中 X. sup. 1 是选自以下 L 型或 D 型氨基酸组成的组的氨基酸的残基：脯氨酸、羟基脯氨酸、硫代脯氨酸和丙氨酸。X. sup. 2 是选自以下 L 型或 D 型氨基酸组成的组的氨基酸的残基：谷氨酰胺、谷氨酸、亮氨酸、异亮氨酸和苯丙氨酸，且 X. sup. 3 是选自以下 L 型或 D 型氨基酸组成的组的氨基酸的残基：甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸和肌氨酸；其中 α -氨基酸 X. sup. 1 的羧基与 α -氨基酸 X. sup. 2 的氨基形成肽键， α -氨基酸 X. sup. 2 的羧基与 α -氨基酸 X. sup. 3 的氨基形成肽键，且 α -氨基酸 X. sup. 3 的羧基与 -NHOH 形成酰胺基；所述 α -氨基酸 X. sup. 1 的氨基的氢原子可被选自以下基团组成的组的取代基取代：乙酰基、苯甲酰基、苄氧基、t-丁氧基羰基、苄氧基羰基、p-氨基苯甲酰基、p-氨基-苄基和 p-羟基苯甲酰基；或其药学可接受的盐。

[0010] 优选地，肽具有苯甲酰基-脯氨酸-D-亮氨酸-D-丙氨酸-NHOH 的序列。

[0011] 另一方面，本发明涉及一种含有上述肽和 / 或任何可接受的护肤霜添加剂的护肤霜。

[0012] 再一方面，本发明涉及式 I 的肽在护肤霜的制备中的用途。

[0013] 还一方面，本发明涉及所述肽在制备用于减少皱纹的霜中的用途。

[0014] 又一方面，本发明涉及一种护肤装置，其包括一系列 LED 灯泡，其受控发出具有规定波长、频率和强度的规定组合的单色光。

[0015] 优选地，所述 LED 波长为 590nm ~ 660nm；优选 630 ~ 660nm，最优选 660nm；且所述频率为 1Hz-50Hz，优选 5-10Hz；且所述强度为 $50 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ 照射的皮肤面积 ~ $50\text{mW}/\text{cm}^2$ 照射的皮肤面积，优选 1800Lux 照 5 分钟，或 550Lux 照 1 分钟。

[0016] 优选地，所述装置具有 100-3000 个 LED 灯泡，其均匀地排列在平面或曲面上，且该平面或曲面被调节为使每个灯泡与被照皮肤的距离基本相等。

[0017] 该装置可以具有中央控制器以控制 LED 的强度和频率。

[0018] 再一方面，本发明涉及一种护肤方法，其包括组合使用上述霜和装置。

附图说明

[0019] 图 1 表示在皮肤中胶原产生和维持的调节途径。其中指明了本发明的目的。

[0020] 图 2 表示培养的人类皮肤成纤维细胞的吸光度扫描时吸光度与具体波长的对应图，图中仅显示了一部分扫描的波长。

[0021] 图 3 表示定做的 LED 圆形面板，其具有可调强度、脉冲频率和照射时间，用于研究不同光程序在培养的人类皮肤成纤维细胞中产生新胶原上的不同效果。

[0022] 图 4 表示 660 波长的程序控制 LED 光与特异性胶原酶抑制剂协同诱导 I 型前胶原的产生。肌动蛋白用作总蛋白负荷控制。C:对照，无 LED 光，无抑制剂；RH5- 只有 5 分钟的红色 LED 光；PLA-1- 只有特异性胶原酶抑制剂；RH5+PLA-1: 先是 5 分钟红色 LED 光，然后加入特异性胶原酶抑制剂。

