



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111818903 B

(45) 授权公告日 2024.05.24

(21) 申请号 201980006864.5

A61K 8/34 (2006.01)

(22) 申请日 2019.02.01

A61K 8/368 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111818903 A

A61K 8/60 (2006.01)

A61K 8/67 (2006.01)

A61K 8/73 (2006.01)

(43) 申请公布日 2020.10.23

A61K 9/70 (2006.01)

(30) 优先权数据
2018-038878 2018.03.05 JP

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.06.24

A61K 47/22 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2019/003608 2019.02.01

(56) 对比文件

WO 2016080495 A1, 2016.05.26

JP 2013139410 A, 2013.07.18

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/171843 JA 2019.09.12

JP 2012025704 A, 2012.02.09

JP 2006225371 A, 2006.08.31

(73) 专利权人 松下知识产权经营株式会社
地址 日本大阪府

CN 106029047 A, 2016.10.12

CN 104837475 A, 2015.08.12

(72) 发明人 青木贵裕 川岛知子 谷池优子

CN 102596164 A, 2012.07.18

JP 2014227389 A, 2014.12.08

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

JP 2015010070 A, 2015.01.19

CN 104921959 A, 2015.09.23

专利代理师 李渊茹 段承恩

JP 2005248365 A, 2005.09.15

(51) Int. Cl.
A61K 8/49 (2006.01)

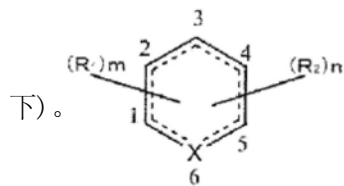
审查员 吕飞

权利要求书1页 说明书28页

(54) 发明名称
化妆料或医疗材料

(57) 摘要

能够使有效成分有效率地经皮吸收的本公开涉及的化妆料或医疗材料具备式(1)所示的第1环式化合物或其盐、作为有效成分的第2环式化合物或其盐、以及生物相容膜, (在式(1)中, X为CH、N、CH₂或NH, 标号为1~6的相邻的原子间为饱和键或不饱和键, R₁为羧基和羟基中的至少一种, R₂为选自丙烯酸基、异丙基、甲氧基、醛基、甲基、羟基甲基和氢原子中的至少一种, m为1以上的整数, n为0以上的整数, 并且m与n之和为10以



(1)

1. 一种化妆料或医疗材料,其具备:
第1环式化合物或其盐;
作为有效成分的第2环式化合物或其盐;以及
生物相容膜,
所述第1环式化合物或其盐包含选自没食子酸和没食子酸盐中的至少1种,
所述第2环式化合物或其盐包含选自抗坏血酸和抗坏血酸钠中的至少1种,
所述第1环式化合物或其盐和所述第2环式化合物或其盐被干燥担载于所述生物相容膜中,
所述生物相容膜包含再生纤维素作为主成分。
2. 根据权利要求1所述的化妆料或医疗材料,所述生物相容膜的厚度为 $3\mu\text{m}$ 以下。
3. 根据权利要求1或2所述的化妆料或医疗材料,所述第1环式化合物或其盐的质量相对于担载了所述第1环式化合物或其盐的所述生物相容膜的总质量的比率为0.1以上且50以下。
4. 根据权利要求1或2所述的化妆料或医疗材料,所述第2环式化合物或其盐的质量相对于担载了所述第2环式化合物或其盐的所述生物相容膜的总质量的比率为0.5以上且50以下。

化妆料或医疗材料

技术领域

[0001] 本公开涉及化妆料或医疗材料。

背景技术

[0002] 在化妆领域、医药领域等中,进行通过从生物体例如皮肤吸收有效成分,即经皮吸收,来产生美容效果、疾病的治疗或预防效果的操作。例如,抗坏血酸由于具备抑制与皱纹有关系的胶原损失、成为晒黑、斑的黑色素(melanin)的生成、使黑色素还原的作用,因此如果使抗坏血酸渗透到黑色素生成的皮肤的表皮的下层,则对晒黑的预防、治疗发挥效果。

[0003] 然而,抗坏血酸为水溶性物质,不易从疏水性的皮肤表面向皮肤的内部渗透。因此,提出了并用维生素B6与B3、烟酰胺等促进皮肤对抗坏血酸的吸收的促进剂的方案。例如,专利文献1~3公开了外用组合物,其包含抗坏血酸等具有美容效果的物质、和促进皮肤对抗坏血酸等的吸收的促进剂。

[0004] 现有技术文献

[0005] 专利文献

[0006] 专利文献1:日本特开平6-107531号公报

[0007] 专利文献2:日本特开2006-45140号公报

[0008] 专利文献3:日本特开2007-509899号公报

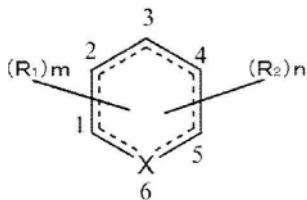
发明内容

[0009] 发明所要解决的课题

[0010] 不仅是抗坏血酸,要求能够使生物体、例如皮肤对有效成分高效率地吸收的化妆料或医疗材料。本公开提供在化妆领域、医药领域等中,能够使有效成分有效率地经皮吸收的化妆料或医疗材料。

[0011] 用于解决课题的方法

[0012] 本公开的化妆料或医疗材料具备下述式(1)所示的第1环式化合物或其盐、作为有效成分的第2环式化合物或其盐、以及生物相容膜。(在式(1)中,X为CH、N、CH₂或NH,标号为1~6的相邻的原子间为饱和键或不饱和键,R₁为羧基和羟基中的至少一种,R₂为选自丙烯酸基、异丙基、甲氧基、醛基、甲基、羟基甲基和氢原子中的至少一种,m为1以上的整数,n为0以上的整数,并且m与n之和为10以下),



[0013]

[0014] 发明的效果

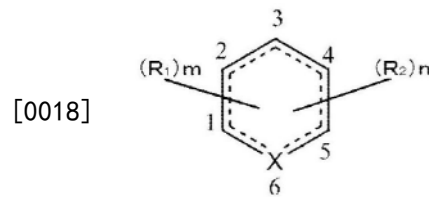
[0015] 根据本公开,可获得在化妆领域、医药领域等中,能够使有效成分有效率地经皮吸

收的化妆料或医疗材料。

具体实施方式

[0016] 本申请发明人详细研究了能够使经皮吸收有效率地进行的化妆领域、医药领域等中的有效成分、与用于经皮吸收的促进剂的组合进行。其结果可知,在有效成分和促进剂两者为环式化合物的情况下,通过使环式化合物间的电荷转移、氢键等相互作用产生等,来有效率地提高由添加促进剂带来的经皮吸收性的提高效果。本公开的化妆料或医疗材料的概要如以下那样。

[0017] 本公开的化妆料或医疗材料具备下述式(1)所示的第1环式化合物或其盐、作为有效成分的第2环式化合物或其盐、以及生物相容膜。



[0019] (在式(1)中,X为CH、N、CH₂或NH,标号为1~6的相邻的原子间为饱和键或不饱和键,R₁为羧基和羟基中的至少一种,R₂为选自丙烯酸基、异丙基、甲氧基、醛基、甲基、羟基甲基和氢原子中的至少一种,m为1以上的整数,n为0以上的整数,并且m与n之和为10以下)

[0020] 以下对本公开的化妆料或医疗材料进行详细地说明。

[0021] (化妆料或医疗材料的构成)

[0022] 本公开的化妆料或医疗材料具备经皮吸收促进剂、有效成分和生物相容膜。以下,对各构成要素进行详细地说明。在具备化妆品的有效成分的情况下,可以称为化妆料,在具备药品的有效成分的情况下,可以称为医疗材料。此外,在本公开的化妆料或医疗材料中也包含分类为化妆品与药品的中间的准药品等。

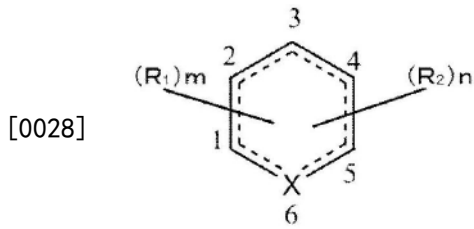
[0023] (1) 经皮吸收促进剂

[0024] 所谓经皮吸收促进剂,是指提高所希望的成分向皮肤中的渗透量的制剂。本申请的经皮吸收促进剂为式(1)所示那样的环式化合物。以下,将作为经皮吸收促进剂的环式化合物称为第1环式化合物。此外,如后述那样,作为本申请的对象化妆领域、医药领域等中的有效成分的化合物也为环式化合物(以下,称为第2环式化合物)。因此,在第1环式化合物与第2环式化合物之间易于发生相互作用,第1环式化合物与第2环式化合物都易于向皮肤渗透,从而能够提高第2环式化合物的经皮吸收促进效果。

[0025] 期望第1环式化合物和第2环式化合物中的至少一者为芳香族化合物,更期望第1环式化合物和第2环式化合物两者为芳香族化合物。通过第1环式化合物和第2环式化合物中的至少一者为芳香族化合物,从而能够利用来源于芳香族环的相互作用等,第1环式化合物与第2环式化合物之间的相互作用更易于发生,第1环式化合物与第2环式化合物都易于向皮肤渗透。

[0026] 此外,期望第1环式化合物和第2环式化合物中的至少一者包含羟基、羧基或两者。通过包含羟基和羧基,第1环式化合物与第2环式化合物的相互作用能够利用氢键等,2种环式化合物更易于相互作用,更易于向皮肤渗透。

[0027] 第1环式化合物具体为下述式(1)所示的环式化合物或其盐。



(1)

[0029] 在式(1)中,X为CH、N、CH₂或NH,标号为1~6的相邻的原子间为饱和键或不饱和键,R₁为羧基和羟基中的至少一种,R₂为选自丙烯酸基、异丙基、甲氧基、醛基、甲基、羟基甲基和氢原子中的至少一种,m为1以上的整数,n为0以上的整数,并且m与n之和为10以下。

[0030] 在式(1)中,m为2以上,即R₁存在2个以上的情况下,R₁各自独立地为羧基或羟基。

[0031] 此外,在式(1)中,在n为2以上,即R₂存在2个以上的情况下,R₂各自独立地为丙烯酸基、异丙基、甲氧基、醛基、甲基、羟基甲基或氢原子。

[0032] 第1环式化合物的盐包含从第1环式化合物的羧基或羟基脱离了质子的阴离子与任意的1价或多价的阳离子的盐、或X为NH的情况下的盐酸盐。

[0033] 式(1)所示的第1环式化合物或其盐例如为选自烟酸、烟酸钠、香草酸、香草酸钠、没食子酸、阿魏酸、阿魏酸钠、吡哆醛、吡哆醛盐酸盐、薄荷醇、均苯四甲酸、苯六甲酸、偏苯三甲酸、羟基苯甲酸、二羟基苯甲酸、羟基间苯二甲酸、异香草酸、丁香酸、茴香酸、甲氧基水杨酸、三甲氧基苯甲酸、间苯三酚、甲氧基儿茶酚、间苯二酚、邻苯三酚、甲氧基氢醌、丁香酸、和甲基邻苯三酚、香草醛中的至少1种。

