



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118401229 A

(43) 申请公布日 2024. 07. 26

(21) 申请号 202380015204.X

(22) 申请日 2023.01.12

(30) 优先权数据

2022-010433 2022.01.26 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.06.14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2023/000635 2023.01.12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/145469 JA 2023.08.03

(71) 申请人 株式会社资生堂

地址 日本

(72) 发明人 吉村美佳

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

专利代理师 马妮楠 段承恩

(51) Int.Cl.

A61K 8/49 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61K 8/44 (2006.01)

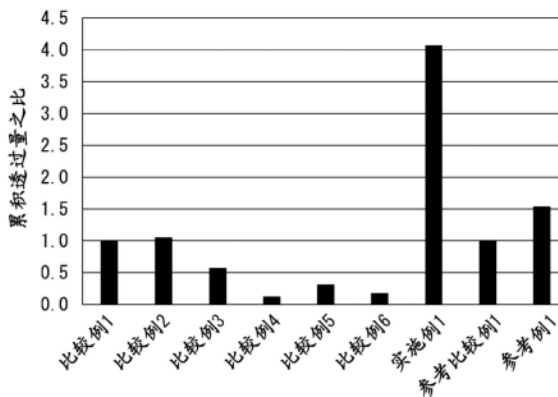
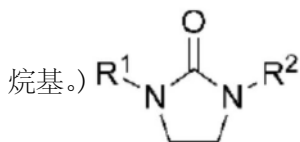
权利要求书1页 说明书11页 附图1页

(54) 发明名称

化妆料

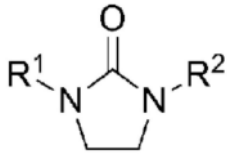
(57) 摘要

提供能够提高咪唑烷酮衍生物及其盐向皮肤的渗透性的化妆料。本公开的化妆料包含：选自下述式1所示的咪唑烷酮衍生物、及其盐中的至少一种水溶性药剂；以及选自氨基酸型表面活性剂和牛磺酸型表面活性剂中的至少一种表面活性剂（在式1中，R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>各自独立地为氢原子、具有0~3个羟基的碳原子数1~4的直链或支链的烷基、或具有0~5个羟基的碳原子数3~7的环



1. 一种化妆料,其包含:

选自下述式1所示的咪唑烷酮衍生物及其盐中的至少一种水溶性药剂;以及  
选自氨基酸型表面活性剂和牛磺酸型表面活性剂中的至少一种表面活性剂,



…式 1

在式1中, $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地为氢原子、具有0~3个羟基的碳原子数1~4的直链或支链的烷基、或具有0~5个羟基的碳原子数3~7的环烷基。

2. 根据权利要求1所述的化妆料,所述氨基酸型表面活性剂为 $\alpha$ -氨基酸型表面活性剂。

3. 根据权利要求1所述的化妆料,所述表面活性剂为选自月桂基甜菜碱、椰油脂肪酸酰胺丙基甜菜碱、椰油酰基甘氨酸钠、椰油酰基谷氨酸钾、和椰油脂肪酸甲基牛磺酸钠中的至少一种。

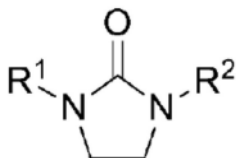
4. 根据权利要求1~3中任一项所述的化妆料,所述咪唑烷酮衍生物为选自2-咪唑烷酮、1-甲基-2-咪唑烷酮、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮、1-(2-羟基乙基)-2-咪唑烷酮、和1,3-双-(2-羟基乙基)-2-咪唑烷酮中的至少一种。

5. 根据权利要求1~4中任一项所述的化妆料,所述表面活性剂相对于所述水溶性药剂的质量比超过0.05。

6. 根据权利要求1~5中任一项所述的化妆料,所述水溶性药剂的含量相对于化妆料整体为0.1质量%以上。

7. 一种美容方法,其包含:将权利要求1~6中任一项所述的化妆料应用于皮肤。

8. 选自氨基酸型表面活性剂和牛磺酸型表面活性剂中的至少一种表面活性剂作为选自下述式1所示的咪唑烷酮衍生物及其盐中的至少一种水溶性药剂的经皮渗透促进剂的使用,



…式 1

在式1中, $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地为氢原子、具有0~3个羟基的碳原子数1~4的直链或支链的烷基、或具有0~5个羟基的碳原子数3~7的环烷基。

9. 根据权利要求8所述的使用,所述氨基酸型表面活性剂为 $\alpha$ -氨基酸型表面活性剂。

10. 根据权利要求8所述的使用,所述表面活性剂为选自月桂基甜菜碱、椰油脂肪酸酰胺丙基甜菜碱、椰油酰基甘氨酸钠、椰油酰基谷氨酸钾、和椰油脂肪酸甲基牛磺酸钠中的至少一种。

11. 根据权利要求8~10中任一项所述的使用,所述咪唑烷酮衍生物为选自2-咪唑烷酮、1-甲基-2-咪唑烷酮、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮、1-(2-羟基乙基)-2-咪唑烷酮、和1,3-双-(2-羟基乙基)-2-咪唑烷酮中的至少一种。

## 化妆料

### 技术领域

[0001] 本公开涉及化妆料。

### 背景技术

[0002] 近年来,咪唑烷酮衍生物在化妆料等领域中被利用。

[0003] 在专利文献1中记载了包含咪唑烷酮衍生物的、护肤霜和皮肤护理乳液。

[0004] 现有技术文献

[0005] 专利文献

[0006] 专利文献1:日本特开2008-303186号公报

### 发明内容

[0007] 发明所要解决的课题

[0008] 例如位于皮肤的最外层的角质层由于除了疏水性高以外,还具有防止来自外界的外物的侵入的屏障功能,因此具有使应用于皮肤的水溶性有效成分不易渗透到皮肤内部的性质。因此,仅通过将药剂简单地涂抹于皮肤,亲水性药剂成分易于留在皮肤表面,不能发挥充分的效果。