[0023] 图 5 表示 LED 护目镜的设计和操作系统。

[0024] 图 6 表示 LED 护目镜和操作控制的产品原型的照片。图 6a: 正视图。图 6b: 后视图。

[0025] 图 7 表示使用 4 周后被试者的测试结果，每周使用一次 LED 护目镜（每次 5 分钟），每天两次（早晚各一次）使用胶原酶抑制剂霜。

- [0026] 图 8 表示用 PLA-1 霜的临床试验结果：主观印象
- [0027] -PLA 霜产品（日霜、晚霜、眼霜）每日使用，用 4 周。
- [0028] -70% 参与者报告他们将要购买该产品。
- [0029] 受试者反映：
- [0030] 1) 改善皮肤干燥度；
- [0031] 2) 改善皮肤水分；
- [0032] 3) 改善紧实度和弹性；
- [0033] 4) 减少下眼袋；
- [0034] 5) 改善皮肤光泽；
- [0035] 6) 改善细纹的出现；
- [0036] 7) 改善皮肤光滑度。
- [0037] 图 9 表示临床测试结果：专家评价
- [0038] 专家的评价为：PLA 眼部系统临床表明在 4 周后可以减少细纹的出现（每周用 1 次 LED 护眼罩 + 每日使用 PLA 眼霜。
- [0039] 受试者反映：
- [0040] 1) 眼部皮肤更加紧实；
- [0041] 2) 眼部皱纹更少；
- [0042] 3) 可见地减少鱼尾纹；
- [0043] 4) 可见地减少眼部细纹和皱纹的长度、深度和数量
- [0044] 5) 立即或逐渐可见地减少细纹和皱纹
- [0045] 6) 可见地减少眼部浮肿和眼袋；
- [0046] 7) 显著改善较深的细纹、皱纹、鱼尾纹、下眼袋、浮肿和黑眼圈；
- [0047] 8) 同意眼部产品具有显著改善眼部老化迹象的作用；
- [0048] 9) 显著改善黑眼圈。
- [0049] 图 10 说明 PLA 的 HPLC 结果。

具体实施方式

[0050] 本发明涉及由式 I 表示的新的肽基异羟肟酸衍生物，其特异性地抑制脊椎动物的胶原酶活性，还涉及含有这些新的肽基异羟肟酸衍生物作为活性成分的胶原酶抑制剂。这些新的肽的医药功效被用在局部使用的霜中可以减少皱纹并增加皮肤弹性和紧实度。

[0051] 通式 I 的肽基异羟肟酸衍生物：

[0052] X. sup. 1-X. sup. 2-X. sup. 3-NHOH 式 I

[0053] 其中 X. sup. 1 是选自以下 L 型或 D 型氨基酸组成的组的氨基酸的残基：脯氨酸、羟基脯氨酸、硫代脯氨酸和丙氨酸。X. sup. 2 是选自以下 L 型或 D 型氨基酸组成的组的氨基酸的残基：谷氨酰胺、谷氨酸、亮氨酸、异亮氨酸和苯丙氨酸，且 X. sup. 3 是选自以下 L 型或 D 型氨基酸组成的组的氨基酸的残基：甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸和肌氨酸；其中 α -氨基酸 X. sup. 1 的羧基与 α -氨基酸 X. sup. 2 的氨基形成肽键， α -氨基酸 X. sup. 2 的羧基与 α -氨基酸 X. sup. 3 的氨基形成肽键，且 α -氨基酸 X. sup. 3 的羧基与 -NHOH 形成酰胺基；所述 α -氨基酸 X. sup. 1 的氨基的氢原子可被选自以下基团组成的组的取代基取代：

乙酰基、苯甲酰基、苄氧基、t-丁氧基羰基、苄氧基羰基、p-氨基苯甲酰基、p-氨基-苄基和 p-羟基苯甲酰基；或其药学可接受的盐。

[0054] 本发明涉及基于 LED（发光二极管）刺激产生胶原的方法。这些小灯泡不是随意挑选的，它们的参数是经过精确测量确定的。例如，通过将人类成纤维细胞暴露在 300 ~ 800nm 的吸光度扫描下确定工作波长。在 590nm、630nm 和 660nm 三个分离的波长处识别出吸收峰（图 2）。通过使用定做的 LED 装置刺激培养的人类成纤维细胞产生胶原而确定工作强度和脉冲频率。

[0055] 基于大量的研究，确定了一些具体的 LED 参数组合，其能够刺激产生新的胶原。然后将这些参数用于装配新型 LED 光学装置，其由具有特定波长、特定光发射角度、特定光强度和特定发射频率的可变数量的 LED 灯泡组成。最终的光输出小于 10mw/cm² 覆盖的皮肤面积。温和的光不会伤害皮肤，但 LED 光还是会穿透皮肤以刺激胶原的生成。

[0056] 严格的测试显示出这些程控 LED 光在与上述 PLA 肽一起使用时会达到最大的增加生成胶原的效果。这背后的科学原理是：虽然具体程控的 LED 红光可以达到并激活在人类皮肤深处的成纤维细胞，并诱导胶原产生，但增加的胶原浓度也会反过来增加胶原酶的活性，胶原酶会降解多余的胶原。本发明的 PLA 肽特定地抑制胶原酶，从而实现皮肤中的胶原稳定地维持在高水平上，不论是单独使用 PLA 肽还是与 LED 刺激组合使用（图 4）。

[0057] 在 LED 灯泡被排列在曲面板上用于人类面部皮肤的处理时，做了一些额外的防范措施（caution）。这些 LED 灯泡等间距设置，每个灯泡调整得与人面部皮肤曲线适应。对产品 and 色彩进行了设计，且图 5 显示了一个仿真样品。已经制造了原机的模子，并用其生产了第一批产品。这些产品的图片示于图 6 中。这些 LED 护眼罩的人类试验确认了这些护眼罩可以安全使用，并有效的使皮肤恢复青春（见下面实施例部分）。