[0034] 化妆料或医疗材料中,作为经皮吸收促进剂,可以仅包含上述第1环式化合物的1种,也可以包含2种以上。

[0035] 期望第1环式化合物或其盐的分子量为94以上且500以下。在分子量为500以下的情况下,第1环式化合物的分子或离子的尺寸变小,第1环式化合物易于向皮肤渗透。期望第1环式化合物或其盐具备高于后述第2环式化合物的疏水性。如上述那样,通过使第1环式化合物的疏水性高于作为有效成分的第2环式化合物,从而由第1环式化合物与第2环式化合物的相互作用形成的复合体具备高于第2环式化合物的疏水性,对皮肤的渗透性提高。

[0036] 第1环式化合物的疏水性例如可以通过分配系数评价。所谓分配系数,是使化合物溶解于水和正辛醇的二相的情况下的平衡溶解度比的实测值,由分配系数 $P = \log_{10} \left(\frac{\text{正辛醇中的化合物的浓度}}{\text{水中的化合物的浓度}} \right)$ 计算。分配系数P越大,则化合物具备越高的疏水性(或脂溶性)。此外,化合物在与正辛醇相比更易于溶解于水的情况下,分配系数取负值。

[0037] 期望第1环式化合物的分配系数为0以上。更期望为0以上且4.0以下。如果分配系数为0以上,则第1环式化合物能够向皮肤渗透,在与第2环式化合物形成了复合体的情况下,与单独使用作为有效成分的第2环式化合物的情况相比,能够进一步向皮肤吸收。在分配系数大于4.0的情况下,第1环式化合物的疏水性过高,有时不易向肌肤渗透。

[0038] (2)有效成分

[0039] 如上述那样,成为本申请的对象的有效成分为第2环式化合物或其盐。由此,可以认为由于在第1环式化合物与第2环式化合物之间立体位阻少等,因此易于发生相互作用,

第1环式化合物与第2环式化合物都易于向皮肤渗透。

[0040] 如上述那样,也期望第2环式化合物为芳香族化合物。此外,期望第2环式化合物包含羟基、羧基或两者。第2环式化合物的盐包含从第2环式化合物的羧基或羟基脱离了质子的阴离子与任意的1价或多价的阳离子的盐。

[0041] 作为由第2环式化合物带来的美容效果,可以具有例如,美白、抗皱、UV阻断、保湿效果等。满足这样的条件的美容成分,有例如,以视黄醇、视黄醛(Retinal)、视黄酸等维生素A、硫胺素、核黄素、吡哆醇、吡哆胺、叶酸等维生素B、麦角钙化甾醇、胆钙化甾醇等维生素D、 α -生育酚等维生素E、叶绿醌、甲萘醌的维生素K等为代表的维生素、维甲酸、棕榈酸视黄醇等维生素A衍生物、抗坏血酸甘油酯、L-抗坏血酸-2-磷酸镁、抗坏血酸葡萄糖苷等维生素C衍生物、乙酸 α -生育酚、 α -生育酚基醌、生育酚基磷酸等维生素E衍生物、氨甲环酸、熊果苷、氢醌、曲酸、4-甲氧基水杨酸钾、4-正丁基间苯二酚(白藜芦醇, rucinol)、鞣花酸、棉黄素、杨梅黄酮、卢丁等黄酮醇、脯氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、酪氨酸、组氨酸等氨基酸等。此外,作为由第2环式化合物带来的医疗效果,可以具有例如,镇痛、血管扩张、心绞痛治疗、哮喘治疗等效果。满足这样的条件的医疗成分可举出例如,乙酰水杨酸、盐酸噻拉米特、对乙酰氨基酚、氢化可的松、泼尼松龙、曲安西龙、地塞米松、倍他米松、米诺地尔、非那雄胺、千金藤碱、一硝酸异山梨醇酯、二硝酸异山梨醇酯、比索洛尔、雌酮、雌二醇、雌三醇等。

[0042] 在本公开的化妆料或医疗材料用作主要发挥美白等效果的化妆料或医疗材料的情况下,第2环式化合物优选包含选自抗坏血酸、抗坏血酸钠、熊果苷、和鞣花酸中的至少1种。

[0043] 本公开中使用的有效成分可以包含这些第2环式化合物的1种,也可以包含相同用途的2种以上或不同用途的2种以上。此外,可以为这些第2环式化合物的盐、盐酸盐等。

[0044] 期望第2环式化合物或其盐的分子量为4000以下。在分子量为4000以下的情况下,第2环式化合物的分子或离子的尺寸变小,第2环式化合物易于向皮肤渗透。进一步,更期望第2环式化合物或其盐的分子量为500以下。在分子量为500以下的情况下,第2环式化合物的分子或离子的尺寸更小,第2环式化合物更易于渗透到皮肤。

[0045] 此外,如上述那样期望第1环式化合物具备高于第2环式化合物或其盐的疏水性。由此,在使用了作为经皮吸收促进剂的第1环式化合物的情况下,第1环式化合物与第2环式化合物的复合体的疏水性与第2环式化合物单体相比增加,第2环式化合物易于被经皮吸收。

[0046] 特别是,在第2环式化合物的分配系数小于0的情况下,第2环式化合物单独不易被经皮吸收。在使用这样的分配系数小于0的第2环式化合物的情况下,由第1环式化合物带来的经皮吸收促进效果更有效地起作用,可以提高向皮肤的吸收。例如,作为分配系数小于0的第2环式化合物,可举出核黄素、吡哆醇、吡哆胺、叶酸、抗坏血酸甘油酯、L-抗坏血酸-2-磷酸镁、抗坏血酸葡萄糖苷、3-O-甲基-L-抗坏血酸、生育酚基磷酸、熊果苷、曲酸、脯氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、酪氨酸、组氨酸、卢丁、一硝酸异山梨醇酯等。

[0047] 已知抗坏血酸对例如斑、皱纹等具有效果。虽然抗坏血酸的分子量为200以下,但分配系数被认为是-1.85。因此,抗坏血酸一般肌肤渗透性低。在使用抗坏血酸作为本公开的化妆料或医疗材料的第2环式化合物的情况下,如以下实施例中说地那样,如果利用第1环式化合物,则与单独使用的情况相比提高向皮肤的吸收。

[0048] (3) 生物相容膜

[0049] 生物相容膜能够保持第1环式化合物或其盐、和第2环式化合物或其盐中的至少一者。为了使生物相容膜接触或粘贴于皮肤等,期望具备生物相容性。所谓具有生物相容性,是指通过其使用,皮肤等生物体不易产生发红、斑疹等,或者对于多数被检体不易产生发红、斑疹。

[0050] 如后述那样,生物相容膜能够保持固体状态、被溶解于适当液体的状态、或被分散于凝胶的状态的第1环式化合物或其盐、和第2环式化合物或其盐中的至少一者。由此,能够维持使第1环式化合物和第2环式化合物中的至少一者稳定地与生物体例如皮肤接触的状态。

[0051] 期望生物相容膜能够自支持。所谓能够自支持,是指可以在没有其它支持体的情况下维持作为膜的形态,例如在使用手指、镊子等夹住生物相容膜的一部分而抬起时,该膜没有破损,能够在没有支持体的情况下将整体抬起。

[0052] 生物相容膜的材料优选为胶原、透明质酸、聚谷氨酸、硫酸软骨素、硫酸皮肤素、硫酸角质素、硫酸乙酰肝素、肝素、壳多糖、壳聚糖、葡聚糖、糊精、谷蛋白、木质素、果胶、普鲁兰多糖、黄原酸胶、木聚糖、聚乳酸、纤维素、作为纤维素衍生物的羟基乙基纤维素、羟基丙基纤维素、羧基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素等被认为对生物体安全的材料。更优选的材料为再生纤维素。再生纤维素不具有天然纤维素特有的I型结晶的特征,因此易于适度地保持水分,能够具有优异的调湿功能。因此,在再生纤维素佩戴于生物体的情况下,能够保持适度的水分同时不易产生闷热、斑疹。进一步,通过控制再生纤维素的孔、密度等结构,从而可以期待提高承载第1、第2环式化合物的能力。

[0053] 制作生物相容膜所使用的原料纤维素没有特别限定。能够应用例如,来源于植物种类的天然纤维素、来源于生物的天然纤维素、或赛璐玢那样的再生纤维素或纤维素纳米纤维那样的进行了加工的纤维素。此外,如果原料纤维素的杂质浓度为10wt%以下,则是有益的。

[0054] 期望生物相容膜具有3 μm 以下的厚度。如果生物相容膜的厚度为3 μm 以下,则在配置于皮肤时不舒适感少,提高佩戴性。特别是更期望生物相容膜的厚度为20nm以上且1300nm以下。如果为1300nm以下的厚度,则能够不使用粘接剂或粘着剂、或粘接层或粘着层等,而将生物相容膜粘贴于皮肤。由此,可以进一步不对生物体造成负担而减轻闷热等,使用化妆料或医疗材料。

[0055] 生物相容膜具备与化妆料或医疗材料的用途和所使用的皮肤的部位对应的大小。例如,生物相容膜能够被粘贴于面部、腕部等的皮肤。本公开的实施方式涉及的生物相容膜典型地具有7 mm^2 以上的面积。如果生物相容膜的面积为7 mm^2 以上,则例如,能够覆盖斑等皮肤的局部区域,获得美容效果。此外,如果使用更大面积的生物相容膜,则能够广范围地覆盖皮肤。本公开的化妆料或医疗材料也可以应用于除皮肤以外的生物体,例如,为了提高脏器的治愈效果,也能够粘贴于脏器的表面。

[0056] 期望第1环式化合物或其盐的质量相对于承载了第1环式化合物或其盐的生物相容膜的总质量的比为0.1以上且50质量比以下。如果为0.1质量比以上,则可以获得第1环式化合物的经皮吸收促进的效果,使第2环式化合物有效地向皮肤渗透。在使第1环式化合物以50质量比以下的比例承载于生物相容膜的情况下,生物相容膜维持高强度,稳定地佩戴

于皮肤。

[0057] 期望第2环式化合物或其盐的质量相对于搭载了第2环式化合物或其盐的生物相容膜的总质量的比为0.5以上且50质量比以下。如果为0.5质量比以上,则可以使第2环式化合物有效果向皮肤渗透。在使第2环式化合物以50质量比以下的比例搭载于生物相容膜的情况下,生物相容膜维持高强度,稳定地佩戴于皮肤。

[0058] (4) 佩戴液

[0059] 在第1环式化合物和第2环式化合物之中的至少一者为固体的情况下,为了使第1环式化合物和第2环式化合物均匀地搭载于生物相容膜并与配置了生物相容膜的皮肤密合,化妆料或医疗材料可以进一步具备佩戴液。在佩戴液中可以使用对生物体安全的液体。例如,佩戴液包含选自纯水、生理盐水、化妆水、美容液等水溶液、包含有机溶剂的化妆水、乳液、美容液、乳膏等中的1种以上。期望佩戴液包含水和多元醇。作为多元醇,可举出例如,甘油和丙二醇等,佩戴液可以包含甘油和丙二醇两者。多元醇由于与水相比稍微具有疏水性,因此包含水和多元醇的佩戴液能够使第1环式化合物和第2环式化合物两者溶解。由此,能够使第1环式化合物和第2环式化合物均匀地配置在生物相容膜中,第1环式化合物与第2环式化合物相互作用,使复合体向皮肤渗透。