[0009] 在药剂中,咪唑烷酮衍生物及其盐由于具有约-1.5的 $\log P_{o/w}$ ,亲水性高,因此为不易渗透到皮肤的成分,期望使这样的成分渗透到皮肤的技术。

[0010] 因此,本公开的主题是提供能够提高咪唑烷酮衍生物及其盐向皮肤的渗透性的化妆料。

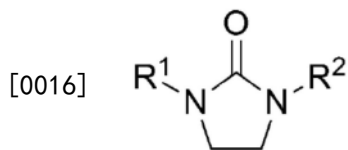
[0011] 用于解决课题的手段

[0012] 〈方案1〉

[0013] 一种化妆料,其包含:

[0014] 选自下述式1所示的咪唑烷酮衍生物、及其盐中的至少一种水溶性药剂;以及

[0015] 选自氨基酸型表面活性剂和牛磺酸型表面活性剂中的至少一种表面活性剂,



…式 1

[0017] (在式1中, $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地为氢原子、具有0~3个羟基的碳原子数1~4的直链或支链的烷基、或具有0~5个羟基的碳原子数3~7的环烷基。)

[0018] 〈方案2〉

[0019] 根据方案1所述的化妆料,上述氨基酸型表面活性剂为 $\alpha$ -氨基酸型表面活性剂。

[0020] 〈方案3〉

[0021] 根据方案1所述的化妆料,上述表面活性剂为选自月桂基甜菜碱、椰油脂肪酸酰胺丙基甜菜碱、椰油酰基甘氨酸钠、椰油酰基谷氨酸钾、和椰油脂肪酸甲基牛磺酸钠中的至少一种。

[0022] 〈方案4〉

[0023] 根据方案1~3中任一项所述的化妆料,上述咪唑烷酮衍生物为选自2-咪唑烷酮、1-甲基-2-咪唑烷酮、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮、1-(2-羟基乙基)-2-咪唑烷酮、和1,3-双-(2-羟基乙基)-2-咪唑烷酮中的至少一种。

[0024] 〈方案5〉

[0025] 根据方案1~4中任一项所述的化妆料,上述表面活性剂相对于上述水溶性药剂的质量比超过0.05。

[0026] 〈方案6〉

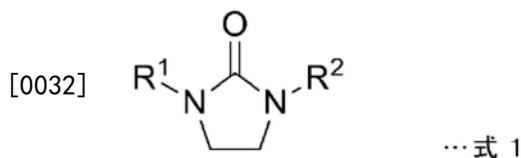
[0027] 根据方案1~5中任一项所述的化妆料,上述水溶性药剂的含量相对于化妆料整体为0.1质量%以上。

[0028] 〈方案7〉

[0029] 一种美容方法,其包含:将方案1~6中任一项所述的化妆料应用于皮肤。

[0030] 〈方案8〉

[0031] 选自氨基酸型表面活性剂和牛磺酸型表面活性剂中的至少一种表面活性剂作为选自下述式1所示的咪唑烷酮衍生物、及其盐中的至少一种水溶性药剂的经皮渗透促进剂的使用,



[0033] (在式1中, $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地为氢原子、具有0~3个羟基的碳原子数1~4的直链或支链的烷基、或具有0~5个羟基的碳原子数3~7的环烷基。)

[0034] 〈方案9〉

[0035] 根据方案8所述的使用,上述氨基酸型表面活性剂为 $\alpha$ -氨基酸型表面活性剂。

[0036] 〈方案10〉

[0037] 根据方案8所述的使用,上述表面活性剂为选自月桂基甜菜碱、椰油脂肪酸酰胺丙基甜菜碱、椰油酰基甘氨酸钠、椰油酰基谷氨酸钾、和椰油脂肪酸甲基牛磺酸钠中的至少一种。

[0038] 〈方案11〉

[0039] 根据方案8~10中任一项所述的使用,上述咪唑烷酮衍生物为选自2-咪唑烷酮、1-甲基-2-咪唑烷酮、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮、1-(2-羟基乙基)-2-咪唑烷酮、和1,3-双-(2-羟基乙基)-2-咪唑烷酮中的至少一种。

[0040] 发明的效果

[0041] 根据本公开,可以提供能够提高咪唑烷酮衍生物及其盐向皮肤的渗透性的化妆料。

## 附图说明

[0042] 图1为显示包含各种经皮渗透促进成分的例子累积透过量相对于不包含经皮渗透促进成分的比较例1或参考比较例1的累积透过量之比的图。

[0043] 图2为显示使用了各种氨基酸型表面活性剂和牛磺酸型表面活性剂时的3小时后的累积透过量的图。

### 具体实施方式

[0044] 以下,对本公开的实施方式进行详述。本公开不限于以下实施方式,可以在发明的本旨的范围内进行各种变形而实施。

[0045] 本公开的化妆料包含选自上述式1所示的咪唑烷酮衍生物、及其盐中的至少一种水溶性药剂(以下有时称为“特定水溶性药剂”)、和选自氨基酸型表面活性剂和牛磺酸型表面活性剂中的至少一种表面活性剂(以下有时称为“特定表面活性剂”)。

