(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2022-508832
(P2022-508832A)
(43)公表日　令和4年1月19日(2022.1.19)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*8/67 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	8/67	４Ｃ０８３
Ａ６１Ｋ	*8/42 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	8/42	
Ａ６１Ｋ	*8/34 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	8/34	
Ａ６１Ｋ	*8/33 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	8/33	
Ａ６１Ｑ	*19/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｑ	19/00	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全38頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-546207(P2021-546207)
(86)(22)出願日　令和1年10月17日(2019.10.17)
(85)翻訳文提出日　令和3年6月9日(2021.6.9)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/056822
(87)国際公開番号　WO2020/081868
(87)国際公開日　令和2年4月23日(2020.4.23)
(31)優先権主張番号　62/747,442
(32)優先日　平成30年10月18日(2018.10.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　521162872
ベク クリニカル インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９０００５， ロサンゼルス， サウス ベレンド ストリート ６８８， ナンバー４０２
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
弁護士　山本 健策
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　高効力ビタミンＣ局所用製剤

(57)【要約】
尿素剤および非水性皮膚適合性溶媒の組み合わせの中に溶解されたＬ－アスコルビン酸の局所用製剤が、提供される。上記製剤は、組成物中でのＬ－アスコルビン酸の顕著な分解なしに、長期間にわたって貯蔵安定性であり、所望の物理的特性を有する。上記局所用製剤は、高濃度のＬ－アスコルビン酸を含み得る。本開示の局所用組成物は、種々の美容的および／または皮膚科学的状態を処置または防止することにおける、ならびに年代的なおよび／または環境が原因の皮膚加齢の外見を低減するための使用が見出される。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
貯蔵安定性局所用組成物であって、前記組成物は、
ａ．　５重量％～２８重量％　アスコルビン酸；
ｂ．　５重量％～２０重量％の尿素剤；および
ｃ．　合計１０重量％未満の１種またはこれより多くの任意選択のさらなる構成要素；
を含み、
ｄ．　ポリオール、Ｃ（１－６）アルカンジオール、グリコールエーテル、ジメチルエーテル、またはこれらの組み合わせを含む非水性皮膚適合性溶媒中に溶解されており；ここで前記アスコルビン酸は、前記溶媒単独中でのその最大濃度（Ｘ）を上回る濃度（ＡＡ）において溶解され、前記尿素は、少なくとも（ＡＡ－Ｘ）＊１．２５である濃度において溶解される、
組成物。
【請求項２】
前記組成物は、密閉された容器中での４５℃±２℃において６週間の貯蔵後に、前記アスコルビン酸の１０ｍｏｌ％未満の分解を示す、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
前記組成物は、マルチユース容器中での２５℃±２℃において６ヶ月間の貯蔵後に、前記アスコルビン酸の１０ｍｏｌ％未満の分解を示す、請求項１に記載の組成物。
【請求項４】
前記組成物は、マルチユース容器中で２５℃±２℃において１２ヶ月間の貯蔵後に、前記アスコルビン酸の１００ｍｏｌ％未満の分解を示す、請求項１に記載の組成物。
【請求項５】
前記尿素剤は尿素である、請求項１に記載の組成物。
【請求項６】
前記尿素剤は、ヒドロキシエチル尿素である、請求項１に記載の組成物。
【請求項７】
前記尿素剤は、尿素およびヒドロキシエチル尿素の混合物を含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項８】
前記溶媒は、１，３－プロパンジオール、１，２－プロパンジオール、１，３－ブタンジオール、１，５－ペンタンジオール、１，２－ヘキサンジオール、１，６－ヘキサンジオール、グリセロール、ジグリセロール、エトキシジグリコール、およびジメチルイソソルビドから選択される、請求項１～６のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項９】
前記溶媒は、１，３－プロパンジオールである、請求項７に記載の組成物。
【請求項１０】
前記溶媒は、１，３－プロパンジオールおよび１，２－ヘキサンジオールの混合物である、請求項７に記載の組成物。
【請求項１１】
前記１種またはこれより多くの任意選択のさらなる構成要素は、トコフェロール、トコトリエノール（例えば、α、β、δおよびγ－トコフェロールまたはα、β、δおよびγ－トコトリエノール）、フェルラ酸、アゼライン酸、ヒドロキシ酸（例えば、サリチル酸）、パンテノール、フランスカイガンショウ樹皮抽出物、乳化剤、ヒアルロン酸複合体、マデカソサイド、アセチルジンゲロン、バクチオール、およびマロン酸ビス－エチルヘキシルヒドロキシジメトキシベンジルから選択される、請求項１～１０のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１２】
前記組成物は、約５重量％のアスコルビン酸を含む、請求項１～１１のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項１３】
前記組成物は、約１０重量％～約２０重量％のアスコルビン酸を含む、請求項１～１１のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１４】
前記組成物は、約１０重量％のアスコルビン酸を含む、請求項１３に記載の組成物。
【請求項１５】
前記組成物は、約１５重量％のアスコルビン酸を含む、請求項１３に記載の組成物。
【請求項１６】
前記組成物は、約２０重量％のアスコルビン酸を含む、請求項１３に記載の組成物。
【請求項１７】
前記組成物は、約２５重量％のアスコルビン酸を含む、請求項１～１１のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１８】
尿素剤に対するアスコルビン酸の比は、１．８～２．２である、請求項１３～１６のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１９】
尿素剤に対するアスコルビン酸の比は、２～１である、請求項１８に記載の組成物。
【請求項２０】
前記任意選択のさらなる構成要素は、アセチルジンゲロンを含む、請求項１８～１９のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２１】
前記組成物は、２重量％またはそれ未満のアセチルジンゲロンを含む、請求項２に記載の組成物。
【請求項２２】
前記組成物は、約０．５重量％のアセチルジンゲロンを含む、請求項２１に記載の組成物。
【請求項２３】
前記組成物は、
約１５重量％　アスコルビン酸；
約８重量％　尿素剤；および
１，３－プロパンジオールを含む溶媒、
を含む、請求項１５および１８～２２のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２４】
前記任意選択のさらなる構成要素は、フェルラ酸を含む、請求項１８～１９のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２５】
前記組成物は、２重量％またはそれ未満のフェルラ酸を含む、請求項２６に記載の組成物。
【請求項２６】
前記組成物は、約０．５重量％のフェルラ酸を含む、請求項２６に記載の組成物。
【請求項２７】
前記組成物は、
２０重量％　アスコルビン酸；
１０重量％　尿素剤；および
１，３－プロパンジオールである溶媒、
を含む、請求項１６および２６～２８のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２８】
尿素剤に対するアスコルビン酸の比は、３～３．５の間である、請求項１３～１４のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項２９】