[0060] 关于佩戴液的浓度,例如,期望包含5质量%以上且10质量%以下的甘油、5质量%以上且15质量%以下的丙二醇、和剩余部分的水。该配合的佩戴液由于对皮肤等的刺激等也少,因此能够长时间容易地佩戴含有佩戴液的生物相容膜。

[0061] (5) 其它成分

[0062] 可以包含除第1环式化合物和第2环式化合物以外的化妆料或医疗材料的成分。例如,作为化妆料的成分,可举出透明质酸、神经酰胺、胶原、氨基酸、弹性蛋白、各种提取物、柠檬酸、卵磷脂、卡波姆、黄原酸胶、葡聚糖、棕榈酸、月桂酸、凡士林、氧化钛、氧化铁、苯氧基乙醇、富勒烯、虾青素、辅酶、人寡肽、甘油、双甘油、乳酸钠、山梨糖醇、吡咯烷酮羧酸、脂肪酸聚甘油酯、聚甘油、霍霍巴油、三甲基甘氨酸、甘露糖醇、海藻糖、糖基海藻糖、普鲁兰多糖(pullulan)、赤藓醇、弹性蛋白、双丙甘醇、丁二醇、乙基己酸乙酯、丙烯酸钠、乙二胺四乙酸二钠、蔗糖脂肪酸酯、角鲨烷、聚乙二醇、聚氧乙烯氢化蓖麻油、硬脂酸甘油酯、乙醇、聚乙烯醇、羟基乙基纤维素、依克多因等。此外,作为医疗材料的成分,可举出硝酸异山梨醇酯、吡啶美辛、戊酸二氟可龙、阿昔洛韦、酮康唑、酮洛芬、双氯芬酸钠、地塞米松丙酸酯、联苯乙酸、氯倍他索丙酸酯、洛索洛芬、水杨酸甲酯、他克莫司等。

[0063] (化妆料或医疗材料的形态)

[0064] 化妆料或医疗材料能够由各种形态构成。

[0065] (1) 将第1和第2环式化合物搭载于生物相容膜

[0066] 第1环式化合物和第2环式化合物可以预先被搭载于生物相容膜。在第1环式化合物和第2环式化合物在常温下为固体的情况下,可以使第1环式化合物和第2环式化合物在固体的状态下搭载于生物相容膜。例如,在第2环式化合物为抗坏血酸的情况下,可以认为还原型具有黑色素产出量抑制、透明质酸合成、UV阻断等美容效果。然而,抗坏血酸在水溶液中容易从还原型变化为氧化型。因此,如果使作为第2环式化合物的还原型抗坏血酸在固体状态下搭载于生物相容膜则不易被氧化。同样地使第1环式化合物在固体状态下搭载。由此,能够长期稳定地保持第1环式化合物和第2环式化合物。

[0067] 第1和第2环式化合物可以被担载在生物相容膜中,也可以被担载在生物相容膜的表面。为了抑制可能通过摩擦等而除去第1和第2环式化合物,期望第1和第2环式化合物被担载在生物相容膜中。

[0068] (2) 将第1和第2环式化合物中的一者担载于生物相容膜

[0069] 第1环式化合物和第2环式化合物中的一者可以被预先担载于生物相容膜。第1环式化合物和第2环式化合物中的另一者可以在使用化妆料或医疗材料时,例如,通过使另一者溶解于佩戴液,使佩戴液包含于生物相容膜,从而将2种环式化合物配置于生物相容膜。此外,例如,在第1环式化合物与第2环式化合物的相互作用强、因此具有分解等不良影响的情况下,可以出于将一者分离保持的目的而不使其担载于生物相容膜。

[0070] (3) 将第1和第2环式化合物后配置

[0071] 第1和第2环式化合物可以与生物相容膜分离而被保存。即,可以不使第1环式化合物和第2环式化合物两者担载于生物相容膜,而在使用时配置于生物相容膜。在该情况下,例如,可以在使用时,使第1环式化合物和第2环式化合物溶解于佩戴液,将2种环式化合物溶解了的佩戴液通过滴加等而配置于生物相容膜。或者,可以调制分别溶解了第1环式化合物和第2环式化合物的第1佩戴液和第2佩戴液,在使用时,通过使第1佩戴液和第2佩戴液滴加于生物相容膜等而配置。在这些形态下,与担载于生物相容膜的情况相比,有时可以使第1环式化合物和第2环式化合物更配置于肌肤表面,可以使对肌肤的渗透量提高。

[0072] (化妆料或医疗材料的使用方法)

[0073] 本公开的化妆料或医疗材料使第1环式化合物或其盐与第2环式化合物或其盐保持于生物相容膜,使上述生物相容膜与皮肤接触而使用。在使生物相容膜与皮肤接触进行使用时,只要第1环式化合物或其盐与第2环式化合物或其盐被保持于生物相容膜即可,本公开的化妆料或医疗材料可以为上述形态的(1)~(3)的任一形态。本公开的化妆料或医疗材料的使用方法根据配置佩戴液的时机而分为以下3种。在使用上述3种使用形态中的任一者的情况下,都能够将佩戴液在以下3种时机下配置。

[0074] (1) 进行向皮肤的滴加的情况

[0075] 将佩戴液首先滴加于皮肤的表面,以覆盖滴加的佩戴液的方式将生物相容膜粘贴于皮肤。

[0076] (2) 进行向生物相容膜的滴加的情况

[0077] 使佩戴液首先包含于生物相容膜,将包含佩戴液的生物相容膜粘贴于皮肤。

[0078] (3) 进行向配置于皮肤的生物相容膜的滴加的情况

[0079] 将生物相容膜首先配置于皮肤,从生物相容膜的上方滴加佩戴液。

[0080] 无论在它们中的任一时机使用佩戴液,生物相容膜都可以稳定地维持皮肤与佩戴液接触了的状态。因此,佩戴液中的第1环式化合物和第2环式化合物能够在相互作用了的状态下向皮肤稳定地长时间经皮吸收。

[0081] (效果)

[0082] 根据本公开的化妆料或医疗材料,由于式(1)所示的第1环式化合物或其盐、与作为有效成分的第2环式化合物或其盐具有环结构,因此第1环式化合物与第2环式化合物之间易于发生相互作用,第1环式化合物与第2环式化合物都易于向皮肤渗透。此外,式(1)所示的环式化合物是分配系数比较大、易于被经皮吸收的物质。因此,即使第2环式化合物

为水溶性,即第2环式化合物的分配系数小、是不易被经皮吸收的物质,也能够通过与第1环式化合物形成复合体,从而可以易于被经皮吸收,使第2环式化合物有效地向皮肤的内部渗透。

[0083] 此外,本公开的化妆料或医疗材料具备生物相容膜,生物相容膜例如可以稳定地保持溶解在液体中的第1环式化合物或其盐、和第2环式化合物或其盐。生物相容膜由于为低刺激性,因此能够实现能够在与用途对应的时间粘贴于皮肤的化妆料或医疗材料。

[0084] (化妆料或医疗材料的制造方法)

[0085] (1) 第1环式化合物和第2环式化合物

[0086] 第1环式化合物和第2环式化合物可以使用具备与用途和需要对应的纯度和对被检体的安全性等的市售品。

[0087] (2) 佩戴液

[0088] 佩戴液为将纯水、生理盐水、市售的化妆水、美容液等水溶液、包含有机溶剂的化妆水、乳液、美容液、乳膏等、包含第1环式化合物、美容/医疗成分等的溶液和上述多元醇以上述比例混合而成的溶液等。

[0089] (3) 生物相容膜

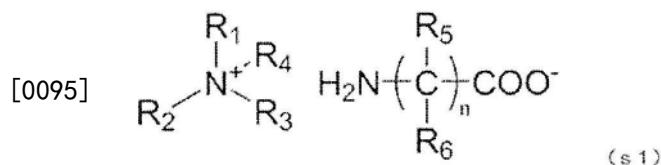
[0090] 以再生纤维素作为主成分的生物相容膜例如可以通过以下方法制造。

[0091] 首先,通过使纤维素溶解于溶剂来调制纤维素溶液。期望所使用的纤维素的重均分子量为30,000以上。此外,如果使用重均分子量150,000以上的纤维素,则能够稳定地获得具有1300nm(1.3 μ m)以下的厚度的生物相容膜。

[0092] 作为纤维素,只要具有规定的重均分子量,就可以使用来源于浆粕或棉花等植物的纤维素、或细菌等生物产生的纤维素等。如果作为原料的纤维素的杂质浓度为10wt%以下则是有益的。

[0093] 作为溶剂,可以使用含有离子液体的溶剂。通过使用至少含有离子液体的溶剂,从而能够使纤维素在比较短的时间溶解。离子液体为由阴离子与阳离子构成的盐,能够在150 $^{\circ}$ C以下的温度下显示液体状态。作为将纤维素溶解的离子液体,可以使用包含氨基酸或烷基磷酸酯的离子液体。通过使用这样的离子液体作为溶剂,能够一边抑制分子量的降低一边使纤维素溶解。特别是,氨基酸为存在于生物体内的成分,因此可以说包含氨基酸的离子液体能够制作对生物体更安全的再生生物相容膜。

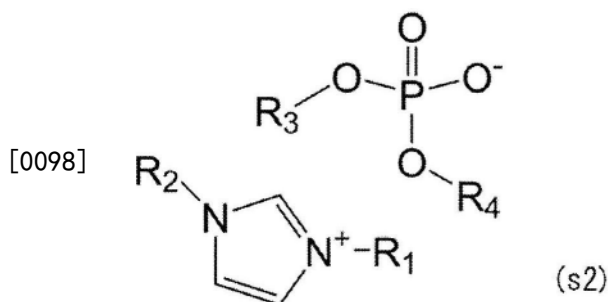
[0094] 作为溶解纤维素的离子液体,可以使用例如,下述通式(s1)所示的离子液体。通式(s1)所示的离子液体是阴离子为氨基酸的例子。由通式(s1)可知,在该例子中,阴离子包含末端羧基和末端氨基。通式(s1)所示的离子液体的阳离子可以为季铵阳离子。



[0096] 在通式(s1)中, $R_1 \sim R_6$ 独立地表示氢原子或取代基。取代基可以为烷基、羟基烷基或苯基,碳链中可以包含支链。取代基可以包含氨基、羟基、羧基等。 n 为1以上且5以下的整数。

[0097] 或者,作为溶解纤维素的离子液体,也可以使用下述通式(s2)所示的离子液体。在

下述通式(s2)中, R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 独立地表示氢原子或碳原子数为1~4(C_1 - C_4)的烷基。



[0099] 将所得的纤维素溶液涂布于适当的基板,获得被基板支持的高分子凝胶片(也称为液膜)。然后,使基板上的高分子凝胶片浸渍于不使纤维素溶解的液体(以下,有时称为“冲洗液”)。该工序可以为将含有离子液体的溶剂从高分子凝胶片除去的、高分子凝胶片的洗涤的工序。

[0100] 浸渍高分子凝胶片的液体(冲洗液)可以使用至少能够溶解于离子液体的溶剂。这样的液体的例子为水、甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、辛醇、甲苯、二甲苯、丙酮、乙腈、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺、二甲亚砜。