[0046] 虽然不受原理限定,但可以认为本公开的化妆料提高咪唑烷酮衍生物及其盐向皮肤的渗透性(也有时称为“经皮渗透性”)的作用原理如下所述。

[0047] 本公开的特定水溶性药剂即使不并用作为皮肤渗透促进剂已知的药剂,也如图1和图2的比较例1所示那样,稍微渗透到模拟皮肤膜。这里,在本公开中使用的模拟皮肤膜由于具有与皮肤的特性类似的性能,因此如果药剂渗透模拟皮肤膜,则可以说该药剂同样地也渗透到皮肤。

[0048] 另一方面,如图1的比较例4~6所示那样,在将作为皮肤渗透促进剂而公知的尿素、乙醇等药剂与特定水溶性药剂并用了的情况下,特定水溶性药剂对模拟皮肤膜的渗透性、即经皮渗透性未提高。

[0049] 例如,氨基酸型表面活性剂的月桂基甜菜碱即使在与作为水溶性药剂而公知的烟酰胺(烟酰胺)并用了的情况下,也由图1的参考比较例1和参考例1的结果可知,可以提高向模拟皮肤膜的渗透性、即经皮渗透性。然而,本发明人意外地发现了在与特定水溶性药剂并用了的情况下,与烟酰胺的情况相比向模拟皮肤膜的渗透性、即经皮渗透性竟提高2倍以上。

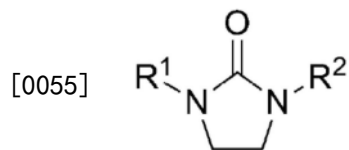
[0050] 即,可以认为对于特定水溶性药剂在提高向皮肤的渗透性的情况下,不是任何皮肤渗透促进剂都具有效果,在各种剂中,仅在并用了氨基酸型表面活性剂或牛磺酸型表面活性剂的情况下,发生某种相互作用而特异性地提高向皮肤的渗透性。

[0051] 《化妆料》

[0052] 本公开的化妆料包含选自上述式1所示的咪唑烷酮衍生物、及其盐中的至少一种水溶性药剂(特定水溶性药剂)、以及选自氨基酸型表面活性剂和牛磺酸型表面活性剂中的至少一种表面活性剂(特定表面活性剂)。

[0053] 〈特定水溶性药剂〉

[0054] 在本公开中所谓特定水溶性药剂,是选自以下式1所示的咪唑烷酮衍生物、及其盐中的至少一种水溶性药剂。这样的药剂可以发挥例如,皱纹改善效果、SCCA1的抑制效果等:



…式 1

[0056] 在式1中,R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>各自独立地为氢原子、具有0~3个羟基的碳原子数1~4的直链或支链的烷基、或具有0~5个羟基的碳原子数3~7的环烷基。

[0057] 其中,从使与特定表面活性剂并用时的向皮肤的渗透性更提高的观点考虑,作为咪唑烷酮衍生物,优选选自2-咪唑烷酮、1-甲基-2-咪唑烷酮、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮、1-(2-羟基乙基)-2-咪唑烷酮、和1,3-双-(2-羟基乙基)-2-咪唑烷酮中的至少一种,更优选1-(2-羟基乙基)-2-咪唑烷酮(有时称为“羟基乙基咪唑烷酮”)。

[0058] 咪唑烷酮衍生物可以通过公知的方法而制成无机盐或有机盐。作为盐,没有特别限制。作为无机盐,可以举出例如,盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、氢溴酸盐、钠盐、钾盐、镁盐、钙盐、和铵盐。作为有机盐,可以举出例如,乙酸盐、乳酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、三乙醇胺盐、二乙醇胺盐、和氨基酸盐。

[0059] 作为特定水溶性药剂的混配量,没有特别限制,从使与特定表面活性剂并用时的向皮肤的渗透性更提高的观点考虑,相对于化妆料的总量,优选为0.1质量%以上、0.3质量%以上、0.5质量%以上、0.7质量%以上、1.0质量%以上、或1.5质量%以上。作为这样的混配量的上限值,没有特别限制,例如,可以为10质量%以下、8.0质量%以下、5.0质量%以下、或3.0质量%以下。

[0060] 〈特定表面活性剂〉

[0061] 在本公开中所谓特定表面活性剂,是选自氨基酸型表面活性剂和牛磺酸型表面活性剂中的至少一种表面活性剂。该特定表面活性剂由于可以提高上述特定水溶性药剂向皮肤的渗透性,因此可以作为这样的特定水溶性药剂的经皮渗透促进剂而使用。

[0062] 在本公开中所谓氨基酸型表面活性剂,是指具有来源于氨基酸的结构表面活性剂。这里,所谓氨基酸,是具有氨基和羧基的有机化合物的总称。

[0063] 作为氨基酸型表面活性剂,从使与特定水溶性药剂并用时的向皮肤的渗透性更提高的观点考虑,优选 $\alpha$ -氨基酸型表面活性剂。

[0064] 作为氨基酸型表面活性剂,具体而言,更优选月桂基甜菜碱、椰油脂肪酸酰胺丙基甜菜碱、椰油酰基甘氨酸盐(例如椰油酰基甘氨酸钠)、和椰油酰基谷氨酸盐(例如椰油酰基谷氨酸钾)、2-烷基-N-羧基甲基-N-羟基乙基咪唑啉甜菜碱、椰油酰胺丙基甜菜碱、月桂酰胺丙基甜菜碱、椰油基甜菜碱、椰油酰两性基乙酸盐(例如椰油酰两性基乙酸钠)、月桂酰两性基乙酸盐(例如月桂酰两性基乙酸钠)、硬脂酰谷氨酸盐、肉豆蔻酰谷氨酸盐、和月桂基谷氨酸盐。它们可以单独使用或二种以上组合使用。