[0058] 总而言之，这是第一个将具有特定波长和特定脉冲的 LED 光（具体技术参数如下文所述）和特定和胶原酶抑制剂霜在简单的护眼罩模型中组合的发明。在定量的人类皮肤细胞实验中，观察到：与未处理的细胞相比，单独使用本发明的特定胶原酶抑制剂霜会产生显著高水平的 I 型前胶原刺激（10X），使用本发明的 LED 光和本发明特定的胶原酶抑制剂霜会产生协同的前胶原拉动效应（boosting effects）（50X）。在 LED 光和霜的人类测试中，观察到：在使用 4 周后（每周 1 次，每次 5 分钟使用特定的 LED 护眼罩；每天两次，早晚各一次使用本发明的胶原酶抑制剂霜）在减少皱纹、收缩眼袋和消除黑眼圈上有大于 75% 的改善效果。即使是单独使用 PLA 肽，也在人类试验中的皮肤处理上得到很好的结果（图 8 和图 9）。

[0059] 实施例

[0060] 实施例 1.

[0061] PLA 制造方法

[0062] PLA 肽可以用三个单独的氨基酸通过化学合成并进行端基修饰而制备。合成路径之一可以是：

[0063] 步骤 1 :CBZ-Cl+H-Pro-OH → Z-Pro

[0064] 步骤 2 :Boc-D-Leu+D-Ala-OMe. HCL → Boc-D-Leu-D-Ala-OMe

[0065] 步骤 3 :Boc-D-Leu-D-Ala-OMe → D-Leu-D-Ala-OMe+Z-Pro

[0066] 步骤 4 :D-Leu-D-Ala-OMe+Z-Pro → Z-Pro-D-Leu-D-Ala-OMe

[0067] 步骤 5 :Z-Pro-D-Leu-D-Ala-OMe → Z-Pro-D-Leu-D-Ala

[0068] 步骤 6 :Z-Pro-D-Leu-D-Ala → Z-Pro-D-Leu-D-Ala-NHOH.

[0069] 所有试剂都是市售的分析纯级别。如 HPLC 所示,最终纯化的肽的纯度大于 98%。质量控制分析示于图 10 中。

[0070] 实施例 2.

[0071] 用 PLA 作为活性成分的面霜配方的一个实例:

[0072]

	种类(INCI 名称)	配方作用
1	水	赋形物
2	环戊二烯并硅氧烷	润肤剂
3	甘油	湿润剂
4	透明质酸钠 (1%)	保湿剂
5	聚硅酮-11	增稠剂
6	可可提取物	提取物
7	苯氧乙醇	防腐剂
8	聚丙烯酰胺	增稠剂
9	卡波姆	增稠剂
10	三乙醇胺	中和剂
11	聚山梨醇酯 20	增溶剂
12	乙二胺四乙酸二钠	螯合剂
13	抗坏血酸	维生素
14	聚甲基硅倍半氧烷	美学修饰剂 (Aesthetic Modifier)
15	C13-14 异链烷烃	溶剂
16	泛醇	维生素
17	棕榈酸视黄酯	维生素
18	双 PEG/PPG 14/14/二甲基硅油	湿润剂
19	月桂醇聚醚-7	辅助乳化剂
20	接骨木花提取物	提取物
21	人参提取物	提取物
22	问荆草 (Equisetum Arvense) 叶提取物	提取物
23	金盏花提取物	提取物
24	鼠尾草提取物	提取物
25	老鹳草 (Geranium Maculatum) 提取物	提取物
26	蜂蜜提取物	提取物
27	丁二醇	润湿剂
28	PCA 钠	保湿剂
29	羟基磷灰石	分子筛
30	PLA 肽	胶原酶抑制剂

[0073]

[0074] 实施例 3.