前記任意選択のさらなる構成要素は、アゼライン酸を含む、請求項２８に記載の組成物。
【請求項３０】
前記組成物は、３重量％～１０重量％のアゼライン酸を含む、請求項３０に記載の組成物。
【請求項３１】
前記組成物は、約７．５重量％のアゼライン酸を含む、請求項３１に記載の組成物。
【請求項３２】
前記組成物は、
約１０重量％　アスコルビン酸；
約３重量％　尿素剤；および
１，３－プロパンジオールである溶媒
を含む、請求項１４および２８～３１のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項３３】
前記１種またはこれより多くの任意選択のさらなる構成要素は、フランスカイガンショウ樹皮抽出物を含む、請求項１～３２のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項３４】
前記組成物は、２重量％またはそれ未満のフランスカイガンショウ樹皮抽出物を含む、請求項３３に記載の組成物。
【請求項３５】
前記組成物は、約０．５重量％のフランスカイガンショウ樹皮抽出物を含む、請求項３４に記載の組成物。
【請求項３６】
前記１種またはこれより多くの任意選択のさらなる構成要素は、マデカソサイドを含む、請求項１～３５のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項３７】
尿素剤に対するアスコルビン酸の比は、１．０～１．３である、請求項１７に記載の組成物。
【請求項３８】
尿素剤に対するアスコルビン酸の比は、１．２５～１である、請求項３７に記載の組成物。
【請求項３９】
前記任意選択のさらなる構成要素は、ヒドロキシ酸を含む、請求項３７～３８に記載の組成物。
【請求項４０】
前記ヒドロキシ酸は、グリコール酸、乳酸、マンデル酸、サリチル酸、カプリロイルサリチル酸、サリチロイルフィトスフィンゴシン、グルコノラクトン、ラクトビオン酸、マルトビオン酸、およびこれらの組み合わせから選択される、請求項３９に記載の組成物。
【請求項４１】
前記ヒドロキシ酸は、サリチル酸である、請求項４０に記載の組成物。
【請求項４２】
前記組成物は、３重量％またはそれ未満のヒドロキシ酸を含む、請求項３９～４１のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項４３】
前記組成物は、約２重量％のヒドロキシ酸を含む、請求項４２に記載の組成物。
【請求項４４】
前記組成物は、
約２５重量％　アスコルビン酸；
約２０重量％　尿素剤；および
１，３－プロパンジオールである溶媒
を含む、請求項１７および３９～４３のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項４５】
尿素剤に対するアスコルビン酸の比は、１：１である、請求項３７に記載の組成物。
【請求項４６】
前記任意選択のさらなる構成要素は、パンテノールを含む、請求項４５に記載の組成物。
【請求項４７】
前記組成物は、１０重量％またはそれ未満のパンテノールを含む、請求項４６に記載の組成物。
【請求項４８】
前記組成物は、約５重量％のパンテノールを含む、請求項４７に記載の組成物。
【請求項４９】
前記組成物は、
約５重量％　アスコルビン酸；
約５重量％　尿素剤；および
１，３－プロパンジオールである溶媒
を含む、請求項１２および４６～４８のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項５０】
前記１種またはこれより多くの任意選択のさらなる構成要素は、マデカソサイドを含む、請求項４６～４９のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項５１】
前記組成物は、約１重量％またはそれ未満のマデカソサイドを含む、請求項３４に記載の組成物。
【請求項５２】
エマルジョン組成物であって、
請求項１～５１のいずれか１項に記載の組成物；
油構成要素；および
任意選択の乳化剤、
を含むエマルジョン組成物。
【請求項５３】
前記油構成要素は、シリコーンベースである、請求項５２に記載のエマルジョン組成物。
【請求項５４】
前記エマルジョン組成物は、乳化剤を含む、請求項５２または５３に記載のエマルジョン組成物。
【請求項５５】
前記乳化剤は、ポリソルベート、ラウレス－４、セチル硫酸カリウムならびにシリコーンおよびシリコーン－エラストマーベースの乳化剤、ならびに乳化剤ブレンドから選択される、請求項５２～５４のいずれか１項に記載のエマルジョン組成物。
【請求項５６】
請求項１～５１のいずれか１項に記載の貯蔵安定性局所用組成物を予め充填したマルチユース容器におけるアスコルビン酸の使用準備のできた局所用調製物であって、ここで前記マルチユース容器は、前記貯蔵安定性局所用組成物の単一用量を分与するための手段を含む、局所用調製物。
【請求項５７】
前記貯蔵安定性局所用組成物は、前記容器中での４０℃±２℃において６週間の貯蔵後に、前記アスコルビン酸のうちの１０ｍｏｌ％未満の分解を示す、請求項５６に記載の調製物。
【請求項５８】
前記貯蔵安定性局所用組成物は、前記容器中での２５℃±２℃において６ヶ月間の貯蔵後に、前記アスコルビン酸のうちの１０ｍｏｌ％未満の分解を示す、請求項５６に記載の調製物。
【請求項５９】

