

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3606589号
(P3606589)

(45) 発行日 平成17年1月5日(2005.1.5)

(24) 登録日 平成16年10月15日(2004.10.15)

(51) Int. Cl.⁷

F I

A 6 1 K 9/107

A 6 1 K 9/107

A 6 1 K 7/00

A 6 1 K 7/00

A

A 6 1 K 7/48

A 6 1 K 7/48

A 6 1 K 31/07

A 6 1 K 31/07

A 6 1 K 47/46

A 6 1 K 47/46

請求項の数 14 (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平11-520257
 (86) (22) 出願日 平成10年9月22日(1998.9.22)
 (65) 公表番号 特表2000-514843(P2000-514843A)
 (43) 公表日 平成12年11月7日(2000.11.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1998/019543
 (87) 国際公開番号 WO1999/016472
 (87) 国際公開日 平成11年4月8日(1999.4.8)
 審査請求日 平成12年2月24日(2000.2.24)
 (31) 優先権主張番号 08/941,182
 (32) 優先日 平成9年9月30日(1997.9.30)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者
 イーエル マネージメント コーポレイ
 ション
 アメリカ合衆国, ニューヨーク 1015
 3, ニューヨーク, フィフス アベニュー
 767
 (74) 代理人
 弁理士 平木 祐輔
 (74) 代理人
 弁理士 藤田 節
 (74) 代理人
 弁理士 石井 貞次

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生物学的に活性な成分を含有する安定性組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

生物学的に活性なレチノイドと酵素ベースの酸素捕捉抗酸化剤系を含んで成る、安定性水含有化粧又は医薬組成物であって、前記抗酸化剤系が有効量のオキシダーゼ、そのオキシダーゼのための基質、ペルオキシダーゼ、及び過酸化水素により酸化されることができる少なくとも1の種を含むものである前記組成物。

【請求項2】

前記抗酸化剤系が、グルコース・オキシダーゼ、グルコース、及びラクトペルオキシダーゼを含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記抗酸化剤系が、ヨウ化物イオン、チオシアネート・イオン、及びその組合せから成る群から選ばれた酸化されることができる種を含む、請求項1又は2に記載の組成物。

【請求項4】

ヨウ化物とチオシアネート・イオンの両方を含む、請求項3に記載の組成物。

【請求項5】

前記レチノイドがレチノールである、請求項1～4のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項6】

有効量のレチノイドと、有効量のグルコース・オキシダーゼ、グルコース、ラクトペルオキシダーゼ、ならびにヨウ化物イオン、チオシアネート・イオン、及びその組合せから成る群から選ばれる酸化されることができる種を含む抗酸化剤系とを含んで成る、安定性水

含有化粧又は医薬組成物。

【請求項 7】

ヨウ化物とチオシアネート・イオンの両方を含む、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記抗酸化剤系が、グルコース・オキシダーゼ、グルコース、ラクトペルオキシダーゼ、並びにヨウ化物及び／又はチオシアネート・アニオンを含む、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記レチノイドがレチノールである、請求項 6 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 10】

レチノールと、抗酸化剤系であって、グルコース・オキシダーゼ、グルコース、ラクトペルオキシダーゼ、並びにヨウ化物及び／又はチオシアネート・アニオンを含む、安定性水含有化粧又は医薬組成物。 10

【請求項 11】

0.1:1～50:1の重量：重量比及び少なくとも5mg/kgの併合アニオン重量濃度におけるヨウ化物イオンとチオシアネート・イオン、少なくとも0.2g/kgの重量濃度におけるD-グルコース、並びに有効量のグルコース・オキシダーゼとラクトペルオキシダーゼを含む、請求項10に記載の組成物。

【請求項 12】

グルコース・オキシダーゼの量が、少なくとも25U/kgであり、そしてラクトペルオキシダーゼの量が少なくとも10U/kgである、請求項11に記載の組成物。 20

【請求項 13】

グルコース・オキシダーゼの量が少なくとも150U/kgである、請求項12に記載の組成物。

【請求項 14】

酵素ベースの酸素捕捉抗酸化剤系を添加することにより、生物学的に活性なレチノイドを水含有化粧又は医薬組成物中で安定化させる方法であって、前記抗酸化剤系が有効量のオキシダーゼ、そのオキシダーゼのための基質、ペルオキシダーゼ、及び過酸化水素により酸化されることができる少なくとも1の種を含むものである前記組成物。