[0065] 在本公开中所谓牛磺酸型表面活性剂,是指具有来源于牛磺酸的结构表面活性剂。

[0066] 作为牛磺酸型表面活性剂,可以举出例如,具有来源于酰基牛磺酸、或酰基甲基牛磺酸(即,N-酰基-N-甲基牛磺酸)的结构表面活性剂。

[0067] 具体而言,可以举出选自己酰牛磺酸、月桂酰牛磺酸、肉豆蔻酰牛磺酸、棕榈酰牛磺酸、硬脂酰牛磺酸、油酰牛磺酸、椰油酰基牛磺酸、甲基牛磺酸、椰油脂肪酸甲基牛磺酸、棕榈仁油脂肪酸甲基牛磺酸、氢化棕榈仁油脂肪酸甲基牛磺酸、牛脂脂肪酸甲基牛磺酸、氢化牛脂脂肪酸甲基牛磺酸、己酰甲基牛磺酸、月桂酰甲基牛磺酸、肉豆蔻酰甲基牛磺酸、棕榈酰甲基牛磺酸、硬脂酰甲基牛磺酸、油酰甲基牛磺酸、椰油酰基甲基牛磺酸、甲基牛磺酸椰油酰基甲基牛磺酸、和它们的盐中的至少一种。其中,从使与特定水溶性药剂并用时的向皮肤的渗透性更提高的观点考虑,优选为椰油脂肪酸甲基牛磺酸及其盐。作为盐,可以举出例如,钠盐、钾盐等碱金属盐;钙盐、镁盐等碱土金属盐;锌盐;铁盐;铵盐;与精氨酸、赖氨酸

酸、组氨酸、鸟氨酸等碱性氨基酸的盐；与单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺等胺的盐等。其中，优选碱金属盐，更优选钠盐。

[0068] 作为特定表面活性剂的混配量，例如，相对于化妆料的总量，可以为0.05质量%以上、超过0.05质量%、0.07质量%以上、0.1质量%以上、或超过0.1质量%，此外，可以为8.0质量%以下、6.0质量%以下、5.0质量%以下、3.0质量%以下、1.0质量%以下、0.7质量%以下、0.5质量%以下、或0.3质量%以下。

[0069] 特定表面活性剂能够作为上述特定水溶性药剂的经皮渗透促进剂起作用。因此，从使与特定水溶性药剂并用时的向皮肤的渗透性更提高的观点考虑，作为特定表面活性剂相对于特定水溶性药剂的质量比，优选超过0.05、0.07以上、0.10以上、或0.15以上，此外，优选为5.0以下、4.0以下、3.0以下、2.0以下、1.5以下、1.0以下、0.70以下、0.50以下、或0.40以下。

[0070] 〈水〉

[0071] 本公开的化妆料能够包含水。作为水，只要可以使上述特定水溶性药剂溶解，就没有特别限制。例如，可以使用在化妆料中被使用的水。作为这样的水，可以举出例如，离子交换水、精制水、蒸馏水、超纯水、和自来水。

[0072] 作为水的混配量，没有特别限制，例如，可以根据在化妆料中采用的剂型（例如，单一水相的形态、或水包油型或油包水型的乳化物的形态）等来适当调整。具体而言，作为水的混配量，例如，相对于化妆料的总量，可以为10质量%以上、20质量%以上、30质量%以上、40质量%以上、45质量%以上、50质量%以上、55质量%以上、60质量%以上、65质量%以上、70质量%以上、75质量%以上、或80质量%以上，此外，可以为小于100质量%、99质量%以下、98质量%以下、95质量%以下、90质量%以下、80质量%以下、70质量%以下、60质量%以下、或50质量%以下。

[0073] 〈可选成分〉

[0074] 本公开的化妆料可以在不对本公开的效果带来不良影响的范围，适当混配各种成分。作为各种成分，可以举出例如，除上述特定表面活性剂以外的其它表面活性剂（例如，阴离子性表面活性剂、阳离子表面活性剂、两性表面活性剂、非离子性表面活性剂）、增稠剂、保湿剂、分散剂、水溶性高分子、成膜剂、金属离子封锁剂、低级醇（例如乙醇）、多元醇（例如甘油）、高级醇、各种提取液、糖、氨基酸、有机胺、高分子乳液、螯合剂、紫外线吸收剂、pH调节剂、皮肤营养剂、维生素、除上述特定水溶性药剂以外的其它水溶性药剂（例如烟酸酰胺）、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、稳定剂、喷射剂、填充剂、清凉剂、颜料、染料、色素、香料、和油分等。可选成分可以单独使用或二种以上组合使用。

[0075] 在若干实施方案中，本公开的化妆料可以包含以下式2所示的氧化烯衍生物。如果与特定表面活性剂一起并用这样的衍生物，则可以使特定水溶性药剂的皮肤渗透性更提高：

[0076]  $RA_mRb_n$  式2

[0077] 在式2中，A0为碳原子数3~4的氧亚烷基，E0为氧亚乙基，m和n各自为氧亚烷基、氧亚乙基的平均加成摩尔数， $1 \leq m \leq 70$ ， $1 \leq n \leq 70$ 。氧亚乙基相对于碳原子数3~4的氧亚烷基与氧亚乙基的合计的比例为20~80质量%。碳原子数3~4的氧亚烷基和氧亚乙基可以嵌段状或无规状地加成。 $R^a$ 和 $R^b$ 为可以相同或不同的、碳原子数1~4的烃基或氢原子， $R^a$ 和 $R^b$ 的