前記貯蔵安定性局所用組成物は、前記容器中で密封される、請求項５６～５８のいずれか１項に記載の調製物。
【請求項６０】
前記容器は、パッケージングの中に置かれる、請求項５６～５８のいずれか１項に記載の調製物。
【請求項６１】
貯蔵のためにアスコルビン酸を安定化するためのプロセスであって、前記プロセスは、
ｉ．　尿素、ヒドロキシエチル尿素、およびその組み合わせから選択される１重量％～２０重量％　尿素剤；
ｉｉ．　Ｃ（３－６）ポリオール、エトキシジグリコール、ジメチルエーテル、またはこれらの組み合わせを含む、１０重量％～９４重量％の非水性皮膚適合性溶媒；ならびに
ｉｉｉ．　必要に応じて、１種またはこれより多くのさらなる薬剤；と
ｉｖ．　５重量％～２８重量％　アスコルビン酸；
とを合わせ、それによって、前記アスコルビン酸を溶解して、アスコルビン酸の貯蔵安定性で非水溶性の単相で透明な液体組成物を生成する工程、
を包含するプロセス。
【請求項６２】
前記１種またはこれより多くのさらなる薬剤は、
０．５％～２％　フェルラ酸；および
０．５％～２％　フランスカイガンショウ樹皮抽出物、
を合わせられるか、または含む、請求項６１に記載のプロセス。
【請求項６３】
前記１種またはこれより多くのさらなる薬剤は、
３重量％～１０重量％　アゼライン酸
と合わせられるか、または含む、請求項６１に記載のプロセス。
【請求項６４】
０．５重量％～２重量％のアセチルジンゲロンおよび１．５重量％～５重量％の乳化剤を合わせて、第２の液体組成物を生成する工程；ならびに
前記第２の液体組成物と、前記アスコルビン酸の液体組成物とを合わせて、エマルジョンを生成する工程、
をさらに包含する、請求項６１に記載のプロス。
【請求項６５】
０．５重量％～２重量％の脂質構成要素および１．５重量％～５重量％の乳化剤を合わせて、第２の液体組成物を生成する工程；ならびに
前記第２の液体組成物と、前記アスコルビン酸の液体組成物とを合わせて、エマルジョンを生成する工程、
をさらに包含する、請求項６１に記載のプロス。
【請求項６６】
前記脂質構成要素は、コレステロール、セラミド、遊離脂肪酸、およびこれらの組み合わせから選択される、請求項６５に記載のプロセス。
【請求項６７】
前記１種またはこれより多くのさらなる薬剤は、
０．５重量％～２重量％　ヒドロキシ酸
と合わせられるか、または含む、請求項６１に記載のプロセス。
【請求項６８】
前記ヒドロキシ酸は、グリコール酸、乳酸、マンデル酸、サリチル酸、カプリロイルサリチル酸、サリチロイルフィトスフィンゴシン、グルコノラクトン、ラクトビオン酸、マルトビオン酸、およびこれらの組み合わせから選択される、請求項６７に記載のプロセス。
【請求項６９】
請求項６１～６８のいずれか１項に記載のプロセスによって生成される生成物。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
発明の分野
皮膚加齢の外見を低減することを含め、皮膚美容的状態を処置、防止、または改善するための組成物および方法。
【背景技術】
【０００２】
緒言
アスコルビン酸（一般にはビタミンＣとしても公知）は、強力な抗酸化剤であり、ある範囲の美容的および／または皮膚科学的状態を処置または防止するために、ならびに年代的なおよび／または環境が原因の皮膚加齢の外見（例えば、顔の小じわおよびシワ、皮膚色異常／一様でない色素沈着、ならびに目の下のくま）を低減するために、局所用組成物において広く使用されている。さらに、ビタミンＣは、フリーラジカルの損傷影響を中和するのを助けることができ、皮膚の弾力性を維持するにあたって重要な、コラーゲンの増殖および構築を刺激することにおいて重要な役割を果たす。
【０００３】
チロシナーゼは、酸化によってチロシンからのメラニンおよび他の色素の生成を触媒する銅含有酵素である。アスコルビン酸の抗酸化活性は、メラニン生成の速度を媒介し、そしてそれによって低減（阻害）することが報告されている。ＹＫ Ｃｈｏｉら，Ｉｎｔ Ｊ Ｄｅｒｍａｔｏｌ．Ｖｏｌ．４９，ｐｐ．２１８－２６（２０１０）。
【０００４】
皮膚を明るくする／輝かせるための美容皮膚科学における「至適基準」は、ハイドロキノン（ＨＱ）である。しかし、ＨＱは、軽度の熱傷、刺痛、紅斑（発赤）、皮膚の乾燥を含む副作用を有し得る。ビタミンＣはまた、皮膚の外見（例えば、目の下のくまが挙げられる）を明るくするために使用されるが、より都合の良い安全性プロフィール（すなわち、より少ない副作用）を伴う。例えば、ＬＥ Ｅｓｐｉｎａｌ－Ｐｅｒｅｚら，Ｉｎｔ Ｊ Ｄｅｒｍａｔｏｌ．Ｖｏｌ．４３，ｐｐ．６０４－７（２００４）を参照のこと（４％ ＨＱの使用によって９３％ 改善 対 ５％ ビタミンＣの使用によって６２．５％ 改善；しかしＨＱによって６８．７％ 副作用 対 ビタミンＣによって６．２％）。
【０００５】
科学文献および特許文献は、ビタミンＣ局所用生成物、特に、水を含む製剤を「不安定」として記載する。例えば、米国特許公報２０１４０１４７５２５、段落［０００３］（「Ｌ－アスコルビン酸の形態にあるビタミンＣは、身体によって最も効果的に利用されると報告されるアスコルビン酸の化学的形態であるが、アスコルビン酸を含む水ベースの製剤は、典型的には不安定である。アスコルビン酸は水に容易に溶解性であるが、水性媒体中では急激な酸化が起こる。製剤から水を排除することによって、この問題が解決される」））を参照のこと。
【０００６】
より安定な局所用ビタミンＣ製剤を求める研究開発活動は、エステル化誘導体（例えば、リン酸アスコルビルマグネシウム（「ＭＡＰ」）およびアスコルビル－６－パルミテート）を作る、無水キャリアシステムを使用する、抗酸化剤または他の成分をビタミンＣ製剤に添加する、およびビタミンＣ製剤を低ｐＨへと緩衝化することに焦点が当てられてきた。代表的な先行技術のアプローチ、およびそれらの欠点は、以下で考察される。
【０００７】
米国特許第７，１７９，８４１号（発明者：ＺｉｅｌｉｎｋｓｉおよびＰｉｎｎｅｌｌ）は、重量／重量ベースで：（ｉ）５％～４０％ Ｌ－アスコルビン酸、（ｉｉ）ｐ－クマル酸、フェルラ酸、コーヒー酸、シナピン酸、前述の組み合わせおよび異性体から選択される０．２％～５．０％のケイ皮酸誘導体；ならびに（ｉｉｉ）グリコールエーテルおよ