【発明の詳細な説明】

本発明の分野

本発明は、生物学的活性剤を含有する化粧及び医薬組成物に関する。より特に、本発明は、生物学的活性剤の分解を防止するために安定化された水含有組成物に関する。 30

本発明の背景

最近、化粧品は、顔のための単なる装飾というコンセプトを超えて開発されるようになってきた。消費者は、現在、単なる色、覆い又は保湿以上のものを、メーキャップから要求している：現在、化粧品は、皮膚を飾り又は皮膚をより柔らかく感じるようにすることよりもむしろ、皮膚に対するいくつかの利点を提供することが好ましい。このような消費者の好みは、多くの化粧品中での生物学的に活性な成分の頻繁な使用をもたらしてきた。皮膚に対する日光への露出の現在周知の損傷効果の点で、特に好ましい活性成分は、このような効果を中和し又は防ぐことができるものである。これらの成分は、例えば、日焼け止め剤（sunscreens）、抗酸化剤、及び抗しわ剤（anti-wrinkle agents）を含む。 40

配合品中に活性剤を使用することにおける主な困難性の中の1は、一旦、取り込まれた活性剤の可能性のある不安定性である。配合品中でのそれらの使用のためのまさにその理由は、すなわち、それらの生物学的な活性は、それらが不活性ではなく、そしてそれ故、適当な媒体と併合されない場合、潜在的に、効力の低下又は完全な損失に供されるということの意味する。多くの日常的に遭遇する要因は、それが消費者に届く前に、配合品中の生物学的に活性な化合物を容易に不活性化することができる。このような要因は、例えば、酸素、極端な温度、UV光、水、及び脂質過酸化を含む。

当然に事実上、自然に至る所に在る、酸素及びUV光の効果を避けることは特に難しい。水に因る分解は、無水の配合品により技術的に回避されることができるけれども、水含有配合品は、それが皮膚に保湿を提供するので、一般に、好ましいデリバリー・システムであ 50

る。従って、水の保湿という利点を届けることができ、さらに、上記活性剤からそれらの生物学的活性を奪う、水を含む環境因子の分解効果から媒体中に含まれる活性剤を保護するであろう、化粧品として許容される媒体を開発する必要性が未だ存在する。本発明は、このような継続的な問題に対する解決手段を提供する。

本発明の要約

本発明は、皮膚への表在局所的適用のための水含有化粧又は医薬組成物であって、生物学的に活性な剤及び、酸素を能動的に捕捉する抗酸化剤系を含むものに関する。好ましくは、この抗酸化剤系は、オキシダーゼ、ペルオキシダーゼ、及びそのオキシダーゼのための基質を含む。特に有用な抗酸化剤系は、0.1:1~50:1の重量：重量比で、かつ、少なくとも5mg/kgの合計アニオン重量をもってヨウ化物アニオン及びチオシアナート・アニオン、少なくとも0.2g/kgの重量濃度でD-グルコースを、そして有効量のグルコース・オキシダーゼ及びラクトペルオキシダーゼを含む。特に好ましい態様においては、生物学的に活性な剤は、レチノイドである。

10

本発明の詳細な説明

抗酸化剤は、多くの理由のために配合品中にしばしば使用される。もちろん、抗酸化剤の主な働きは、環境中の酸素ラジカルを捕捉することにより、それを含有する配合品の酸化的分解を防止することである。有効な抗酸化剤は、微生物の増殖を防ぎ又は低下させ、そしてそれ故その媒体の腐敗を防止するように働くこともできる。これら活性の両者が、配合品の全体的な安定性に寄与することができる。しかしながら、水が配合品中に存在するとき、そしてさらに、その配合品中に生物学的に活性な材料が存在するとき、この仕事は、より大きなものとなる。いくつかの保護手段を伴わずに、水の加水分解活性と生物学的に反応性の分子の存在とを組み合わせることは、必然的に、その生物学的活性剤の分解と活性の損失を導く。このような場合、抗酸化剤単独は、全体として分解から媒体を潜在的に保護することができるが、生物学的な活性の適当な保存を提供することはほとんどできない。この問題は、スキンケア組成物中に最も一般に使用される、油／水媒体において特に悪化される。このような系内の水-油界面において見かけ上かなりの酸素の拡散が存在し、これは、油相中の封入された感受性な活性剤についてさえもかなりの分解問題を潜在的にもたらす。