[0101] 然后,将溶剂等从高分子凝胶片除去。换言之,使高分子凝胶片干燥。作为干燥方法,可以应用自然干燥、真空干燥、加热干燥、冷冻干燥、超临界干燥等各种干燥方法。可以进行真空加热。干燥的条件没有特别限定,只要应用为了将用于溶解纤维素溶液的溶剂和冲洗液等的一部分或全部除去而充分的时间和温度即可。通过将溶剂等从高分子凝胶片除去,获得生物相容膜。

[0102] 在使第1环式化合物和第2环式化合物中的至少一者担载于生物相容膜的情况下,例如,在将上述溶剂和冲洗液从高分子凝胶片除去之前或/和之后,在使第1环式化合物和第2环式化合物中的至少一者溶解的溶液中浸渍所得的生物相容膜,将生物相容膜从溶液取出并使其干燥。由此,获得担载了第1环式化合物和第2环式化合物中的至少一者的生物相容膜。

[0103] 作为使第1环式化合物和第2环式化合物溶解的溶剂,可举出水、乙醇、丙醇、丁醇、丙酮、甘油、丙二醇、1,3-丁二醇、1,4-丁二醇、双甘油、聚乙二醇、聚二甲基硅氧烷(dimethicone)等。此外,可以使用多种这些溶液。此外,可以使片含浸于包含美容/医疗用等成分的溶液使其担载,也可以使美容/医疗用等成分通过喷雾、蒸镀等而担载。

[0104] 除第1环式化合物和第2环式化合物以外的、有效成分等也同样地可以担载于生物相容膜。

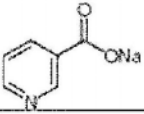
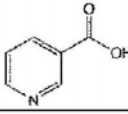
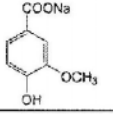
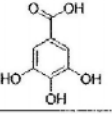
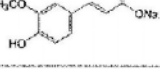
[0105] (实施例)

[0106] 以下,说明本公开的化妆料或医疗材料的实施例。

[0107] 在实施例中,作为第1环式化合物和第2环式化合物,使用了以下表1~3所示的化合物。此外,作为比较例,将代替第1环式化合物而使用的烟酰胺和羟基异己酸(Leucic acid)示于表2中。在以下的实施例中,有时将第2环式化合物称为美容剂。

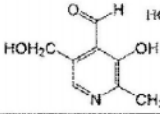
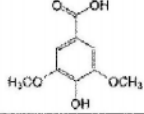
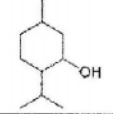
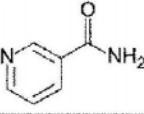
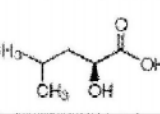
[0108] [表1]

[0109] 表1

	第1环式化合物				
	实施例1-5	实施例1, 2, 6	实施例1, 2	实施例1,2,7,9,11,12	实施例1, 2
材料名称	烟酸钠	烟酸 (维生素B3)	香草酸钠	没食子酸	阿魏酸钠
结构式					
分配系数	0.3		1.43	0.70	1.51
分子量	145	123	168	170	216

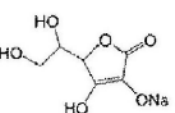
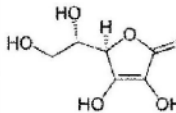
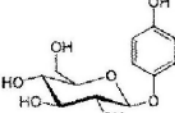
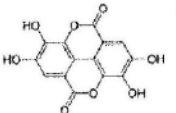
[0111] [表2]

[0112] 表2

	第1环式化合物			比较例1	
	实施例1, 2	实施例13	实施例1,2,8,10	烟酰胺 (维生素B3)	羟基异己酸
材料名称	吡哆醛盐酸盐	丁香酸	薄荷醇	烟酰胺 (维生素B3)	羟基异己酸
结构式					
分配系数	0.00	1.04	3.4	-0.4	0.7
分子量	167	198	156	122	132

[0114] [表3]

[0115] 表3

	第2环式化合物			
	实施例1-10, 13	实施例1	实施例11	实施例12
材料名称	抗坏血酸钠	抗坏血酸	熊果苷	鞣花酸
结构式				
分配系数	-1.85		-1.35	-2.05
分子量	198	176	272	302

[0117] (1) 实施例1

[0118] 实施例1由实施例1A~实施例1I构成。在实施例1中,使用了使作为第2环式化合物的抗坏血酸或抗坏血酸钠、作为第1环式化合物的烟酸或烟酸钠或没食子酸或阿魏酸钠或吡哆醛盐酸盐或薄荷醇担载于膜中的生物相容膜。

[0119] <实施例1A>

[0120] (生物相容膜的制作)

[0121] 将纯度为90%以上的、来源于以木材作为原料的漂白浆粕的纤维素用离子液体溶解,调制出纤维素溶液。作为离子液体,使用了在式(s2)中R₁为甲基、R₂~R₄为乙基的离子液体。通过在基板上施与纤维素溶液而形成了高分子凝胶片。此时,以生物相容膜的厚度成为目标厚度900nm的方式调整了涂布厚度。执行了基板和高分子凝胶片的洗涤。

[0122] 进一步,使进行了洗涤的高分子凝胶片浸渍在使抗坏血酸钠和烟酸钠溶解于水的溶液中,使其干燥,从而获得了作为相对于膜的质量比,担载了抗坏血酸钠2.7%和烟酸钠0.2%的、实施例1A的担载了第1环式化合物和第2环式化合物的生物相容膜。膜具有大致

5cm见方的形状、和透明的外观。

[0123] (膜中的第2环式化合物和第1环式化合物的定量方法)

[0124] 膜中的抗坏血酸钠和烟酸钠的、相对于膜的质量比通过以下方法获得。预先,使烟酸钠溶解于超纯水,关于其浓度和通过吸光光度计UV-1600(岛津制作所)测定的各自266、220nm的吸光度,作出标准曲线,分别获得了斜率 a_{266} 、 a_{220} 。同样地操作,使抗坏血酸钠溶解于超纯水,关于其浓度和266nm的吸光度,作出标准曲线,获得了斜率 b_{266} 。将膜浸渍于超纯水,由用超声波使膜中的成分提取了1小时的溶液的220nm的吸光度 I_{220} ,使用该标准曲线求出进行了提取的溶液中的烟酸浓度 C_N 。进一步,乘以提取了的溶液量 L 再除以膜质量 W ,从而获得了膜中的抗坏血酸钠的质量比 D_N 。即,如下述式那样。

[0125] [数1]

$$[0126] \quad C_N = \frac{I_{220}}{a_{220}} \quad \text{式 (I)}$$

[0127] [数2]

$$[0128] \quad D_N = \frac{C_N \times L}{W} \quad \text{式 (II)}$$

[0129] 另一方面,关于抗坏血酸钠,由于抗坏血酸钠与烟酸钠的光谱的一部分覆盖,因此不能直接计算抗坏血酸钠的浓度。因此,首先获得了提取了的液体的吸光度 I_{266} 。接下来,从所得的烟酸钠浓度 C_N 算出由烟酸钠得到的266nm的吸光度 I_{N266} 。使用这些值和 b_{266} ,利用式(III)、(IV)而获得了抗坏血酸浓度 C_A 、和膜中的抗坏血酸钠的质量比 D_N 。

[0130] [数3]

$$[0131] \quad C_A = \frac{I_{266} - I_{N266}}{b_{266}} \quad \text{式 (III)}$$

[0132] [数4]

$$[0133] \quad D_N = \frac{C_A \times L}{W} \quad \text{式 (IV)}$$

[0134] (保持了第2环式化合物的生物相容膜的培养皮肤的美容效果验证)

[0135] 包含黑色素细胞的三维培养表皮模型使用了MEL-300A(仓敷纺织株式会社,以下MEL)。在培养试验中,利用 CO_2 培养箱(37度,5% CO_2),使用EPI-100LLMM长期维持培养基(仓敷纺织株式会社,以下EPI),实施了维持、培养。在使MEL转移到板后,用2ml的EPI进行了预培养。接下来,将MEL转移到添加了5ml的EPI的板。在MEL的角质侧设置实施例1A的膜,用磷酸缓冲生理盐水(PBS)弄湿膜表面。EPI在膜设置1天后以及这之后,每2天更换1次,将生物相容膜和PBS每4天更换1次。

[0136] 代替超纯水而使用了EPI,除此以外,使用与(膜中的第2环式化合物和第1环式化合物的定量方法)的式(I)~(III)同样地操作而求出将膜设置后1天后的抗坏血酸钠的培养皮肤透过浓度 P_A 。由所得的抗坏血酸钠的培养皮肤透过浓度 P_A 和EPI的溶液量 V_{EPI} ,使用式(V),求出1天后的抗坏血酸钠的培养皮肤透过量 M_A 。

[0137] [数5]

$$[0138] \quad M_A = P_A \times V_{EPI} \quad \text{式 (V)}$$

[0139] 在继续培养2周后,通过阿尔玛蓝法求出MEL的细胞生存率。将0.20g阿尔玛蓝(コ

スモバイオ社)添加于1.8gEPI的溶液滴加于板,设置了MEL。在培养2小时后,用分光荧光光度计FP-8500(JASCO社)测定了培养基上清液的荧光强度(激发波长544nm,测定波长590nm)。细胞生存率作为相对于添加了后述比较例1A的膜时的荧光强度的比例而算出。

[0140] 在将MEL用PBS洗涤后,从MEL切出培养皮肤部位,转移到玻璃瓶。进而,在乙醇与乙醚为等质量比的溶液、接下来在乙醚中进行半天以上的置换洗涤。通过将洗涤了的培养皮肤部位浸泡于1M的氢氧化钠水溶液,从而使培养皮肤中的黑色素溶解。用吸光光度计UV-1600(岛津制作所)测定405nm的吸光度,由预先通过合成黑色素(シグマアルドリッチジャパン株式会社)的溶解浓度和吸光度得到的标准曲线算出培养皮肤中的黑色素含量。

[0141] <实施例1B>

[0142] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,使用使抗坏血酸钠和烟酸溶解而得的美容成分溶液,作为相对于膜的质量比,使2.6%抗坏血酸钠和0.2%烟酸担载,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了膜。美容效果验证也通过与实施例1A相同的方法评价。

[0143] <实施例1C>

[0144] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,使用使抗坏血酸和烟酸钠溶解而得的美容成分溶液,作为相对于膜的质量比,使2.6%抗坏血酸和0.2%烟酸钠担载,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了膜。美容效果验证也通过与实施例1A相同的方法评价。

[0145] <实施例1D>

[0146] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,使用使抗坏血酸和烟酸溶解而得的美容成分溶液,获得了作为相对于膜的质量比,使2.7%抗坏血酸和0.2%烟酸担载了的膜,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了膜。美容效果验证也通过与实施例1A相同的方法评价。

[0147] <实施例1E>

[0148] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,使用使抗坏血酸钠和香草酸钠溶解而得的美容成分溶液,作为相对于膜的质量比,使2.7%抗坏血酸钠和0.2%香草酸钠担载,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了膜。美容效果验证也通过与实施例1A相同的方法评价。

[0149] <实施例1F>

[0150] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,使用使抗坏血酸钠和没食子酸溶解而得的美容成分溶液,作为相对于膜的质量比,使2.7%抗坏血酸钠和0.2%没食子酸担载,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了膜。美容效果验证也通过与实施例1A相同的方法评价。