びアルカンジオールから構成される１０％～６０％の溶媒；ならびに（ｉｖ）水を含む、約３．５以下のｐＨを有する単相溶液組成物を教示する。上記ケイ皮酸誘導体が０．５％より多い量で存在する場合、上記組成物は、１．５％～５．０％の量で界面活性剤を含む。

【０００８】

米国特許第５，１４０，０４３号（発明者：ＤａｒｒおよびＰｉｎｎｅｌｌ）は、約３．５未満のｐＨにおいて約１％（ｗｔ／ｖｏｌ）を上回る濃度のＬ－アスコルビン酸を含む安定な局所用水性組成物を開示する。

【０００９】

ビタミンＣ製剤の有効性は、濃度に概ね依存する。例えば、１０％　ＭＡＰを含むクリーム剤は、皮膚の外見を効果的に輝かせる／明るくすることが報告される。Ｋ　Ｋａｍｅｙａｍａら．　Ｊ　Ａｍ．　Ａｃａｄ．　Ｄｅｒｍａｔｏｌ．　Ｖｏｌ．　３４，　ｐｐ．　２９－３３　（１９９６）を参照のこと。しかし、多くの皮膚ケア製品は、ビタミンＣまたは誘導体を１％未満の濃度で含む。Ｒ．　Ｓａｒｋａｒら．　Ｊ　Ｃｕｔａｎ　Ａｅｓｔｈｅｔ．　Ｓｕｒｇ．　Ｖｏｌ．　６，　Ｎｏ．　１，　ｐｐ．　４－１１　（２０１３）。

【００１０】

先行技術は、より高濃度のビタミンＣを含む製剤およびこのような製剤を生成する方法の必要性を認識する。この必要性を満たすための先行技術のアプローチは、以下の特許文書の中で記載される。

【００１１】

米国特許第４，９８３，３８２号は、（ｉ）重量で約１％～約１０％の範囲に及ぶ量のアスコルビン酸、（ｉｉ）重量で組成物の最大１２重量％までの範囲に及ぶ量の水（第１の共溶媒として）、および（ｉｉｉ）エタノール、Ｎ－プロピノール、イソプロピルアルコール、メタノール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ヘキシレングリコール、グリセリン、ソルビトール（ポリオール）、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、およびこれらの混合物から選択される、水と混和性の有機溶媒（第２の共溶媒）から構成される．安定な美容組成物を開示する。上記第２の共溶媒は、最大で組成物の総重量の約９０％を超えない量において存在する；ここで上記組成物の総重量の少なくとも約４０％は、エタノールである。

【００１２】

米国特許第５，１４０，０４３号は、約１％（ｗ／ｖ）を上回る濃度のＬ－アスコルビン酸を有する局所用水性組成物に関し、８２％のプロトン化した非荷電形態にあるアスコルビン酸を維持するために、上記組成物は、３．５未満のｐＨを維持しなければならないことを教示する。

【００１３】

米国特許第５，３０８，６２１号は、（ｉ）組成物の４０．０００１重量％～７０重量％の濃度において、約２５ミクロン未満の粒度を有する粒状ビタミンＣ、および（ｉｉ）多量のビタミンＣを懸濁するために十分な濃度の不活性ジメチコン局所用セラム（上記組成物の３０重量％～５９．９９９９重量％）から構成される局所用組成物を開示する。

【００１４】

米国特許第６，０２０，３６７号は、小胞中に被包されたアスコルビン酸の安定な過飽和溶液を形成する方法であって、上記方法は、（ｉ）ポリオール小胞を、７５℃を上回る高温へと加熱する工程、および（ｉｉ）アスコルビン酸および上記ポリオール小胞の合わせた重量に基づいて、約０．１５重量％～約２５重量％の濃度において、アスコルビン酸を上記ポリオール小胞中に溶解する工程、を包含する方法を開示する。アスコルビン酸溶液の得られる過飽和溶液は、沈殿したアスコルビン酸がなく；小胞内部に捕捉される。

【００１５】

米国特許第６，１４６，６６４号（Ｓｈａｋｌｅｅ　Ｃｏｒｐ．に譲渡）は、非水性シリコーンキャリア中に実質的に不溶性である粒状アスコルビン酸から構成される局所用組成物を開示する。上記粒状アスコルビン酸は、約２０ミクロン未満の粒度を有し、０．１～