氢原子数相对于烃基数的比例为0.15以下。

[0078] 作为A0,具体而言,可以举出例如,氧亚丙基、氧亚丁基、氧异亚丁基、氧三亚甲基、和氧四亚甲基。其中,优选为氧亚丙基、和氧亚丁基。

[0079] 作为作为碳原子数3~4的氧亚烷基的平均加成摩尔数的m的范围,优选为 $2 \leq m \leq 20$ 。作为作为氧亚乙基的平均加成摩尔数的n的范围,优选为 $2 \leq n \leq 20$ 。此外,作为(m+n)的范围,从发粘性等观点考虑,优选为8~100。

[0080] 关于式2中的E0和A0的加成顺序,没有特别限制,可以将它们嵌段状或无规状地加成。在嵌段状地加成的情况下,可以将E0和A0以2段嵌段进行加成,也可以以3段以上的嵌段进行加成。E0和A0优选无规状地加成。

[0081]  $R^a$ 和 $R^b$ 为碳原子数1~4的烃基、或氢原子,可以相同,或可以不同。这里,作为烃基,可以举出例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基。其中,优选为甲基和乙基。

[0082]  $R^a$ 和 $R^b$ 各自可以为相同的烃基、或氢原子,也可以烃基与氢原子混合存在,或也可以不同的烃基混合存在。然而, $R^a$ 和 $R^b$ 的氢原子的数(Y)相对于烃基的数(X)的比例Y/X为0.15以下,优选为0.06以下。

[0083] 上述式2的氧化烯衍生物可以通过公知的方法而制造。例如,可以通过在具有羟基的化合物加聚了氧化乙烯和碳原子数3~4的氧化烯后,使卤代烷在碱催化剂的存在下进行醚反应来获得。

[0084] 作为上述式2的氧化烯衍生物的混配量,没有特别限制,例如,相对于化妆料的总量,可以为0.1质量%以上、0.5质量%以上、或1质量%以上,此外,可以为20质量%以下、17质量%以下、15质量%以下、13质量%以下、10质量%以下、8.0质量%以下、6.0质量%以下、5.0质量%以下、或3.0质量%以下。

[0085] 从使与特定水溶性药剂并用时的向皮肤的渗透性更提高的观点考虑,作为上述式2的氧化烯衍生物相对于特定水溶性药剂的质量比,优选为0.5以上、0.7以上、1.0以上、1.5以上、或2.0以上,此外,优选为20以下、15以下、12以下、10以下、或8.0以下。

[0086] 〈特定水溶性药剂向皮肤的渗透性〉

[0087] 本公开的化妆料中的特定水溶性药剂向皮肤的渗透性例如可以由使用模拟皮肤膜的后述累积透过试验的结果来评价。模拟皮肤膜具有与皮肤的特性类似的性能。因此,根据这样的累积透过试验,可以模拟药剂透过皮肤的性能。

[0088] (特定水溶性药剂的累积透过量)

[0089] 在若干实施方案中,本公开的化妆料在这样的累积透过试验中的3小时后的累积透过量可以达到 $5.0\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以上、 $7.0\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以上、 $10.0\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以上、 $13.0\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以上、或 $15.0\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以上。作为这样的累积透过量的上限值,没有特别限制,例如,可以为 $100\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以下、 $80.0\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以下、 $60.0\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以下、或 $55.0\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以下。

[0090] (关于特定水溶性药剂的累积透过量的比)

[0091] 在若干实施方案中,关于本公开的化妆料在这样的累积透过试验中的3小时后的累积透过量,包含特定表面活性剂的化妆料的累积透过量相对于不包含特定表面活性剂的化妆料的累积透过量之比可以达到超过1.5、1.7以上、2.0以上、2.3以上、或2.5以上。作为这样的比的上限值,没有特别限制,例如,可以为15以下、14以下、13以下、12以下、11以下、

10以下、9.0以下、或8.0以下。这里,在本公开中所谓“不包含特定表面活性剂的化妆料”,是除了不包含特定表面活性剂以外,与包含特定表面活性剂的化妆料实质上为相同组成的化妆料。此外所谓“实质上”,是指容许相对于不包含特定表面活性剂的化妆料整体,混配规定量(例如0.2质量%)的不作为皮肤渗透促进剂起作用的表面活性剂(例如非离子性表面活性剂的“PPG-13癸基十四醇聚醚-24”)。如果在化妆料中不包含表面活性剂,则特定水溶性药剂在模拟皮肤膜和皮肤的表面被排斥,可能不能进行良好的比较实验。因此,容许相对于不包含特定表面活性剂的化妆料,混配规定量的不作为皮肤渗透促进剂起作用的表面活性剂。

[0092] 〈化妆料的剂型和形态〉

[0093] 作为本公开的化妆料的剂型,没有特别限制,从特定水溶性药剂向皮肤的渗透性的观点考虑,优选为单一水相的形态、或水包油型或油包水型的乳化物的形态,更优选为单一水相的形态。这些各剂型可以根据需要使用油分、乳化剂、和水等公知的材料,通过常规方法而适当调制。这里,在本公开中所谓“单一水相”,是指实质上由水相构成的单一的相。此外所谓“实质上”,是指例如,容许油分(例如油溶性的紫外线吸收剂)通过醇等进行溶剂化或增溶而略微被引入到水相中,但例如,不包含水包油型乳化组合物所包含那样的、通过表面活性剂等而被乳化了了的油滴(乳化粒子)。