20

今般、驚くべきことに、媒体中で酸素分子を能動的（活発）に捕捉する、特定のタイプの抗酸化剤系が、油／水エマルジョンの困難な環境下でさえ、生物学的材料の活性の損失の防止において高く有効であることができるということが発見された。このタイプの抗酸化剤は、それがその中に含まれるところの媒体から損傷性酸素ラジカルを能動的（活発）に除去することができない、より標準的な抗酸化剤、例えば、BHT, BHA、没食子酸プロピル、トコフェロール、アスコルビン酸その他とは異なる。この酸素-捕捉活性を達成するために、上記抗酸化剤系は、酵素に基づくものである。好ましい系は、その基本要素として、オキシダーゼ、ペルオキシダーゼ、及びそのオキシダーゼのための基質を含むものである。これらの成分は、体内の天然の生物学的経路の要素であり、そしてそれ故、上記抗酸化剤系は、真に天然である保存料であるという追加の利点を提供する。

30

この系内のオキシダーゼは、水と酸素の存在下、基質の酸化により H_2O_2 の生成を触媒するものである。この目的のために有用なオキシダーゼの例は、グルコース・オキシダーゼ又はガラクトース・オキシダーゼである。上記酵素のために適当な基質は、それぞれ、D-グルコース又はガラクトース、又は上記化合物の前駆体、例えば、より小さな糖単位に分解することができるオリゴマー又はポリマーである。使用されるオキシダーゼの量は、少なくとも約25U/kg全組成物であり、単位は、最適条件下、25℃で1分間当たり1.0マイクロモルの基質の変換を触媒するために要求される酵素の量として、本明細書中に定義される。より好ましくは、オキシダーゼの量は、少なくとも約75U/kg、そして最も好ましくは、約150U/kgである。このオキシダーゼのための基質は、好ましくは、少なくとも約0.5g/kgの、好ましくは、少なくとも1g/kgの、そしてより好ましくは、少なくとも2g/kgの量で提供される。

40

抗酸化剤系の他の酵素成分は、ペルオキシダーゼ、すなわち、媒体中の過酸化水素により

50

容易に酸化される種の酸化を触媒する酵素である。このペルオキシダーゼは、いずれかのペルオキシダーゼ、例えば、ラクトペルオキシダーゼ、ミエロペルオキシダーゼ、又は西洋ワサビ・ペルオキシダーゼであることができる。ペルオキシダーゼの量は、好ましくは、少なくとも約10U/kgである。上記の容易に酸化される種が抗酸化剤系の一部として提供されることが好ましい。有用な酸化されることができ種の例は、ヨウ化物、チオシアネート又は臭化物アニオンである。特に好ましい酸化されることができ種は、ヨウ化物とチオシアネート・アニオンの中のいずれか1又は両者である。潜在的に損傷性の酸素のための比較的無害の貯蔵庫を提供することに加えて、酸化された種は、媒体中でのバクテリアの成長を防止する強い抗微生物活性をもつ。アニオンは、一般に、塩、例えば、ヨウ化カリウム及びナトリウム塩、又はその混合物、及びチオシアネートのカリウム、ナトリウム、アンモニウム、第2鉄及び第1銅塩、及びその混合物の形態で、上記系内に取り込まれる。ヨウ化物イオンの好ましい重量濃度は、少なくとも5mg/kg、そしてチオシアネートについて、少なくとも2mg/kgである。

上記抗酸化剤の成分は、個々に、又は別個の抗酸化剤混合物の部分として、上記水含有組成物に添加されることができ。特に有用な、成分混合物は、名称Myavert (Boots Company PLC) の下、商業的に入手可能である。上記の系は、例えば、米国特許第5,607,681号（この内容を引用により本明細書中に取り込む。）中に開示されている。同書中に開示されているように、ヨウ化物及びチオシアネート・アニオンは、0.1:1~50:1の範囲内の重量比で上記組成物中に存在し、そして少なくとも5mg/kg、好ましくは、少なくとも10mg/kgの併合アニオン重量濃度；少なくとも0.2g/kgの重量濃度におけるD-グルコース；少なくとも150U/kgの量におけるグルコース・オキシダーゼ、及び少なくとも10U/kgのラクトペルオキシダーゼをもつ。

抗酸化剤系の併合された成分は、上記の容易に酸素一分解される生物学的活性物質、例えばレチノイドに対する、水含有系内での、かなりのレベルの保護を提供する。組成物の油相中に封入されるときでさえ、上記化合物は、水の存在下での迅速な分解を示し、生物学的活性のかなりの損失をもたらす。しかしながら、上記の本発明に係る酸素一捕捉成分の存在下、レチノイドによる活性の保持の顕著な改善が在り、これにより、上記系の効果が証明される。