４０重量％の濃度で存在する。上記組成物は、重量で１０％未満の水から構成される。
【００１６】
米国特許第６，３６１，７８３号（Ｒｅｖｌｏｎ　Ｃｏｒｐ．に譲渡）は、（ｉ）ポリオール（具体的には、グリセリンが挙げられる）を７０℃～１７０℃の温度に加熱し、アスコルビン酸を上記加熱したポリオール中に溶解する工程、（ｉｉ）急速冷却し、次いで、上記工程（ｉ）の混合物を、同じ温度範囲へと再加熱する工程、および（ｉｉｉ）ＰＥＧ－１からＰＥＧ－１０までの範囲に及ぶポリエチレングリコールを上記混合物に添加し、上記混合物を急速冷却する工程、によって美容組成物を作製するための方法を開示する。
【００１７】
米国特許公開２００７／０１７２４３６（発明者：Ｊ．　Ｚｈａｎｇ）は、（ｉ）アスコルビン酸；（ｉｉ）可溶化増強剤（尿素、より詳細には、モノ置換されたアルキル、ヒドロキシアルキル尿素として定義される）；および（ｉｉｉ）油性皮膚保護薬から構成される、アルコール溶媒中の非水性アスコルビン酸組成物を調製するための方法を開示する。上記可溶化増強剤は広く、上記可溶化増強剤の存在下で上記非水性組成物中に溶解したアスコルビン酸の量が、上記可溶化増強剤の非存在下で上記溶媒中に可溶性であるアスコルビン酸の量より大きいような濃度で存在すると教示される。
【００１８】
先に出願された出願において、米国特許出願付与前広報２００７／００７７２６１（Ｚｈａｎｇ）は、尿素、尿素誘導体、およびこれらの混合物を「可溶化増強剤」として使用して、少なくとも２個の炭素原子を有する非水性アルコール溶媒中のアスコルビン酸の溶解性を増強するための方法を開示する。開示される方法は、上記可溶化増強剤および上記アスコルビン酸を含む非水性アルコール溶媒を、約４０～約１２０℃の温度へと、上記可溶化増強剤および上記アスコルビン酸が上記非水性アルコール溶媒中に溶解することを可能にするために十分な時間にわたって加熱／混合する工程を包含する。上記混合物が室温へと冷却される場合、より多くのアスコルビン酸が、上記可溶化増強剤の非存在下より上記非水性アルコール溶媒中で可溶性である。上記非水性アルコール溶媒は、グリセリン、プロピレングリコール、１，２－ブタンジオール、１，３－ブタンジオール、１，２－ペンタンジオール、１，５－ペンタンジオール、１，２－ヘキサンジオール、１，６－ヘキサンジオール、ジグリセリン、ジプロピレングリコール、１，２，３－ヘキサントリオール、１，２，６－ヘキサントリオール、およびこれらの混合物からなる群より選択されるポリオールから構成されることが教示される。
【００１９】
Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ　ｏｆ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　ａｎｄ　Ｂｉｏｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ，　Ｙｏｎｓｅｉ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，　Ｓｅｏｕｌ，　Ｒｅｐｕｂｌｉｃ　ｏｆ　Ｋｏｒｅａの研究者らは、化粧品用エマルジョン中のＬ－アスコルビン酸の酸化を低減するためのキャリアベースのアプローチを調べた。エマルジョン安定性（すなわち、油相および水相に分離しない）ならびにＬ－アスコルビン酸のｐＨ、色、および濃度における変化の影響を、４タイプのエマルジョンにおいて試験した：油中水型（Ｗ／Ｏ）、油中プロピレングリコール型（ＰＧ／Ｏ）、油中ブチレングリコール型（Ｂ／Ｏ）、および油中グリセリン型（Ｇ／Ｏ）のエマルジョン。分散相としてグリセリンを使用する上記Ｇ／Ｏエマルジョンは、初期ＬＡＡ含有量の最高の割合を、時間を経ても維持し、ＰＧ／Ｏ、Ｂ／Ｏ、およびＷ／Ｏエマルジョンが続いた。Ｓｅｈｕｉ　Ｋｉｍ，Ｔａｉ　Ｇｙｕ　Ｌｅｅ「Ｓｔａｂｉｌｉｚａｔｉｏｎ　ｏｆ　Ｌ－ａｓｃｏｒｂｉｃ　ａｃｉｄ　ｉｎ　ｃｏｓｍｅｔｉｃ　ｅｍｕｌｓｉｏｎｓ」Ｊ　Ｉｎｄ．　Ｃｈｅｍ．　Ｅｎｇ．　Ｖｏｌ．　５７，　ｐｐ．　１９３－１９８　（２０１８）。
【００２０】
局所用組成物において、尿素（および置換された尿素）の使用は、それ自体および他の活性成分の両方に関して、水分保持のため（保水剤（ｈｕｍｅｃｔａｎｔ）として）、角質溶解（ｋｅｒａｔｏｌｙｔｉｃ）活性のため、および浸透増強のためを含めて、周知である。約１０％より低い濃度において、尿素は、保湿剤（ｍｏｉｓｔｕｒｉｚｅｒ）として