[0075] 使用 LED 护眼罩和 PLA 肽的皮肤细胞定量实验

[0076] 在具有额外养分 200mM L- 谷氨酰胺、50 μ g/ml 庆大霉素、和 10% 胎牛血清的达尔伯克氏改良伊格尔培养基 (DMEM) 中培养皮肤成纤维细胞 (ATCC No. :CRL-1762)。培养条件是 37°C, 5% CO₂。所有过程都是在无菌箱 (sterile hood) 中进行的。当皮肤细胞长到培养皿 (直径 10cm) 的 50-60% 时, 吸去培养液, 用 5mL 磷酸盐缓冲液 (PBS) 清洗皮肤细胞, 然后将 PBS 吸去。然后在同一个培养皿中向皮肤细胞加入 10mL PBS。用本发明定做的 LED 圆盘覆盖皮肤细胞的上部, 用程控具有特定波长、频率和强度的 LED 光照射细胞。在指定时间后关闭 LED 光。关闭 LED 光之后, 用 10mL DNEM 培养液替换培养皿中的 PBS 溶液。在该培养液中, 加入最终浓度 (final solution) 为 1×10^{-5} M 的本发明特异性胶原酶抑制剂。在 CO₂ 恒温箱中再培养 12 小时后取出细胞。提取出总蛋白, 用 50 μ g 总蛋白跑 5-20% 梯度 SDS- 聚丙烯酰胺凝胶。用从 Developmental Studies Hybridoma Bank 获得的 I 型前胶原抗体 (SP1. D8) 进行蛋白印迹分析 (Western analysis)。皮肤细胞的结果示于图 4。

[0077] 实施例 4 人类试验

[0078] 每个测试对象每日两次, 早晚各一次使用胶原酶抑制剂霜, 持续 4 周。测试对象每周 1 次使用本发明的 LED 护眼罩 (技术参数如下文所述), 每次 5 分钟 (总共 4 次)。一个典型的测试对象的测试结果如图 7 所示。

[0079] LED 护眼罩技术参数

[0080] • 输入电压 :AC1 10V/50-60Hz \pm 10%

[0081] • 输出功率 :< 11W

[0082] • 输出光强度 :< 1000Lux

[0083] • 输出频率 :4Hz

[0084] • LED 数量 :252

[0085] • LED 波长 :660nm

[0086] • 预置定时器 :5min、10min、20min

[0087] • 停止信号 :蜂鸣 2 秒自动关闭

[0088] 总重量 :418.2 克 (护眼罩重量 :222.5 克)

[0089] 1. 仅用含有 PLA 的霜的临床测试结果 :客观测量

[0090] -PLA 霜产品 (日霜、晚霜、眼霜), 每日使用, 用 4 周

[0091] -70% 的参与者表示会购买产品

[0092] 表 1 :眼霜 (眼部周围的改善)

[0093]

皮肤干燥性	细纹 - 皱纹	下眼袋	下眼圈
70%	13%	45%	23%

[0094] 表 2 :日霜和晚上 (皮肤的改善)

[0095]

	皮肤干燥性	光亮度	弹性	肤色	肤色均匀度
日霜	70%	10%	23%	14%	28%
晚霜	69%	14%	26%	13%	31%

[0096] 5. 使用 LED 护眼罩和含有 PLA 的霜的受试者对涉及产品性能和益处的问题的回应

[0097] • 100% 看到眼部皮肤紧实, 紧绷;

[0098] • 100% 同意眼部处理系统使他们看起来更年轻;

[0099] • 91% 看到眼部皱纹减少;

[0100] • 91% 看到鱼尾纹可见的、可测量的减少;

[0101] • 91% 看到眼部的细纹和皱纹在长度、深度和数量上有可见地、可测量的减少;

[0102] • 75% 看到立即或逐渐可见地减少细纹和深皱纹;

[0103] • 75% 看到可见的减少浮肿和下眼袋;

[0104] • 75% 看到总体上显著改善较深的细纹、皱纹、鱼尾纹、下眼袋、浮肿和黑眼圈;

[0105] • 75% 同意产品在减少眼部皮肤衰老迹象上提供了显著的改善;