[0151] <实施例1G>

[0152] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,使用使抗坏血酸钠和阿魏酸钠溶解而得的美容成分溶液,作为相对于膜的质量比,使2.7%抗坏血酸钠和0.2%阿魏酸钠担载,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了膜。美容效果验证也通过与实施例1A相同的方法评价。

[0153] <实施例1H>

[0154] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,使用使抗坏血酸钠和吡哆醛盐酸盐溶解而得的美容成分溶液,作为相对于膜的质量比,使2.7%抗坏血酸钠和0.2%吡哆醛盐酸盐担载,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了膜。美容效果验证也通过与实施例1A相同的方法评价。

[0155] <实施例1I>

[0156] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,将洗涤了的高分子凝胶片,使用使抗坏血酸

钠和薄荷醇溶解而得的美容成分溶液,作为相对于膜的质量比,使2.7%抗坏血酸钠和0.2%薄荷醇担载,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了膜。通过与实施例1A的(膜中的第2环式化合物和第1环式化合物的定量方法)同样的方法,求出膜中的抗坏血酸钠,减去使用乙酸酐由反应量求出的抗坏血酸钠所需要的量,从而求出膜中的薄荷醇的量。美容效果验证也通过与实施例1A相同的方法评价。

[0157] <比较例1>

[0158] 比较例1由比较例1A~比较例1N构成。在比较例1中,使用了没有担载物的生物相容膜、或仅担载第2环式化合物或第1环式化合物的生物相容膜。

[0159] <比较例1A>

[0160] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,不浸渍于美容成分溶液,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了生物相容膜。美容效果验证也通过与实施例1A相同方法评价。

[0161] <比较例1B>

[0162] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,使用使抗坏血酸钠溶解而得的美容成分溶液,作为相对于膜的质量比,使2.7%抗坏血酸钠担载,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了膜。美容效果验证也通过与实施例1A相同方法评价。

[0163] <比较例1C>

[0164] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,使用使抗坏血酸溶解而得的美容成分溶液,作为相对于膜的质量比,使2.6%抗坏血酸担载,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了膜。美容效果验证也通过与实施例1A相同方法评价。

[0165] <比较例1D>

[0166] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,使用使烟酸钠溶解而得的美容成分溶液,作为相对于膜的质量比,使0.2%烟酸钠担载,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了膜。美容效果验证也通过与实施例1A相同方法评价。

[0167] <比较例1E>

[0168] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,使用使烟酸溶解而得的美容成分溶液,作为相对于膜的质量比,使0.2%烟酸担载,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了膜。美容效果验证也通过与实施例1A相同方法评价。

[0169] <比较例1F>

[0170] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,使用使香草酸钠溶解而得的美容成分溶液,作为相对于膜的质量比,使0.2%香草酸钠担载,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了膜。美容效果验证也通过与实施例1A相同方法评价。

[0171] <比较例1G>

[0172] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,使用使没食子酸溶解而得的美容成分溶液,作为相对于膜的质量比,使0.2%没食子酸担载,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了膜。美容效果验证也通过与实施例1A相同方法评价。

[0173] <比较例1H>

[0174] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,使用使阿魏酸钠溶解而得的美容成分溶液,作为相对于膜的质量比,使0.2%阿魏酸钠担载,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了膜。美容效果验证也通过与实施例1A相同方法评价。

[0175] <比较例1I>

[0176] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,使用使吡哆醛盐酸盐溶解而得的美容成分溶液,作为相对于膜的质量比,使0.2%吡哆醛盐酸盐担载,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了膜。美容效果验证也通过与实施例1A相同方法评价。

[0177] <比较例1J>

[0178] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,使用使薄荷醇溶解而得的美容成分溶液,作为相对于膜的质量比,使0.2%薄荷醇担载,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了膜。美容效果验证也通过与实施例1A相同方法评价。

[0179] <比较例1K>

[0180] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,使用使抗坏血酸钠和烟酰胺溶解而得的美容成分溶液,作为相对于膜的质量比,使2.7%抗坏血酸钠和0.2%烟酰胺担载,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了膜。美容效果验证也通过与实施例1A相同方法评价。

[0181] <比较例1L>

[0182] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,使用使烟酰胺溶解而得的美容成分溶液,作为相对于膜的质量比,使0.2%烟酰胺担载,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了膜。美容效果验证也通过与实施例1A相同方法评价。

[0183] <比较例1M>

[0184] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,使用使抗坏血酸钠和羟基异己酸溶解而得的美容成分溶液,作为相对于膜的质量比,使2.7%抗坏血酸钠和0.2%羟基异己酸担载,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了膜。美容效果验证也通过与实施例1A相同方法评价。

[0185] <比较例1N>

[0186] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,使用使羟基异己酸溶解而得的美容成分溶液,作为相对于膜的质量比,使0.2%羟基异己酸担载,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了膜。美容效果验证也通过与实施例1A相同方法评价。

[0187] <实施例1的考察>

[0188] 在表4中显示实施例1A~1I和比较例1A~1N的1天后的抗坏血酸或抗坏血酸钠的培养皮肤透过量[$\mu\text{mol}/\text{day}$]、和在二周的培养期间中在培养皮肤生成的黑色素产出量[$\mu\text{g}/\text{we11}$]。另外确认到细胞生存率在实施例、比较例中都为90%以上。

[0189] [表4]

[0190] 表4

实施例/比较例	美容剂的片含有浓度	美容剂材料	经皮吸收剂的片含有浓度	经皮吸收促进剂材料	美容剂透过量 [$\mu\text{mol}/24\text{h}$]	黑色素产出量 [$\mu\text{mol}/\text{well}$]	细胞生存率 [%]
实施例1A	2.7%	抗坏血酸钠	0.2%	烟酸钠	0.113	16.5	94.0
实施例1B	2.6%	抗坏血酸钠	0.2%	烟酸	0.121	15.3	93.7
实施例1C	2.6%	抗坏血酸	0.2%	烟酸钠	0.116	15.6	99.4
实施例1D	2.7%	抗坏血酸	0.2%	烟酸	0.111	16.1	97.6
比较例1A					0	24.2	100
比较例1B	2.7%	抗坏血酸钠			0.024	22.3	99.9
比较例1C	2.6%	抗坏血酸			0.022	22.4	99.3
比较例1D			0.2%	烟酸钠	0	23	99.6
比较例1E			0.2%	烟酸	0	22.8	100
实施例1E	2.7%	抗坏血酸钠	0.2%	香草酸钠	0.077	17.8	96
比较例1F			0.2%	香草酸钠	0	23.1	99.9
实施例1F	2.7%	抗坏血酸钠	0.2%	没食子酸	0.131	14.2	98.1
比较例1G			0.2%	没食子酸	0	22.9	95.1
实施例1G	2.7%	抗坏血酸钠	0.2%	阿魏酸钠	0.107	18.4	93.7
比较例1H			0.2%	阿魏酸钠	0	22.2	96.6
实施例1H	2.7%	抗坏血酸钠	0.2%	吡哆醛盐酸盐	0.038	18.8	98.8
比较例1I			0.2%	吡哆醛盐酸盐	0	23.4	96.1
实施例1I	2.7%	抗坏血酸钠	0.2%	薄荷醇	0.142	13.7	91.2
比较例1J			0.2%	薄荷醇	0	22.6	94.0
比较例1K	2.7%	抗坏血酸钠	0.2%	烟酰胺	0.018	22.0	93.9
比较例1L			0.2%	烟酰胺	0	22.3	100
比较例1M	2.7%	抗坏血酸钠	0.2%	羟基异己酸	0.021	22.5	94.8
比较例1N			0.2%	羟基异己酸	0	23.4	98.1

[0191]

[0192] 根据表4,如果将实施例1A与比较例1A、1B、1D进行比较,则通过2.7%抗坏血酸钠和0.2%烟酸钠的担载,第2环式化合物(美容剂)的透过量飞跃地提高,使黑色素产出量降低。

[0193] 如果将实施例1B与比较例1A、1B、1E进行比较,则通过2.6%抗坏血酸钠和0.2%烟酸的担载,第2环式化合物的透过量飞跃地提高,使黑色素产出量降低。

[0194] 如果将实施例1C与比较例1A、1C、1D进行比较,则通过2.6%抗坏血酸和0.2%烟酸钠的担载,第2环式化合物的透过量飞跃地提高,使黑色素产出量降低。

[0195] 如果将实施例1D与比较例1A、1C、1E进行比较,则通过2.7%抗坏血酸和0.2%烟酸的担载,第2环式化合物的透过量飞跃地提高,使黑色素产出量降低。

[0196] 如果将实施例1E与比较例1A、1B、1F进行比较,则通过2.7%抗坏血酸钠和0.2%香草酸钠的担载,第2环式化合物的透过量飞跃地提高,使黑色素产出量降低。

[0197] 如果将实施例1F与比较例1A、1B、1G进行比较,则通过2.7%抗坏血酸钠和0.2%的没食子酸的担载,第2环式化合物的透过量飞跃地提高,使黑色素产出量降低。

[0198] 如果将实施例1G与比较例1A、1B、1H进行比较,则通过2.7%抗坏血酸钠和0.2%的阿魏酸钠的担载,第2环式化合物的透过量飞跃地提高,使黑色素产出量降低。

[0199] 如果将实施例1H与比较例1A、1B、1I进行比较,则通过2.7%抗坏血酸钠和0.2%的吡哆醛盐酸盐的担载,第2环式化合物的透过量飞跃地提高,使黑色素产出量降低。

[0200] 如果将实施例1I与比较例1A、1B、1J进行比较,则通过2.7%抗坏血酸钠和0.2%的薄荷醇的担载,第2环式化合物的透过量飞跃地提高,使黑色素产出量降低。

[0201] 如果将比较例1K与比较例1A、1B、1L进行比较,则可知通过2.7%抗坏血酸钠和0.2%的烟酰胺的担载,第2环式化合物的透过量未提高,未使黑色素产出量降低。

[0202] 如果将比较例1M与比较例1A、1B、1N进行比较,则可知通过2.7%抗坏血酸钠和0.2%的羟基异己酸的担载,第2环式化合物的透过量未提高,未使黑色素产出量降低。

[0203] 由以上,通过利用烟酸钠、烟酸、香草酸钠、没食子酸、阿魏酸钠、吡哆醛盐酸盐、薄荷醇作为第1环式化合物,第2环式化合物(美容剂)的抗坏血酸和抗坏血酸钠的培养皮肤透过量飞跃地上升,可以抑制培养皮肤的黑色素产出量。

[0204] <实施例2>

[0205] 实施例2由实施例2A-2G构成。调查实施例1中制作的生物相容膜中的抗坏血酸钠的经过长时间的还原型抗坏血酸的量。

[0206] <实施例2A>

[0207] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,与实施例1A同样地操作而获得了生物相容膜。将初期和在20℃条件下保存了一周、四周的生物相容膜浸渍于2g的超纯水,进行了1小时超声波洗涤。通过抗坏血酸定量试剂盒(BioVision社)定量该溶液中的还原型抗坏血酸量,用初期的膜中包含的抗坏血酸钠的量标准化,求出还原型抗坏血酸的比例。