作用する。約１０％から４０％までのより高い濃度では、尿素は、魚鱗癬および乾癬を含む、乾燥肌／肌荒れの状態を処置するために使用され得る。
水性局所用組成物中に有効濃度で尿素を含めることが、製剤化に難題を課すことはまた、当該分野で公知である。尿素は、一定の加水分解を受け、不快な臭いを有するのみならず、ｐＨを増大させる傾向もある化合物であるアンモニアおよび他のアミンを生じる。例えば、米国付与前公開２００４／００３３９６３を参照のこと（室温において１１ヶ月後に、２０％ 尿素溶液は、７．４から８．８へのｐＨ増大を有する）。さらに、水性組成物中での尿素の加水分解は、相分離を含む、生成物の退色または他の崩壊を引き起こし得る。例えば、米国付与前公開２００８／０１７５９１９を参照のこと。
分解および付随する生物学的活性の減少がない、高濃度のビタミンＣおよび有効量の尿素を含みかつ維持する油性でない／油が多くない局所用製剤の必要性がこれまでにあり、未だにある。これらの必要性は、本開示の高効力ビタミンＣ濃度によって満たされる。
【先行技術文献】
【特許文献】
【００２１】
【特許文献１】米国特許出願公開第２０１４／０１４７５２５号明細書
【特許文献２】米国特許第７，１７９，８４１号明細書
【非特許文献】
【００２２】
【非特許文献１】ＹＫ Ｃｈｏｉら，Ｉｎｔ Ｊ Ｄｅｒｍａｔｏｌ．Ｖｏｌ．４９，ｐｐ．２１８－２６（２０１０）
【非特許文献２】ＬＥ Ｅｓｐｉｎａｌ－Ｐｅｒｅｚら，Ｉｎｔ Ｊ Ｄｅｒｍａｔｏｌ．Ｖｏｌ．４３，ｐｐ．６０４－７（２００４）
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【００２３】
要旨
尿素剤および非水性皮膚適合性溶媒の組み合わせの中に溶解されたＬ－アスコルビン酸の局所用製剤が、提供される。上記製剤は、上記組成物中のＬ－アスコルビン酸の顕著な分解なしに、長期間にわたって貯蔵安定性であり、所望の物理的特性を有する。上記局所用製剤は、高濃度の１０～２８重量％のＬ－アスコルビン酸を含み得る。本開示の局所用組成物は、種々の美容的および／または皮膚科学的状態を処置または防止することにおける、ならびに年代的なおよび／または環境が原因の皮膚加齢の外見を低減するための使用が見出される。
【発明を実施するための形態】
【００２４】
詳細な説明
本開示は、尿素剤および非水性皮膚適合性溶媒の組み合わせの中に溶解されたＬ－アスコルビン酸の局所用製剤を提供する。上記製剤は、上記組成物中のＬ－アスコルビン酸の望ましくない退色または顕著な分解なしに、長期間にわたって貯蔵安定性である。本開示は、皮膚適合性および望ましい物理的特性を提供するように開発および最適化された特定の局所用製剤を提供する。
【００２５】
本開示の局所用組成物は、種々の美容的および／または皮膚科学的状態を処置または防止することにおける、ならびに年代的なおよび／または環境が原因の皮膚加齢の外見（例えば、顔の小じわおよびシワ、皮膚色異常または一様でない色素沈着、ならびに目の下のくま）を低減するための使用が見出される。本開示の組成物の局所適用によって改善され得る皮膚美容的状態の非限定的な例としては、角化症、肝斑、黒子、肝斑、炎症性皮膚疾患（湿疹、ざ瘡、乾癬が挙げられる）、および乾皮症（乾燥肌または掻痒症としても当該分野で公知）が挙げられる。

【００２６】
いくつかの実施形態において、本開示の製剤は、以下の成分：（ｉｉｉ）非水性皮膚適合性溶媒中に溶解された（ｉ）５～２８重量％　アスコルビン酸；および（ｉｉ）尿素剤を含む。
【００２７】
アスコルビン酸