[0106] • 67% 看到黑眼圈显著减少。

[0107] 本领域技术人员能够理解上述实施例仅用于说明, 而非用于限制本发明的范围。

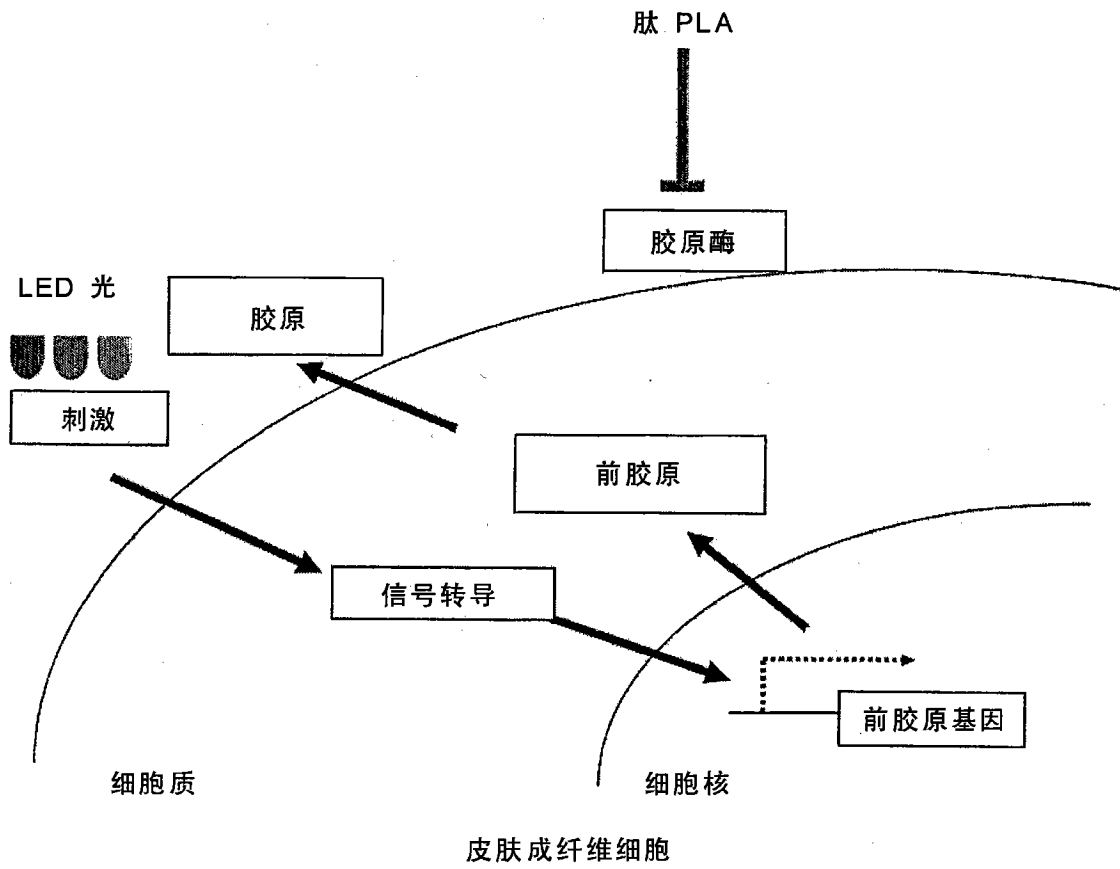


图 1

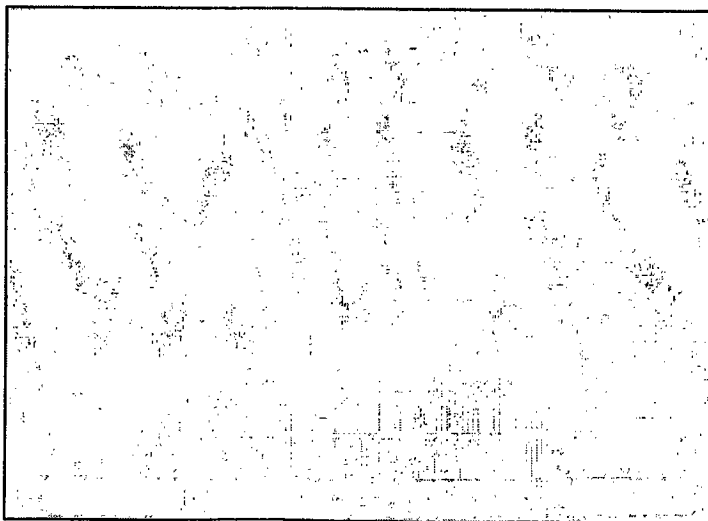