本発明の好ましい組成物においては、本組成物は、生物学的に活性な剤としてレチノイドを含む。本文脈において、レチノイドとは、ビタミンA（レチノール）及び皮膚に対してビタミンAと同一タイプの活性を定性的に示すビタミンAのいずれかの天然又は合成アナログを意味する。レチノイドの例は、レチノールに加えて、非限定的に、ビタミンA酸、ビタミンAアルデヒド、及びビタミンAエステルを含む。上記レチノイドは、正常及び光線加齢の両者の、加齢の効果の一般的遅延化を含む、多種多様の皮膚科学的適用をもつ。より特別な適用は、しわ、皮膚の萎縮、色素沈着過多、及び異常な上皮成長を含む。レチノイドは、にきびの治療において有用であることも証明されている。それ故、本発明の1の好ましい態様においては、抗酸化剤は、レチノイドを安定化するために使用される。このような組成物中、上記レチノイド活性剤は、全組成物の、約0.001~5重量%、好ましくは、約0.001~2重量%で使用され、適用のための量及び養生法は、レチノイドの企図された用途に依存する。

しかしながら、酸素一捕捉系は、レチノイドの安定化における使用に限定されない。それは、特に水含有系内で酸素分解に対して感受性であるいずれかの生物学的活性をもって、使用されることができ。

それをもって上記系が有用であるところの他の活性剤の例は、ビタミンE及び誘導体、グルタチオン、及びスーパーオキシド・シスムターゼである。安定性における改善も、水溶性及び油溶性の活性剤において観察されることができ。

本発明の水一組成物は、いずれかの形態、特に水/油又は油/水エマルジョンであることができる。しかしながら、先に説明したように、水/油エマルジョンよりも酸化的分解に伴うさらに大きな困難性を提示する油/水エマルジョン中で上記組成物が使用されるとき、特別な利点が見られる。それ故、好ましい態様においては、本組成物は、その油相中に

10

20

30

40

50

活性剤を含む油／水エマルジョンである。

上記組成物の水相は、いずれかの化粧品として許容される水ベースの材料、例えば、脱イオン水、又は花の香りのする水 (floral water) であることができる。油相は、いずれかの化粧品は医薬品として許容される油、例えば、水に実質的に不溶性であるいずれかの医薬品として又は化粧料として許容される材料として本目的のために定められたものであることができる。油は、揮発性又は非揮発性、又は両者の混合物であることができる。例えば、好適な揮発性油は、非限定的に、環状及び直鎖状のシリコーン、例えば、シクロメチコン、オクタメチルシクロテトラシロキサン、及びデカメチルシクロペンタシロキサン；又は8～20炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖の炭水化物、例えば、デカン、ドデカン、トリデカン、テトラデカン、及びC8～20イソパラフィンを含む。

10

非揮発油は、非限定的に、植物油、例えば、ココナッツ油、ホホバ (jojoba) 油、コーン油、ヒマワリ油、パーム油、大豆油、カルボン酸エステル、例えば、ネオペンタン酸イソステアリル、オクタン酸セチル、リシノール酸セチル、パルミチン酸オクチル、リンゴ酸ジオクチル、ココージカプリレート／カプリレート、イソステアリン酸デシル、ミリスチン酸ミリスチル；動物油、例えばラノリン及びラノリン誘導体、牛脂、ミンク油又はコレステロール；グリセリル・エステル、例えば、ステアリン酸グリセリル、ジオレイン酸グリセリル、ジアステアリン酸グリセリル、リノール酸グリセリル、ミリスチン酸グリセリル；非揮発性シリコーン、例えば、ジメチコン、ジメチコノール、ジメチコン・コポリオール、フェニル・トリメチコン、メチコン、シメチコン；及び非揮発性炭化水素、例えば、イソパラフィン、スクアレン、又はワセリン (petrolatum) を含む。

20

エマルジョンは、意図された最終用途に依存して、他の任意成分を含むこともできる。これらは、非限定的に、水溶性着色料 (例えば、FD & C Blue # 1)；油溶性着色料 (例えば、D & C Green # 6)；水溶性日焼け止め剤 (例えば、Eusolex 232)；油溶性日焼け止め剤 (例えば、メトキシ桂皮酸オクチル)；粒状日焼け止め剤 (例えば、酸化亜鉛)；抗酸化剤 (例えば、BHT)；キレート形成剤 (例えば、2ナトリウムEDTA)；エマルジョン安定化剤 (例えば、カルボマー (carbomer))；保存料 (例えば、メチル・パラベン)；芳香剤 (例えば、ピネン)；人工香料 (flavoring agents) (例えば、ソルビトール)；湿潤剤 (例えば、グリセリン)；防水剤 (例えば、PVP/Eicosene Copolymer)；水溶性フィルム形成剤 (例えば、ヒドロキシプロピル・メチルセルロース)；油溶性フィルム形成剤 (例えば、Hydrogenated C-9 Resin)；カチオン・ポリマー (例えば、Polyquaternium 10)；アニオン・ポリマー (例えば、キサンタン・ガム)；ビタミン (例えば、Tocopherol)；その他を含む。