本開示は、一緒に特定の量のアスコルビン酸の溶解を提供し得かつアスコルビン酸が変質に対して実質的に安定である皮膚適合性液体組成物を生成する、非水性皮膚適合性溶媒中の特定の量の尿素剤の組み合わせを含む製剤を提供する。いくつかの実施形態において、上記組成物中に安定して溶解されるアスコルビン酸の量は、開示によって提供される成分の特定の組み合わせなしの別の方法で考えられるより大きい。
【００２８】
用語「アスコルビン酸」、「Ｌ－アスコルビン酸」および「ビタミンＣ」は、本明細書で交換可能に使用され、ＣＡＳ登録番号：５０－８１－７の天然に存在するビタミンをいう。アスコルビン酸の任意の都合の良い形態が、本発明の製剤において利用され得る。いくつかの実施形態において、本開示の高効力ビタミンＣ濃縮物において使用されるアスコルビン酸は、粉末である。
【００２９】
ある種の実施形態において、本発明の組成物を調製するにあたって使用されるアスコルビン酸材料は、顆粒状の粒子から構成される。このような粒状粉末は、例えば、Ｈａｇｍａｎゲージによって測定される場合、約２５ミクロン未満（例えば、約２０ミクロン未満、およびより好ましくは約１２．５ミクロン未満）の粒度（例えば、平均粒度）を有する。いくつかの実施形態において、本発明の組成物を調製するにあたって使用されるアスコルビン酸粉末は全て、Ｎｏ．１００　Ｕ．Ｓ．　Ｓｔａｎｄａｒｄ　Ｓｉｅｖｅ（米国薬局方によって使用される標準試験手順）を通過できる。いくつかの実施形態において、本発明の組成物を調製するにあたって使用されるアスコルビン酸粉末のうちの８０％またはこれより多く（例えば、９０％もしくはこれより多く、または１００％）は、Ｎｏ．３２５　Ｕ．Ｓ．　Ｓｔａｎｄａｒｄ　Ｓｉｅｖｅを通過できる。例えば、上記基準を満たす１つの粉末は、ＤＳＭ　Ｎｕｔｒｉｔｉｏｎａｌ　Ｐｒｏｄｕｃｔｓ　ＬＬＣ，　Ｐａｒｓｉｐｐａｎｙ，　ＮＪのＡｓｃｏｒｂｉｃ　Ａｃｉｄ　Ｕｌｔｒａ－Ｆｉｎｅ　Ｐｏｗｄｅｒである。以前は、この製品は、Ｒｏｃｈｅ　Ｖｉｔａｍｉｎｓ　ａｎｄ　Ｆｉｎｅ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓから製品コード番号６０４５６５３として入手可能であった。
【００３０】
いくつかの実施形態において、本発明の組成物におけるアスコルビン酸の量は、少なくとも約５重量％（例えば、少なくとも約１０重量％、少なくとも約１２重量％、少なくとも約１５重量％、少なくとも約２０重量％、または少なくとも約２５重量％）である。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、非水性溶媒溶液中で、約２８重量％またはこれより少ないアスコルビン酸を含む（例えば、約２５重量％またはこれより少ない）。ある種の実施形態において、上記非水性溶媒は、１，３－プロパンジオールである。特定の実施形態において、本発明の組成物におけるアスコルビン酸の量は、約１０重量％～約２０重量％の間、または約１２重量％～約２８重量％の間（例えば、約１５重量％～約２８重量％の間、または約２０重量％～約２８重量％の間）である。いくつかの実施形態において、本発明の組成物におけるアスコルビン酸の量は、約５重量％、約１０重量％、約１５重量％、約２０重量％、または約２５重量％である。
【００３１】
特定の実施形態において、本発明の組成物におけるアスコルビン酸の量は、約１０重量％～約２０重量％の間（例えば、約１０％、約１５％、または約２０％）であり、ここで尿素剤に対するアスコルビン酸の比（％　重量比）は、１．８～２．２（例えば、２の比（すなわち、２：１）である。
【００３２】