图 2



图 3a

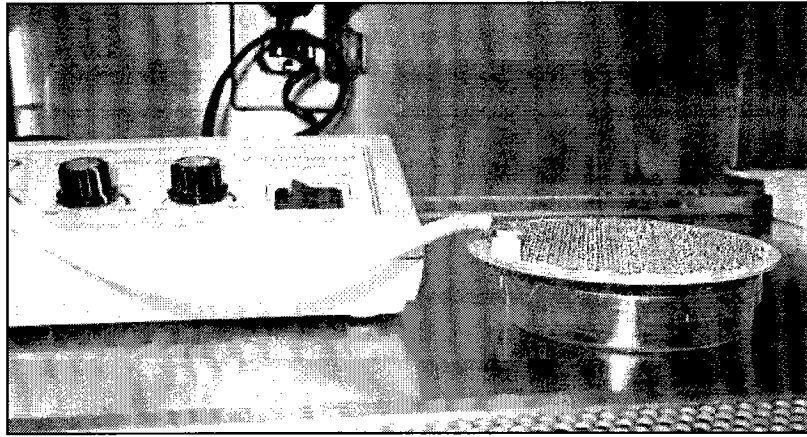


图 3b

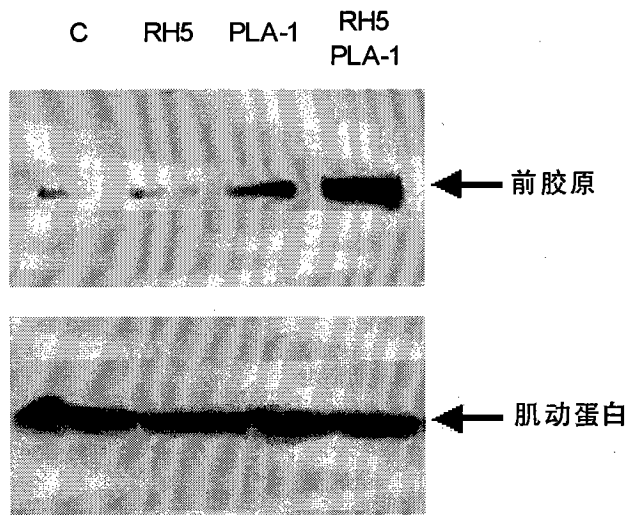


图 4

应用色彩-06

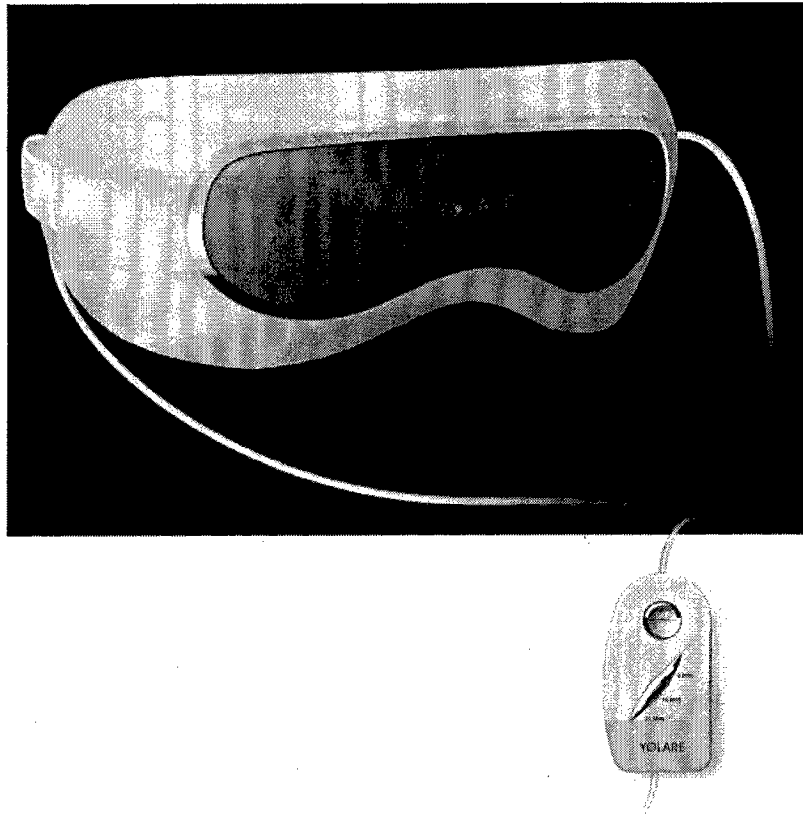