[0208] <实施例2B>

[0209] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,与实施例1B同样地操作而获得了生物相容膜。与实施例2A同样地操作,求出保存一周、四周后相对于初期的还原型抗坏血酸的比例。

[0210] <实施例2C>

[0211] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,与实施例1E同样地操作而获得了生物相容膜。与实施例2A同样地操作,求出保存一周、四周后相对于初期的还原型抗坏血酸的比例。

[0212] <实施例2D>

[0213] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,与实施例1F同样地操作而获得了生物相容膜。与实施例2A同样地操作,求出保存一周、四周后相对于初期的还原型抗坏血酸的比例。

[0214] <实施例2E>

[0215] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,与实施例1G同样地操作而获得了生物相容膜。与实施例2A同样地操作,求出保存一周、四周后相对于初期的还原型抗坏血酸的比例。

[0216] <实施例2F>

[0217] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,与实施例1H同样地操作而获得了生物相容膜。与实施例2A同样地操作,求出保存一周、四周后相对于初期的还原型抗坏血酸的比例。

[0218] <实施例2G>

[0219] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,与实施例1I同样地操作而获得了生物相容膜。与实施例2A同样地操作,求出保存一周、四周后相对于初期的还原型抗坏血酸的比例。

[0220] <比较例2>

[0221] 比较例2由比较例2A-2G构成。由使抗坏血酸钠和第1环式化合物溶解而得的水溶液制成,定量了还原型抗坏血酸的量。

[0222] <比较例2A>

[0223] 制作出使抗坏血酸钠和烟酸钠以相对于溶液的质量比计分别溶解了3.0%、0.2%的PBS。使该溶液振动,使水溶液充分地包含空气后,将该溶液在20℃条件下保存一周、四周。与实施例1A同样地操作,求出保存一周、四周后相对于初期的还原型抗坏血酸的比例。

[0224] <比较例2B>

[0225] 制作出使抗坏血酸钠和烟酸以相对于溶液的质量比计为分别溶解了3.0%、0.2%的PBS,除此以外,与比较例2A同样地制作出水溶液。与实施例1A同样地操作,求出保存一周、四周后相对于初期的还原型抗坏血酸的比例。

[0226] <比较例2C>

[0227] 制作出使抗坏血酸钠和香草酸钠以相对于溶液的质量比计为分别溶解了3.0%、0.2%的PBS,除此以外,与比较例2A同样地制作出水溶液。与实施例1A同样地操作,求出保

存一周、四周后相对于初期的还原型抗坏血酸的比例。

[0228] <比较例2D>

[0229] 制作出使抗坏血酸钠和没食子酸以相对于溶液的质量比计为分别溶解了3.0%、0.2%的PBS,除此以外,与比较例2A同样地制作出水溶液。与实施例1A同样地操作,求出保存一周、四周后相对于初期的还原型抗坏血酸的比例。

[0230] <比较例2E>

[0231] 制作出使抗坏血酸钠和阿魏酸钠以相对于溶液的质量比计为分别溶解了3.0%、0.2%的PBS,除此以外,与比较例2A同样地制作出水溶液。与实施例1A同样地操作,求出保存一周、四周后相对于初期的还原型抗坏血酸的比例。

[0232] <比较例2F>

[0233] 制作出使抗坏血酸钠和吡哆醛盐酸盐以相对于溶液的质量比计为分别溶解了3.0%、0.2%的PBS,除此以外,与比较例2A同样地制作出水溶液。与实施例1A同样地操作,求出保存一周、四周后相对于初期的还原型抗坏血酸的比例。

[0234] <比较例2G>

[0235] 制作出使抗坏血酸钠和薄荷醇以相对于溶液的质量比计为分别溶解了3.0%、0.2%的PBS,除此以外,与比较例2A同样地制作出水溶液。与实施例1A同样地操作,求出保存一周、四周后相对于初期的还原型抗坏血酸的比例。

[0236] <实施例2的考察>

[0237] 在表5中显示相对于实施例2A-2F、比较例2A-2F的一周后和四周后的还原型抗坏血酸量相对于初期量的比例。

[0238] [表5]

[0239] 表5

实施例/比较例	膜/溶液	膜/溶液成分	一周后	四周后
实施例2A	膜	2.7%抗坏血酸钠 0.2%烟酸钠	96%	97%
比较例2A	溶液	3.0%抗坏血酸钠 0.2%烟酸钠	24%	4%
实施例2B	膜	2.6%抗坏血酸钠 0.2%烟酸	96%	97%
比较例2B	溶液	3.0%抗坏血酸钠 0.2%烟酸	23%	6%
实施例2C	膜	2.7%抗坏血酸钠 0.2%香草酸钠	94%	95%
比较例2C	溶液	3.0%抗坏血酸钠 0.2%香草酸钠	18%	6%
[0240] 实施例2D	膜	2.7%抗坏血酸钠 0.2%没食子酸	95%	96%
比较例2D	溶液	3.0%抗坏血酸钠 0.2%没食子酸	18%	5%
实施例2E	膜	2.7%抗坏血酸钠 0.2%阿魏酸钠	96%	97%
比较例2E	溶液	3.0%抗坏血酸钠 0.2%阿魏酸钠	21%	5%
实施例2F	膜	2.7%抗坏血酸钠 0.2%吡哆醛盐酸盐	95%	94%
比较例2F	溶液	3.0%抗坏血酸钠 0.2%吡哆醛盐酸盐	19%	4%
实施例2G	膜	2.7%抗坏血酸钠 0.2%薄荷醇	93%	93%
比较例2G	溶液	3.0%抗坏血酸钠 0.2%薄荷醇	17%	4%

[0241] 根据表5,通过使抗坏血酸干燥承载于片内,可以至少四周稳定地保持还原型抗坏血酸。

[0242] <实施例3>

[0243] 实施例3由实施例3A~实施例3F构成。在实施例3中,使用了使作为第2环式化合物的抗坏血酸钠、和作为第1环式化合物的烟酸钠承载在膜中的生物相容膜。

[0244] <实施例3A>

[0245] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,使用使抗坏血酸钠和烟酸钠溶解而得的美容成分溶液,作为相对于膜的质量比,使0.5%抗坏血酸钠和0.1%烟酸钠承载,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了膜。美容效果验证也通过与实施例1A相同方法评价。

[0246] <实施例3B>

[0247] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,通过使洗涤了的高分子凝胶片浸渍于使抗坏血酸钠和烟酸钠溶解而得的美容成分溶液,从而作为相对于膜的质量比,使0.5%抗坏血酸钠和0.2%烟酸钠承载,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了膜。美容效果验证也通过与实施例1A相同方法评价。

[0248] <实施例3C>

[0249] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,使用使抗坏血酸钠和烟酸钠溶解而得的美容成分溶液,作为相对于膜的质量比,使0.8%抗坏血酸钠和0.1%烟酸钠承载,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了膜。美容效果验证也通过与实施例1A相同方法评价。

[0250] <实施例3D>

[0251] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,使用使抗坏血酸钠和烟酸钠溶解而得的美容

成分溶液,作为相对于膜的质量比,使0.8%抗坏血酸钠和0.2%烟酸钠担载,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了膜。美容效果验证也通过与实施例1A相同方法评价。

[0252] <实施例3E>

[0253] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,使用使抗坏血酸钠和烟酸钠溶解而得的美容成分溶液,作为相对于膜的质量比,使0.8%抗坏血酸钠和4.6%烟酸钠担载,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了膜。美容效果验证也通过与实施例1A相同方法评价。

[0254] <实施例3F>

[0255] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,使用使抗坏血酸钠和烟酸钠溶解而得的美容成分溶液,作为相对于膜的质量比,使4.6%抗坏血酸钠和0.2%烟酸钠担载,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了膜。美容效果验证也通过与实施例1A相同方法评价。

[0256] <比较例3>

[0257] 比较例3由比较例3A~比较例3D构成。在比较例3中,使用了仅使抗坏血酸钠、或烟酸钠担载了的生物相容膜。

[0258] <比较例3A>

[0259] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,使用使烟酸钠溶解而得的美容成分溶液,作为相对于膜的质量比,使0.1%烟酸钠担载,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了膜。美容效果验证也通过与实施例1A相同方法评价。

[0260] <比较例3B>

[0261] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,使用使烟酸钠溶解而得的美容成分溶液,作为相对于膜的质量比,使4.6%烟酸钠担载,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了膜。美容效果验证也通过与实施例1A相同方法评价。

[0262] <比较例3C>

[0263] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,使用使抗坏血酸钠溶解而得的美容成分溶液,作为相对于膜的质量比,使0.5%抗坏血酸钠担载,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了膜。美容效果验证也通过与实施例1A相同方法评价。

[0264] <比较例3D>

[0265] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,使用使抗坏血酸钠溶解而得的美容成分溶液,作为相对于膜的质量比,使0.8%抗坏血酸钠担载,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了膜。美容效果验证也通过与实施例1A相同方法评价。

[0266] <实施例3的考察>

[0267] 在表6中显示实施例1A、3A~3F和比较例1A、1B、1D和3A~3D的1天后的抗坏血酸钠的培养皮肤透过量[$\mu\text{mol}/\text{day}$]、和在二周的培养期间中在培养皮肤生成的黑色素产出量[$\mu\text{g}/\text{we11}$]。另外确认到细胞生存率在实施例、比较例中都为90%以上。

[0268] [表6]

[0269] 表6

[0270]

实施例/比较例	抗坏血酸钠片 担载浓度 [wt%]	烟酸钠片 担载浓度 [wt%]	美容剂透过量 [$\mu\text{mol}/24\text{h}$]	黑色素产出量 [$\mu\text{g}/\text{well}$]	生存率 [%]
实施例3A	0.5	0.1	0.041	21.1	97.1
实施例3B	0.5	0.2	0.054	20.2	94.6
实施例3C	0.8	0.1	0.058	20.5	97.6
实施例3D	0.8	0.2	0.071	18.5	98.2
实施例3E	0.8	4.6	0.165	12	95.7
实施例1A	2.7	0.2	0.113	16.5	94.0
实施例3F	4.6	0.2	0.131	14.9	97.2
比较例1A	0	0	0	24.2	100
比较例3A	0	0.1	0	23.3	98.1
比较例1D	0	0.2	0	23	99.6
比较例3B	0	4.6	0	23	98.4
比较例3C	0.5	0	0.002	23.6	99.1
比较例3D	0.8	0	0.005	23.4	94.2
比较例1B	2.7	0	0.024	22.3	99.9

[0271] 根据表6,如果使用担载了0.5%以上的抗坏血酸钠和0.1%以上的烟酸钠的生物相容膜与PBS,则第2环式化合物的透过量上升,使黑色素产出量显著降低。

[0272] <实施例4>

[0273] 基于实施例1A,在美容效果验证中代替PBS而使用质量比10%的甘油、质量比5%的丙二醇、质量比85%的PBS溶液,调查了黑色素产出量。

[0274] <实施例4A>

[0275] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,与实施例1A同样地获得了生物相容膜。在美容效果验证中代替仅使用PBS,而使用了添加了质量比10%甘油,质量比5%丙二醇的PBS,除此以外,按照实施例1A实施了美容效果验证。