[0094] 作为本公开的化妆料的形态,没有特别限制,可以采用例如,乳液状、霜状、液状这样的形态。

[0095] 作为本公开的化妆料的制品形态,也没有特别限制,可以举出例如,美容液、化妆水、保湿凝胶、按摩凝胶、乳液、和霜等皮肤护理化妆料;面膜等面部化妆料;粉底、眼影等彩妆化妆料;防晒化妆料(防晒剂);身体化妆料;卸妆液、体用香波等皮肤清洗料;洗发液、生发油、护发素、香波、润丝、育毛料等毛发化妆料;剃须膏、须前水、剃须后护肤蜜等剃须化妆料;软膏等。

[0096] 《化妆料的应用部位》

[0097] 本公开的化妆料可以应用于身体的所有部分,例如,可以应用于皮肤的表面(体表)上的任何位置。具体而言,例如,可以对面部(唇、眼部、眼睑、颊、额、眉间、鼻等)、头(头皮)、耳、手、腕、脖子、脚、腿、胸、腹、背部等的皮肤表面适当应用。这里,在皮肤中也包含皮肤的表皮的角质变化而硬化了的指甲等。

[0098] 《使用了化妆料的美容方法》

[0099] 使用了本公开的化妆料的美容方法包含:将上述化妆料应用于皮肤。另外,在本公开中所谓“美容方法”,是指将本公开的化妆料对皮肤应用而将皮肤的状态调理得美而进行美化的方法,与对人进行手术、治疗或诊断的方法不同。

[0100] 作为用于本公开的美容方法的化妆料,没有特别限制,可以举出例如,美容液、化妆水、保湿凝胶、按摩凝胶、乳液、和霜等皮肤护理化妆料。化妆料可以单独使用或二种以上组合使用。此外,可以使化妆料例如含浸在面膜等中而使用。

[0101] 实施例

[0102] 以下举出试验例和实施例对本发明进一步详细地进行说明,但本发明不限于它们。另外,以下,只要没有特别指明,混配量就以质量%表示。

[0103] 《试验例1~4》

[0104] 使用通过下述制造方法而获得的各试样而实施以下所示的评价,将其结果汇总于表1~4和图1~2中。另外,各表和图1中的所谓“累积透过量之比”,关于比较例和实施例,是指各例的3小时后的累积透过量相对于比较例1的3小时后的累积透过量之比,关于表1和图1的参考比较例1和参考例1,是指参考例1的3小时后的累积透过量相对于参考比较例1的3小时后的累积透过量之比。

[0105] 〈化妆料的评价〉

[0106] (累积透过试验)

[0107] 关于药剂的透过性,使用适于筛选的扩散池阵列系统(株式会社池田理化制,以下称为“扩散池”)而实施了关于特定水溶性药剂的模拟皮肤膜透过性的评价。

[0108] 关于扩散池,使用了具有 $0.785\text{cm}^2$ 的有效透过面积的扩散池阵列系统。关于作为配置于扩散池的透过膜的模拟皮肤膜,使用了根据构成扩散池的供给池的外径而用冲孔器切出的Strat-M(商标)薄膜(Merck Millipore社制)。模拟皮肤膜在放置于扩散池前在生理磷酸缓冲液(PBS)中浸泡而充分地进行了水合。

[0109] 在扩散池的接收池内填充PBS,使用池夹,在接收池与供给池之间将模拟皮肤膜以空气不进入的方式牢固地固定了。在电热板上放置扩散池,将模拟皮肤膜的表面温度保持在相当于肌肤的表面温度的约 $32^\circ\text{C}$ ,一边将接收池内的PBS用搅拌棒搅拌一边使其适应了约1小时。

[0110] 试样对模拟皮肤膜的应用通过假定了实际使用的有限开放应用而实施了。以涂抹量成为 $10\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 的方式,将试样均匀地涂抹于模拟皮肤膜。涂抹后经过3小时后,从接收池采集了PBS。使用具备LC-MS检测器的HPLC系统,将采集的PBS中的特定水溶性药剂的量定量而算出了累积透过量。

[0111] 〈试验例1:由与特定水溶性药剂一起使用的各种成分带来的经皮渗透性的影响〉

[0112] 在试验例1中,对由与特定水溶性药剂一起使用的各种成分带来的经皮渗透性的影响进行了研究。将其结果汇总于表1和图1中。另外,累积透过量的数值为对各试样测定3次而获得的值的平均值。此外,参考比较例1和参考例1为用于以特定表面活性剂对与特定水溶性药剂不同的其它水溶性药剂的影响作为参考而进行评价的例子。

[0113] (比较例1)

[0114] 以表1所记载的混配比例,将特定水溶性药剂的羟基乙基咪唑烷酮、和表面活性剂的PPG-13癸基十四醇聚醚-24添加于离子交换水,用搅拌器进行搅拌混合,调制出单一水相的组合物。

[0115] (比较例2~6、实施例1、参考比较例1和参考例1)

[0116] 变更为表1所记载的成分和混配量,除此以外,与比较例1同样地操作,调制出比较例2~6、实施例1、参考比较例1和参考例1的单一水相的组合物。

[0117] [表1]

[0118]

表 1

成分	成分名称	比较例 1	比较例 2	比较例 3	比较例 4	比较例 5	比较例 6	实施例 1	参考比较例 1	参考例 1
水	离子交换水	98.8	98.8	98.5	98.5	94.0	93.8	98.8	94.8	94.8
特定水溶性药剂	羟基乙基咪唑啉	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	-	-
水溶性药剂	烟酰胺	-	-	-	-	-	-	-	5.0	5.0
特定表面活性剂	月桂基甜菜碱	-	-	-	-	-	-	0.2	-	0.2
表面活性剂	PPG-13 季基十四醇聚醚-24	0.2	-	-	-	-	-	-	0.2	-
经皮渗透促进剂	二月桂酰谷氨酸钠 Na	-	0.2	-	-	-	-	-	-	-
	(二甲基丙烷酰胺 / 丙烷酰胺二甲基牛磺酸 Na)	-	-	0.5	-	-	-	-	-	-
	交联聚合物	-	-	-	0.5	-	-	-	-	-
	尿素	-	-	-	-	5.0	5.0	-	-	-
	乙醇	-	-	-	-	-	0.2	-	-	-
	薄荷醇	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3 小时后的累积透过量 (μg/cm <sup>2</sup> )	合计	100	100	100	100	100	100	100	100	100
	累积透过量之比	5.8	6.1	3.3	0.7	1.8	1	23.6	16.1	24.7
	累积透过量之比	1.0	1.1	0.6	0.1	0.3	0.2	4.1	1.0	1.5