图 5

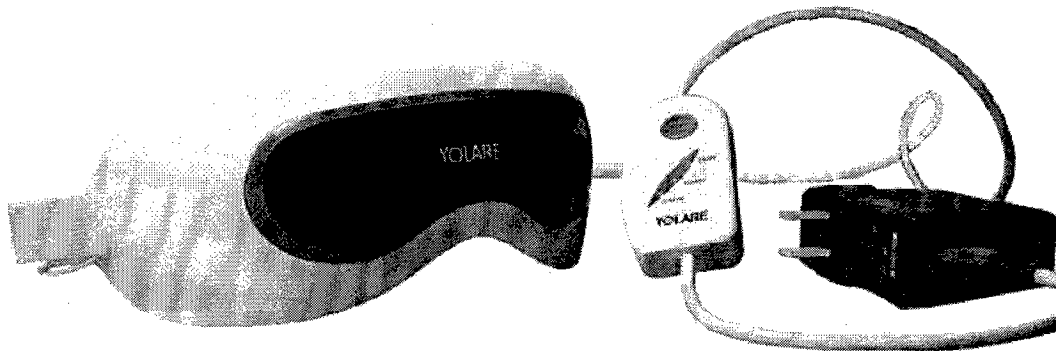


图 6a

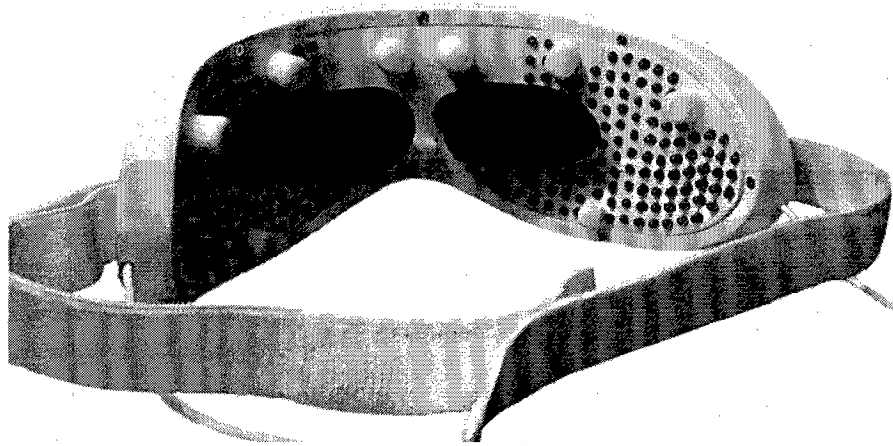


图 6b

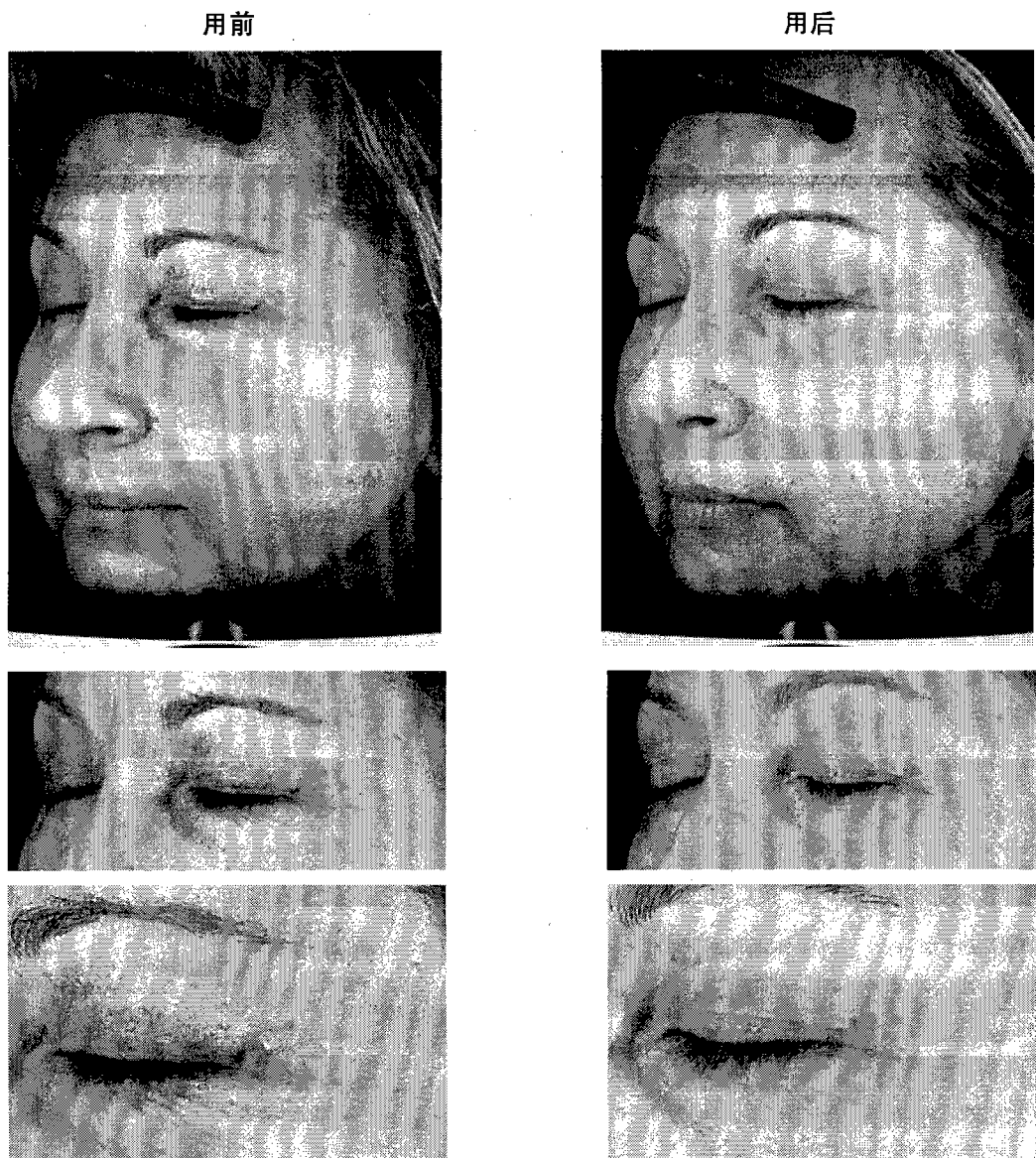