[0276] <实施例4的考察>

[0277] 在表7中显示实施例1A、4A和比较例1A的1天后的抗坏血酸钠的培养皮肤透过量 [$\mu\text{mol}/\text{day}$]、和在二周的培养期间中在培养皮肤生成的黑色素产出量 [$\mu\text{g}/\text{well}$]。另外,确认到细胞生存率在实施例、比较例中都为90%以上。

[0278] [表7]

[0279] 表7

[0280]

实施例/比较例	抗坏血酸钠片 担载浓度 [wt%]	烟酸钠片担载浓度 [wt%]	溶剂	美容剂透过量 [$\mu\text{mol}/24\text{h}$]	黑色素产出量 [$\mu\text{g}/\text{well}$]	细胞生存率 [%]
实施例4A	2.7	0.2	10%甘油 5%丙二醇 85%PBS	0.151	13.4	94.3
实施例1A	2.7	0.2	PBS	0.113	16.5	94.0
比较例1A			PBS	0	24.2	100

[0281] 根据表7,如果将实施例4A与实施例1A、比较例1A进行比较,则可知与仅使用PBS相比,通过使用添加了10%甘油、5%丙二醇的PBS溶液,能够在PBS以上的程度更加抑制黑色素产出量。

[0282] <实施例5>

[0283] 实施例5由实施例5A~实施例5F构成。在实施例5中,制作仅使抗坏血酸钠担载在膜中的生物相容膜,在美容效果验证中代替PBS而使用了添加了烟酸钠的PBS。

[0284] <实施例5A>

[0285] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,与比较例3C同样地操作而获得了生物相容膜。在美容效果验证中,代替PBS而使用了添加了相对于生物相容膜的质量比为0.10%的烟

酸钠的PBS,除此以外,通过与实施例1A相同方法评价。

[0286] <实施例5B>

[0287] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,与比较例3C同样地操作而获得了生物相容膜。在美容效果验证中,代替PBS而使用了添加了相对于生物相容膜的质量比为0.20%的烟酸钠的PBS,除此以外,通过与实施例1A相同方法评价。

[0288] <实施例5C>

[0289] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,与比较例3D同样地操作而获得了生物相容膜。在美容效果验证中,代替PBS而使用了添加了相对于生物相容膜的质量比为0.10%的烟酸钠的PBS,除此以外,通过与实施例1A相同方法评价。

[0290] <实施例5D>

[0291] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,与比较例3D同样地操作而获得了生物相容膜。在美容效果验证中,代替PBS而使用了添加了相对于生物相容膜的质量比为0.20%的烟酸钠的PBS,除此以外,通过与实施例1A相同方法评价。

[0292] <实施例5E>

[0293] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,与比较例3D同样地操作而获得了生物相容膜。在美容效果验证中,代替PBS而使用了添加了相对于生物相容膜的质量比为5.0%的烟酸钠的PBS,除此以外,通过与实施例1A相同方法评价。

[0294] <实施例5F>

[0295] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,与比较例1B同样地操作而获得了生物相容膜。在美容效果验证中,代替PBS而使用了添加了相对于生物相容膜的质量比为0.20%的烟酸钠的PBS,除此以外,通过与实施例1A相同方法评价。

[0296] <比较例4>

[0297] 比较例4由比较例4A~比较例4C构成。在比较例4中,代替PBS而使用了添加了烟酸钠的PBS。

[0298] <比较例4A>

[0299] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,与比较例1A同样地操作而获得了生物相容膜。在美容效果验证中,代替PBS而使用了添加了相对于生物相容膜的质量比为0.10%的烟酸钠的PBS,除此以外,通过与实施例1A相同方法评价。

[0300] <比较例4B>

[0301] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,与比较例1A同样地操作而获得了生物相容膜。在美容效果验证中,代替PBS而使用了添加了相对于生物相容膜的质量比为0.20%的烟酸钠的PBS,除此以外,通过与实施例1A相同方法评价。

[0302] <比较例4C>

[0303] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,与比较例1A同样地操作而获得了生物相容膜。在美容效果验证中,代替PBS而使用了添加了相对于生物相容膜的质量比为5.0%的烟酸钠的PBS,除此以外,通过与实施例1A相同方法评价。

[0304] <实施例5的考察>

[0305] 在表8中显示实施例5A~5F和比较例1A、1B、3C、3D、4A~4C的1天后的抗坏血酸钠的培养皮肤透过量[$\mu\text{mol}/\text{day}$]、和在二周的培养期间中在培养皮肤生成的黑色素产出量[μ

g/well]。另外,确认到细胞生存率在实施例、比较例中都为90%以上。

[0306] [表8]

[0307] 表8

[0308]

实施例/比较例	抗坏血酸钠片 担载浓度[wt%]	烟酸钠的 溶液浓度[wt%]	美容剂透过量 [$\mu\text{mol}/24\text{h}$]	黑色素产出量 [$\mu\text{g}/\text{well}$]	生存率[%]
实施例5A	0.5	0.10	0.040	21.6	97.1
实施例5B	0.5	0.20	0.052	20.4	96.6
实施例5C	0.8	0.10	0.046	19.7	98.4
实施例5D	0.8	0.20	0.071	17.5	96
实施例5E	0.8	5.0	0.161	12.7	98.1
实施例5F	2.7	0.20	0.124	16.0	99.4
比较例4A	0	0.10	0	23.4	97.1
比较例4B	0	0.20	0	22.7	99.6
比较例4C	0	5.0	0	22.8	97.2
比较例1A	0	0	0	24.2	100
比较例3C	0.5	0	0.002	23.6	99.1
比较例3D	0.8	0	0.005	23.4	94.2
比较例1B	2.7	0	0.024	22.3	99.9

[0309] 根据表8,在使用了担载了0.5%以上的抗坏血酸钠的膜、和添加了0.10%以上的烟酸钠的PBS时,第2环式化合物(美容剂)的渗透量增加,使黑色素产出量显著降低。

[0310] <实施例6>

[0311] 实施例6由实施例6A~实施例6C构成。在实施例6中,制作仅使抗坏血酸钠担载在膜中的生物相容膜,在美容效果验证中代替PBS而使用了添加了烟酸的PBS。

[0312] <实施例6A>

[0313] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,与比较例3D同样地操作而获得了生物相容膜。在美容效果验证中,代替PBS而使用了添加了相对于生物相容膜的质量比为0.20%的烟酸的PBS,除此以外,通过与实施例1A相同方法评价。

[0314] <实施例6B>

[0315] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,与比较例1B同样地操作而获得了生物相容膜。在美容效果验证中,代替PBS而使用了添加了相对于生物相容膜的质量比为0.20%的烟酸的PBS,除此以外,通过与实施例1A相同方法评价。

[0316] <实施例6C>

[0317] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,与比较例1B同样地操作而获得了生物相容膜。在美容效果验证中,代替PBS而使用了添加了相对于生物相容膜的质量比为2.0%的烟酸的PBS,除此以外,通过与实施例1A相同方法评价。

[0318] <比较例5>

[0319] 比较例5由比较例5A~比较例5B构成。在比较例5中,在生物相容膜和美容效果验证中,代替PBS而使用了添加了烟酸的PBS。

[0320] <比较例5A>

[0321] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,与比较例1A同样地操作而获得了生物相容膜。在美容效果验证中,代替PBS而使用了添加了相对于生物相容膜的质量比为0.20%的烟酸的PBS,除此以外,通过与实施例1A相同方法评价。

[0322] <比较例5B>

[0323] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,与比较例1A同样地操作而获得了生物相容

膜。在美容效果验证中,代替PBS而使用了添加了相对于生物相容膜的质量比为2.0%的烟酸的PBS,除此以外,通过与实施例1A相同方法评价。

[0324] <实施例6的考察>

[0325] 在表9中显示实施例6A~6C和比较例1A、1B、3D、5A、5B的1天后的抗坏血酸钠的培养皮肤透过量[$\mu\text{mol}/\text{day}$]、和在二周的培养期间中在培养皮肤生成的黑色素产出量[$\mu\text{g}/\text{well}$]。另外确认到细胞生存率在实施例、比较例中都为90%以上。

[0326] [表9]

[0327] 表9

[0328]

实施例/比较例	抗坏血酸钠片 负载浓度[wt%]	烟酸钠的 溶液浓度[wt%]	美容剂透过量 [$\mu\text{mol}/24\text{h}$]	黑色素产出量 [$\mu\text{g}/\text{well}$]	生存率[%]
实施例6A	0.8	0.20	0.062	17.8	96
实施例6B	2.7	0.20	0.104	15.6	99.4
实施例6C	2.7	2.0	0.152	13.0	99.9
比较例5A	0	0.20	0	22.8	99.6
比较例5B	0	2.0	0	22.6	97.4
比较例1A	0	0	0	24.2	100
比较例3D	0.8	0	0.005	23.4	94.2
比较例1B	2.7	0	0.024	22.3	99.9

[0329] 根据表9,在使用了负载了0.8%以上的抗坏血酸钠的膜、和添加了0.20%以上的烟酸的PBS时,第2环式化合物(美容剂)的透过量提高,使黑色素产出量显著降低。

[0330] <实施例7>

[0331] 实施例7由实施例7A构成。在实施例7中,制作仅使抗坏血酸钠负载在膜中的生物相容膜,在美容效果验证中代替PBS而使用了添加了没食子酸的PBS。

[0332] <实施例7A>

[0333] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,与比较例1B同样地操作而获得了生物相容膜。在美容效果验证中,代替PBS而使用了添加了相对于生物相容膜的质量比为0.20%的没食子酸的PBS,除此以外,通过与实施例1A相同方法评价。

[0334] <比较例6>

[0335] 比较例6由比较例6A构成。在比较例6中,制作生物相容膜,在美容效果验证中代替PBS而使用了添加了没食子酸的PBS。

[0336] <比较例6A>

[0337] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,与比较例1A同样地操作而获得了生物相容膜。在美容效果验证中,代替PBS而使用了添加了相对于生物相容膜的质量比为0.20%的没食子酸的PBS,除此以外,通过与实施例1A相同方法评价。

[0338] <实施例7的考察>

[0339] 在表10中显示实施例7A和比较例1B、6A的1天后的抗坏血酸钠的培养皮肤透过量[$\mu\text{mol}/\text{day}$]、和在二周的培养期间中在培养皮肤生成的黑色素产出量[$\mu\text{g}/\text{well}$]。另外确认到细胞生存率在实施例、比较例中都为90%以上。

[0340] [表10]

[0341] 表10

实施例/比较例	抗坏血酸钠片 担载浓度[wt%]	没食子酸的 溶液浓度 [wt%]	美容剂透过量 [$\mu\text{mol}/24\text{h}$]	黑色素产出量 [$\mu\text{g}/\text{well}$]	生存率[%]
[0342] 实施例7A	2.7	0.20	0.113	15.2	94.2
比较例6A	0	0.20	0	23.2	95.6
比较例1B	2.7	0	0.024	22.3	99.9

[0343] 根据表10,在使用了担载了2.7%的抗坏血酸钠的膜、和添加了0.20%的没食子酸的PBS时,第2环式化合物透过量提高,使黑色素产出量显著降低。

[0344] <实施例8>

[0345] 实施例8由实施例8A构成。在实施例8中,制作仅使抗坏血酸钠担载在膜中的生物相容膜,在美容效果验证中代替PBS而使用了添加了薄荷醇的PBS。

[0346] <实施例8A>

[0347] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,与比较例1B同样地操作而获得了生物相容膜。在美容效果验证中,代替PBS而使用了添加了相对于生物相容膜的质量比为0.20%的薄荷醇的PBS,除此以外,通过与实施例1A相同方法评价。