30

本発明を、以下の非限定的実施例によりさらに説明する。

実施例

実施例 I

本発明に係る組成物を、以下のように調製する：

材 料	重量 %
<u>相 I</u>	
脱イオン水	51.00
小麦タンパク質ステアレート (Bioetica)	0.70
2ナトリウムEDTA	0.10
スクロース	2.00
カフェイン粉末	0.20
<u>相 II</u>	
BHT	0.10
ネオペンタン酸イソステアリル	3.00
スクアラン	3.00
セテアリール・グルコシド	5.00
シア・バター	5.90

40

50

<u>相 III</u>		
シクロメチコン	7.00	
<u>相 IV</u>		
カルボメル	0.50	
脱イオン水	9.50	
<u>相 V</u>		
グリセリン	2.00	
緑茶抽出物	1.00	
1,3-ブチレン・グリコール	1.50	
脱イオン水	1.50	10
<u>相 VI</u>		
トリエタノールアミン	0.05	
脱イオン水	1.95	
<u>相 VII</u>		
マグネシウム・アスコルビル・	0.35	
ホスフェート		
脱イオン水	2.04	
<u>相 VIII</u>		
ビタミン E	0.20	
<u>相 IX</u>		20
Myavert TM 基質 (Boots)	0.72 [★]	
Myavert TM 酵素 (Boots)	0.04 ^{★ ★}	

<u>相 X</u>		
緑茶油抽出物 (LipoChemical)	0.15	
レチノール (大豆油中10% 溶液)	0.50	
★ 内容物:45-55% グルコース (w/v) ,0.42-0.52% ナトリウム・チオシアネート (w/v)		
、及び0.66-0.80% ヨウ化カリウム (w/v)		
★ ★ 内容物:1000-1800 Units/ml ラクトペルオキシダーゼ、1500-2750 Units/ml グルコース・オキシダーゼ		
上記組成物を調製するために、相 I の成分を、主容器内で併合し、そして80℃に加熱する		30
。相 II の成分を、副容器内で併合し、そして82℃に加熱する。次に、相 I と相 II の成分を、均質混合及び側-強打 (side-swipe) 攪拌の下で併合する。相 III の成分を、65℃で主容器に添加する。相 V で相 IV の成分を50℃で主容器に順番に添加し、そして均質まで各々混合する。相 VI 成分を40℃で主容器に添加し、そして均質まで混合する。相 VII の成分を38℃で添加し、そして均質まで混合する。相 VIII の成分を35℃で添加し、そして均質まで混合し、そして次に、相 IX と X を30℃で添加し、そして均質まで混合する。		

実施例 II

実施例 I に記載したような、レチノールと MyavertTM を含有するレチノール・クリームを、MyavertTM を含まない同一の配合物と比較して、安定性についてテストする。これらクリームを、4℃、25℃、37℃、及び45℃の温度において、8週間の期間にわたりレチノール活性の保持についてテストする。8週の終りにおいて、上記抗酸化剤系を含まない対照クリームは、4℃及び25℃において実質的に十分な、活性の保持、37℃において約86%の活性の保持、そして45℃においてほんの74%の活性を示した。これに反し、抗酸化剤系含有クリームは、4℃及び25℃において100%活性を、37℃及び45℃において94%活性を保持し、グルコース・オキシダーゼ及びラクトペルオキシダーゼの存在下で配合されたとき、その活性のより大きな安定性を示す。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

A 6 1 P 17/16

F I

A 6 1 P 17/16

(72)発明者 ナイト, イー. アルセア

アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 7 6 6 6, ティーネック, ヘーリック アベニュー 3 0 8

(72)発明者 タラティ, アクシャイ

アメリカ合衆国, ニューヨーク 1 1 5 5 4, イーストミードウ, ケンジントン ロード 2 6 0
8

(72)発明者 ゼッチーノ, ジュールス

アメリカ合衆国, ニュージャージー 0 7 6 2 4, クロスター, オーライアンセン コート 3 0

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 特表平05-504567 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

A61K 9/00

A61K 47/00

A61K 31/07