[0119] (结果)

[0120] 由表1和图1的结果明确地确认到,包含特定水溶性药剂和特定表面活性剂的实施例1的组合物与使用不作为皮肤渗透促进剂起作用的表面活性剂而调制出的比较例1的组合物相比,竟能够使特定水溶性药剂向模拟皮肤膜的渗透性、即经皮渗透性提高2倍以上。

[0121] 此外,根据参考比较例1和参考例1中的累积透过量之比的结果,相对于不包含于本公开的特定水溶性药剂的其它水溶性药剂(烟酸酰胺),在使用了本公开的特定表面活性剂的情况下,水溶性药剂向模拟皮肤膜的渗透性仅提高至1.5倍。由该结果也可以说,特定的水溶性药剂与特定的表面活性剂的组合使向模拟皮肤膜的渗透性、即经皮渗透性特异性地提高。

[0122] 进一步可知,在比较例2~6中,虽然使用公知的成分作为经皮渗透促进剂,但是这样的成分不使向模拟皮肤膜的渗透性、即经皮渗透性提高。即可知,对于本公开的特定水溶性药剂,并非只要是作为经皮渗透促进剂而公知的成分就任何物质都同样地发挥效果。

[0123] 〈试验例2:由特定表面活性剂的混配比例的不同带来的经皮渗透性的影响〉

[0124] 在试验例2中,对由特定表面活性剂的混配比例的不同带来的经皮渗透性的影响进行了研究。将其结果汇总于表2中。另外,累积透过量的数值为对各试样测定2次而获得的值的平均值。此外,在表2中,为了参考也记载了实施例1和比较例1的结果。

[0125] (实施例2~4)

[0126] 变更为表2所记载的混配量,除此以外,与实施例1同样地操作,调制出实施例2~4的单一水相的组合物。

[0127] [表2]

[0128] 表2

[0129]

成分	成分名称	比较例1	实施例2	实施例1	实施例3	实施例4
水	离子交换水	98.8	98.9	98.8	98.5	98.0
特定水溶性药剂	羟基乙基咪唑烷酮	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
特定表面活性剂	月桂基甜菜碱	-	0.1	0.2	0.5	1.0
表面活性剂	PPG-13 癸基十四醇聚醚-24	0.2	-	-	-	-
	合计	100	100	100	100	100
	特定表面活性剂相对于特定水溶性药剂的质量比	-	0.10	0.20	0.50	1.0
	3小时后的累积透过量( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	5.8	17.1	23.6	13.9	14.9
	累积透过量之比	1.0	2.9	4.1	2.4	2.6

[0130] (结果)

[0131] 由表2的结果可知,即使使特定表面活性剂的混配量与实施例1相比低、或高,也能够大幅提高特定水溶性药剂向模拟皮肤膜的渗透性、即经皮渗透性。

[0132] 〈试验例3:由特定水溶性药剂的混配比例的不同带来的经皮渗透性的影响〉

[0133] 在试验例3中,对由特定水溶性药剂的混配比例的不同带来的经皮渗透性的影响进行了研究。将其结果汇总于表3中。另外,累积透过量的数值为对各试样测定2次而获得的值的平均值。此外,在表3中,为了参考也记载了实施例1和比较例1的结果。

[0134] (实施例5~6和比较例7~8)

[0135] 变更为表3所记载的混配量,除此以外,与实施例1或比较例1同样地操作,调制出实施例5~6和比较例7~8的单一水相的组合物。

[0136] [表3]

[0137] 表3

[0138]

成分	成分名称	比较例 7	实施例 5	比较例 1	实施例 1	比较例 8	实施例 6
水	离子交换水	99.7	99.7	98.8	98.8	97.8	97.8
特定水溶性药剂	羟基乙基咪唑烷酮	0.1	0.1	1.0	1.0	2.0	2.0
特定表面活性剂	月桂基甜菜碱	-	0.2	-	0.2	-	0.2
表面活性剂	PPG-13 癸基十四醇聚醚-24	0.2	-	0.2	-	0.2	-
	合计	100	100	100	100	100	100
	特定表面活性剂相对于特定水溶性药剂的质量比	-	2.0	-	0.20	-	0.10
	3 小时后的累积透过量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	2.4	5.5	5.8	23.6	19.3	52.2
	累积透过量之比	1.0	2.3	1.0	4.1	1.0	2.7

[0139] (结果)

[0140] 由表3的结果可知,即使使特定水溶性药剂的混配量与实施例1相比低、或高,也能够大幅提高特定水溶性药剂向模拟皮肤膜的渗透性、即经皮渗透性。

[0141] 〈试验例4:由特定表面活性剂的种类的不同带来的经皮渗透性的影响〉

[0142] 在试验例4中,对由特定表面活性剂的种类的不同带来的经皮渗透性的影响进行了研究。将其结果汇总于表4和图2中。另外,累积透过量的数值为对各试样测定3次而获得的值的平均值。