[0348] <比较例7>

[0349] 比较例7由比较例7A构成。在比较例7中,制作生物相容膜,在美容效果验证中代替PBS而使用了添加了薄荷醇的溶液。

[0350] <比较例7A>

[0351] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,与比较例1A同样地操作而获得了生物相容膜。在美容效果验证中,代替PBS而使用了添加了相对于生物相容膜的质量比为0.20%的薄荷醇的溶液,除此以外,通过与实施例1A相同方法进行了评价。

[0352] <实施例8的考察>

[0353] 在表11中显示实施例8A和比较例1B、7A的1天后的抗坏血酸钠的培养皮肤透过量[$\mu\text{mol}/\text{day}$]、和在二周的培养期间中在培养皮肤生成的黑色素产出量[$\mu\text{g}/\text{well}$]。另外确认到细胞生存率在实施例、比较例中都为90%以上。

[0354] [表11]

[0355] 表11

实施例/比较例	抗坏血酸钠片 担载浓度[wt%]	薄荷醇的 溶液浓度 [wt%]	美容剂透过量 [$\mu\text{mol}/24\text{h}$]	黑色素产出量 [$\mu\text{g}/\text{well}$]	生存率[%]
[0356] 实施例8A	2.7	0.20	0.119	14.8	97.1
比较例7A	0	0.20	0	23.5	94.2
比较例1B	2.7	0	0.024	22.3	99.9

[0357] 根据表11,在使用了担载了2.7%的抗坏血酸钠的膜、和添加了0.20%的薄荷醇的溶液时,第2环式化合物透过量提高,使黑色素产出量显著降低。

[0358] <实施例9>

[0359] 实施例9由实施例9A构成。在实施例9中,制作仅使没食子酸担载在膜中的生物相容膜,在美容效果验证中代替PBS而使用了添加了抗坏血酸钠的PBS。

[0360] <实施例9A>

[0361] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,与比较例1G同样地操作而获得了生物相容

膜。在美容效果验证中,代替PBS而使用了添加了相对于生物相容膜的质量比为3.0%的抗坏血酸钠的PBS,除此以外,通过与实施例1A相同方法评价。

[0362] <比较例8>

[0363] 比较例8由比较例8A构成。在比较例8中,制作生物相容膜,在美容效果验证中代替PBS而使用了添加了抗坏血酸钠的PBS。

[0364] <比较例8A>

[0365] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,与比较例1A同样地操作而获得了生物相容膜。在美容效果验证中,代替PBS而使用了添加了相对于生物相容膜的质量比为3.0%的抗坏血酸钠的PBS,除此以外,通过与实施例1A相同方法评价。

[0366] <实施例9的考察>

[0367] 在表12中显示实施例9A和比较例1G、8A的1天后的抗坏血酸钠的培养皮肤透过量[$\mu\text{mol}/\text{day}$]、和在二周的培养期间中在培养皮肤生成的黑色素产出量[$\mu\text{g}/\text{well}$]。另外确认到细胞生存率在实施例、比较例中都为90%以上。

[0368] [表12]

[0369] 表12

[0370]

实施例/比较例	抗坏血酸钠片 担载浓度[wt%]	没食子酸的 片担载浓度 [wt%]	美容剂透过量 [$\mu\text{mol}/24\text{h}$]	黑色素产出量 [$\mu\text{g}/\text{well}$]	生存率[%]
实施例9A	3.0	0.2	0.101	16.9	92.1
比较例8A	3.0	0	0.020	22.6	93.2
比较例1G	0	0.2	0	22.9	95.1

[0371] 根据表12,在使用了担载了0.2%的没食子酸的膜、和添加了3.0%的抗坏血酸钠的PBS时,第2环式化合物透过量提高,使黑色素产出量显著降低。

[0372] <实施例10>

[0373] 实施例10由实施例10A构成。在实施例10中,制作仅使薄荷醇担载在膜中的生物相容膜,在美容效果验证中代替PBS而使用了添加了抗坏血酸钠的PBS。

[0374] <实施例10A>

[0375] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,与比较例1J同样地操作而获得了生物相容膜。在美容效果验证中,代替PBS而使用了添加了相对于生物相容膜的质量比为3.0%的抗坏血酸钠的PBS,除此以外,通过与实施例1A相同方法进行了评价。

[0376] <实施例10的考察>

[0377] 在表13中显示实施例10A和比较例1J、8A的1天后的抗坏血酸钠的培养皮肤透过量[$\mu\text{mol}/\text{day}$]、和在二周的培养期间中在培养皮肤生成的黑色素产出量[$\mu\text{g}/\text{well}$]。另外确认到细胞生存率在实施例、比较例中都为90%以上。

[0378] [表13]

[0379] 表13

实施例/比较例	抗坏血酸钠溶液浓度[wt%]	薄荷醇的片承载浓度[wt%]	美容剂透过量[$\mu\text{mol}/24\text{h}$]	黑色素产出量[$\mu\text{g}/\text{well}$]	生存率[%]
[0380] 实施例10A	3.0	0.2	0.107	16.5	92.1
比较例8A	3.0	0	0.020	22.6	93.2
比较例1J	0	0.2	0	22.6	94.0

[0381] 根据表13,在使用了搭载了0.2%的薄荷醇的膜、和添加了3.0%的抗坏血酸钠的PBS时,第2环式化合物透过量提高,使黑色素产出量显著降低。

[0382] <实施例11>

[0383] 实施例11由实施例11A构成。在实施例11中,制作使熊果苷和没食子酸搭载在膜中的生物相容膜,在美容效果验证中使用了PBS。

[0384] <实施例11A>

[0385] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,代替抗坏血酸钠而使用熊果苷,代替烟酸钠而使用没食子酸,使膜中的熊果苷和没食子酸相对于膜的质量比分别为2.3%、0.2%,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了生物相容膜。在美容效果验证中,通过与实施例1A相同方法评价。

[0386] <比较例9>

[0387] 比较例9由比较例9A构成。在比较例9中,制作使熊果苷搭载在膜中的生物相容膜,在美容效果验证中使用了PBS。

[0388] <比较例9A>

[0389] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,代替抗坏血酸钠而使用熊果苷,使膜中的熊果苷相对于膜的质量比为2.3%,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了生物相容膜。在美容效果验证中,通过与实施例1A相同方法评价。

[0390] <实施例11的考察>

[0391] 在表14中显示实施例11A和比较例9A、1G的1天后的熊果苷的培养皮肤透过量[$\mu\text{mol}/\text{day}$]、和在二周的培养期间中在培养皮肤生成的黑色素产出量[$\mu\text{g}/\text{well}$]。另外确认到细胞生存率在实施例、比较例中都为90%以上。

[0392] [表14]

[0393] 表t4

实施例/比较例	熊果苷片承载浓度[wt%]	没食子酸片承载浓度[wt%]	美容剂透过量[$\mu\text{mol}/24\text{h}$]	黑色素产出量[$\mu\text{g}/\text{well}$]	生存率[%]
[0394] 实施例11A	2.3	0.2	0.106	15.1	95.5
比较例9A	2.3	0	0	22.6	94.1
比较例1G	0	0.2	0	22.9	95.1

[0395] 根据表14,在使用了搭载了2.3%的熊果苷和0.2%的没食子酸的膜和PBS时,第2环式化合物透过量提高,使黑色素产出量显著降低。

[0396] <实施例12>

[0397] 实施例12由实施例12A构成。在实施例12中,制作使鞣花酸和没食子酸搭载在膜中的生物相容膜,在美容效果验证中使用了PBS。

[0398] <实施例12A>

[0399] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,代替抗坏血酸钠而使用鞣花酸,代替烟酸钠

而使用没食子酸,使膜中的鞣花酸和没食子酸相对于膜的质量比分别为0.5%、0.2%,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了生物相容膜。在美容效果验证中,通过与实施例1A相同方法评价。

[0400] <比较例10>

[0401] 比较例10由比较例10A构成。在比较例10中,制作使鞣花酸担载在膜中的生物相容膜,在美容效果验证中使用了PBS。

[0402] <比较例10A>

[0403] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,代替抗坏血酸钠而使用鞣花酸,使膜中的鞣花酸相对于膜的质量比为0.5%,除此以外,与实施例1A同样地操作而获得了生物相容膜。在美容效果验证中,通过与实施例1A相同方法评价。

[0404] <实施例12的考察>

[0405] 在表15中显示实施例12A和比较例10A、1G的1天后的鞣花酸的培养皮肤透过量[$\mu\text{mol}/\text{day}$]、和在二周的培养期间中在培养皮肤生成的黑色素产出量[$\mu\text{g}/\text{well}$]。另外确认到细胞生存率在实施例、比较例中都为90%以上。

[0406] [表15]

[0407] 表15

实施例/比较例	鞣花酸片 担载浓度[wt%]	没食子酸片 担载浓度[wt%]	美容剂透过量 [$\mu\text{mol}/24\text{h}$]	黑色素产出量 [$\mu\text{g}/\text{well}$]	生存率[%]
[0408] 实施例12A	0.5	0.2	0.054	19.7	97.2
比较例10A	0.5	0	0.022	22.4	94.9
比较例1G	0	0.2	0	22.9	95.1

[0409] 根据表15,在使用了担载了0.5%的鞣花酸和0.2%的没食子酸的膜和PBS时,第2环化合物透过量提高,使黑色素产出量显著降低。

[0410] <实施例13>

[0411] 实施例13由实施例13A构成。在实施例13中,制作使抗坏血酸钠和丁香酸担载在膜中的生物相容膜,在美容效果验证中使用了PBS。

[0412] <实施例13A>

[0413] 在实施例1A的生物相容膜的制作中,代替烟酸钠而使用丁香酸,进一步使目标厚度为2700nm,膜中的抗坏血酸和丁香酸相对于膜的质量比分别以9.8%、0.9%担载,除此以外同样地操作,获得了生物相容膜。在美容效果验证中,使用了PBS,除此以外,通过与实施例1A相同方法评价。

[0414] <实施例13的考察>

[0415] 在表16中显示实施例13A、比较例1A的1天后的抗坏血酸钠的培养皮肤透过量[$\mu\text{mol}/\text{day}$]、和在二周的培养期间中在培养皮肤生成的黑色素产出量[$\mu\text{g}/\text{well}$]。另外确认到细胞生存率在实施例、比较例中都为90%以上。

[0416] [表16]

[0417] 表16

实施例/比较例	抗坏血酸钠片 担载浓度[wt%]	丁香酸片 担载浓度[wt%]	美容剂透过量 [$\mu\text{mol}/24\text{h}$]	黑色素产出量 [$\mu\text{g}/\text{well}$]	生存率[%]
[0418] 实施例13A	9.8	0.9	0.073	16.1	99.1
比较例1A	0	0	0	24.2	100

[0419] 根据表16,在使用了担载了9.8%的抗坏血酸钠和0.9%的丁香酸的膜和PBS时,第2环式化合物透过量提高,使黑色素产出量显著降低。

[0420] 产业可利用性

[0421] 本公开的化妆料或医疗材料能够在美容领域、医药领域等各种领域中适合使用。