图 7

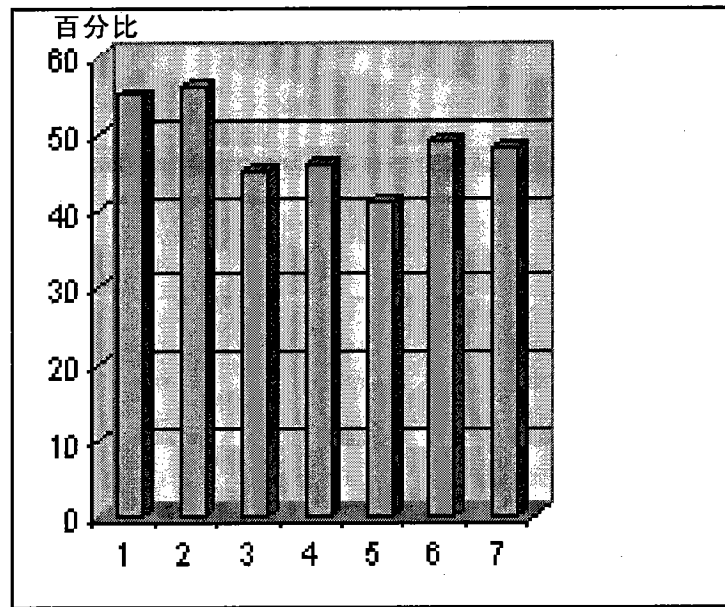


图 8

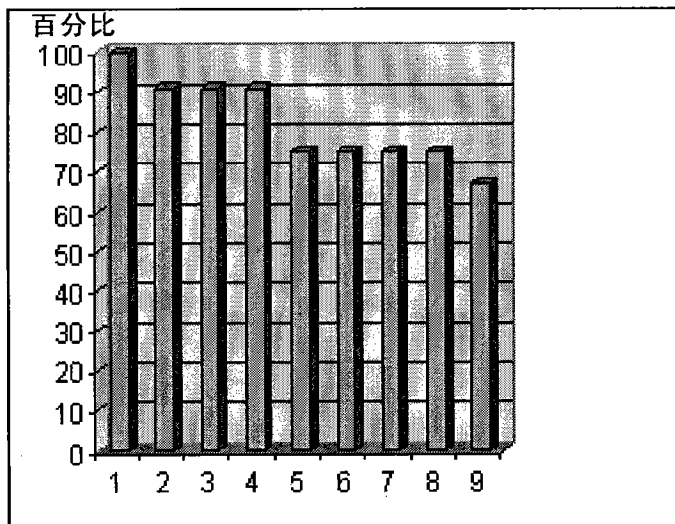


图 9

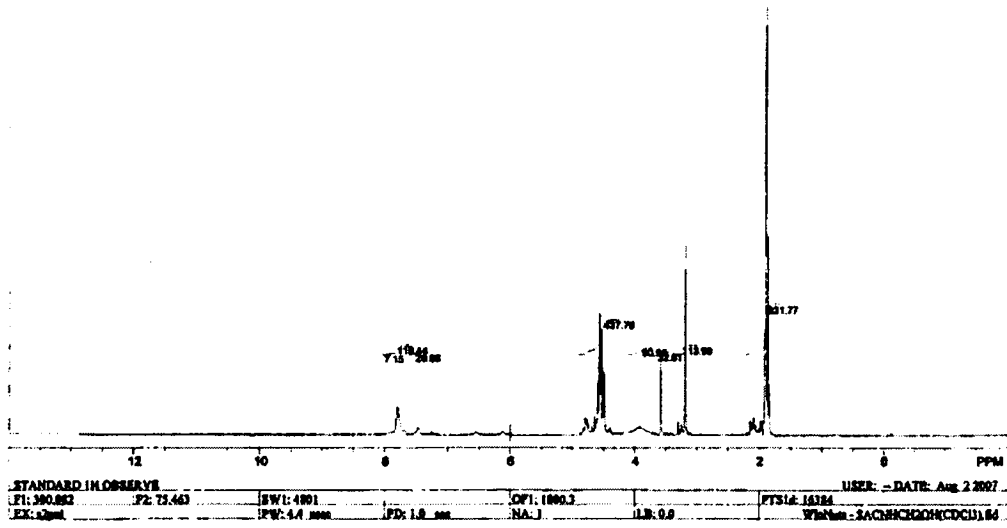


图 10