[0143] (实施例7~10)

[0144] 变更为表4所记载的成分和混配量,除此以外,与实施例1同样地操作,调制出实施例7~10的单一水相的组合物。

[0145] [表4]

[0146] 表4

[0147]

成分	成分名称或商品名	比较例 1	实施例 7	实施例 8	实施例 9	实施例 10
水	离子交换水	98.8	98.8	98.8	98.8	98.8
特定水溶性药剂	羟基乙基咪唑烷酮	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
特定表面活性剂	椰油脂肪酸酰胺丙基甜菜碱	-	0.2	-	-	-
	椰油酰基甘氨酸钠	-	-	0.2	-	-
	椰油酰基谷氨酸钾	-	-	-	0.2	-
表面活性剂	椰油脂肪酸甲基牛磺酸钠	-	-	-	-	0.2
表面活性剂	PPG-13 癸基十四醇聚醚-24	0.2	-	-	-	-
	合计	100	100	100	100	100
	3 小时后的累积透过量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	5.8	19.1	18.2	36.1	29.8
	累积透过量之比	1.0	3.3	3.1	6.2	5.1

[0148] (结果)

[0149] 由表4和图2的结果可知,如果为氨基酸型表面活性剂和牛磺酸型表面活性剂,则能够大幅提高特定水溶性药剂向模拟皮肤膜的渗透性、即经皮渗透性。

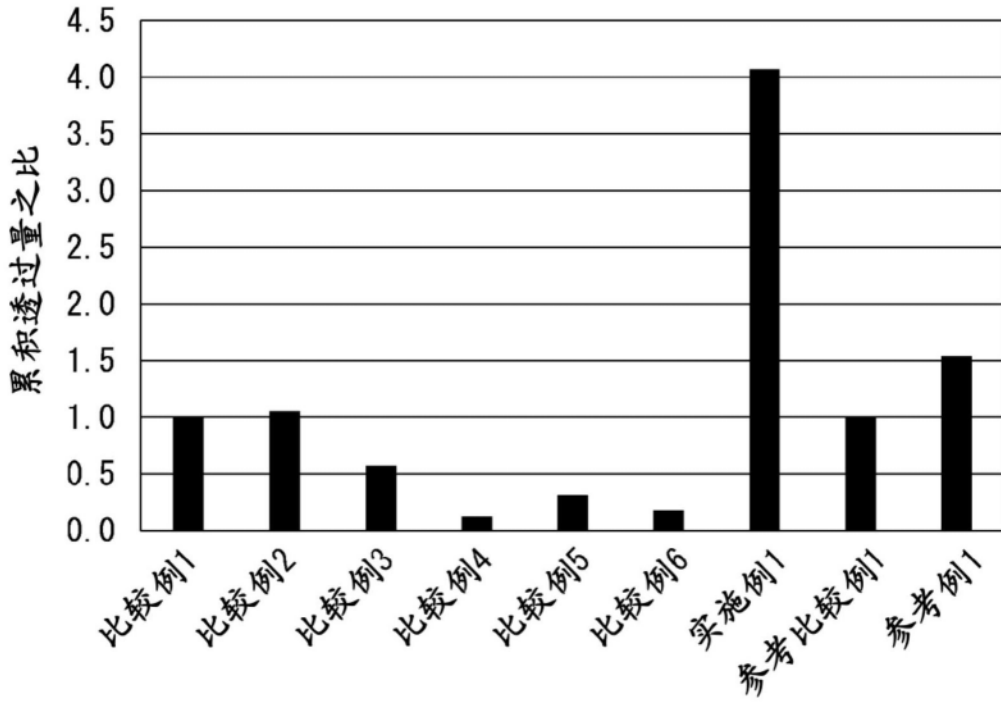


图1

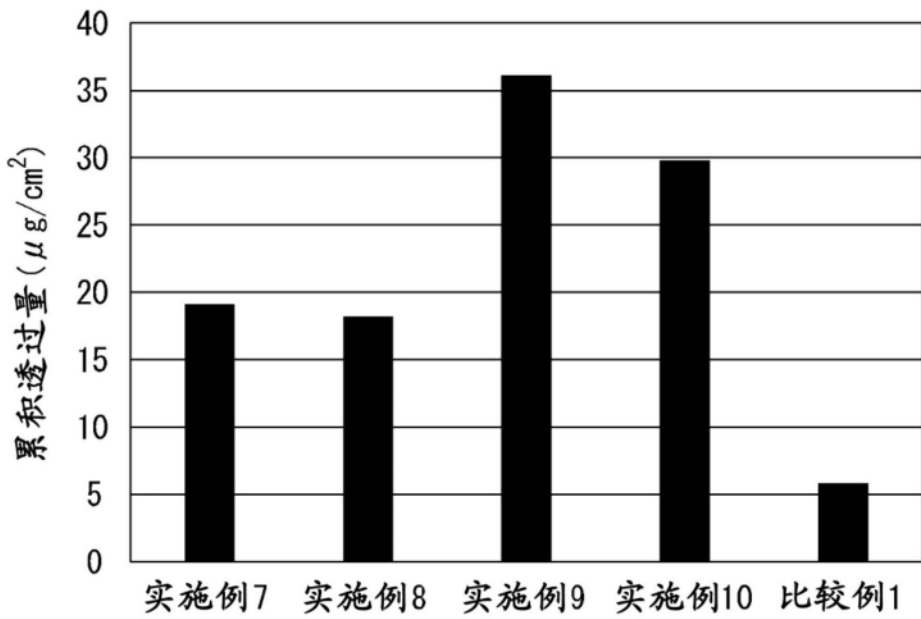


图2