特定の実施形態において、本発明の組成物におけるアスコルビン酸の量は、約２５重量％～約２８重量％の間（例えば、約２５％、約２６％、約２７％または約２８％）であり、ここで尿素剤に対するアスコルビン酸の比（％　重量比）は、１．０～１．３（例えば、１．２５の比（すなわち、１．２５：１）または１．０の比（すなわち、１：１））である。

【００３３】

一般に、組成物におけるアスコルビン酸の量は、非水性溶媒に基づく液相に対して計算される。表３の製剤１、３、４、６および７を参照のこと。しかし、全体としての上記エマルジョン組成物に対するアスコルビン酸および他の成分の量は、当業者によって容易に計算され得る。表３の製剤２および５は、示される重量％値が、エマルジョン組成物全体に対するものである例示的なエマルジョン組成物を示す。いくつかの場合、特定の量のアスコルビン酸を有するこれらの濃縮溶液が、非混和性の成分（例えば、油構成要素）および乳化剤と合わされて、エマルジョン組成物を生成し得ることは理解される（例えば、以下に記載されるとおり）。

【００３４】

尿素剤

本開示の製剤は、非水性皮膚適合性溶媒中のアスコルビン酸の溶解性を増強し、安定な溶液を提供するために十分な量で尿素剤を含む。本発明者は、特定の量の尿素剤が、種々の所望の濃度レベルにおいてアスコルビン酸の安定な溶液を提供するために、非水性溶媒に添加され得ることを発見した。尿素剤のこれらの量は、特定の非水性溶媒中で安定に溶解され得るアスコルビン酸の最大量、および安定なアスコルビン酸溶液を提供するために含まれるべき尿素剤の最小量に関する観察に基づいて選択される。

【００３５】

目的の尿素剤としては、尿素および置換された尿素（例えば、アルキル置換された尿素、より詳細には、モノ置換されたまたはジ置換されたアルキル尿素（例えば、ヒドロキシアルキル尿素））が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、上記尿素剤は、ヒドロキシアルキル尿素（例えば、ヒドロキシエチル尿素）である。本発明の製剤において使用される尿素剤成分は、尿素および／または置換された尿素の組み合わせであり得る。例えば、上記尿素剤は、尿素およびヒドロキシエチル尿素の組み合わせであり得る。ある種の実施形態において、上記尿素剤は、尿素である。ある種の実施形態において、上記尿素剤は、ヒドロキシエチル尿素である。

【００３６】

いくつかの実施形態において、本開示の高効力ビタミンＣ組成物における尿素の量は、Ｌ－アスコルビン酸（「ＡＡ」）の濃度の関数として定義される。加水なしの非水性溶媒中のアスコルビン酸の最大溶解度（Ｚ％）を超えるＡＡ濃度に関しては、第１の工程として、濃縮溶液中の所望の量のＡＡからＺを差し引く。第２の工程として、上記第１の工程からの差に１．２５を乗算する。非水性溶媒ベースの組成物中に含まれる尿素剤の最小量（％重量）は、以下の式によって計算され得る：　｛ＡＡの濃度－Ｚ｝×１．２５。

【００３７】

溶媒としての１，３－プロパンジオールに基づく組成物に関しては、加水なしの１，３－プロパンジオール中のアスコルビン酸（ＡＡ）の最大溶解度は、１２重量％であると観察された。よって、１２％を超えるＡＡ濃度に関しては、第１の工程として、濃縮物中のＡＡの所望の量から１２を差し引く。第２の工程として、上記第１の工程からの差に１．２５を乗算する。１，３－プロパンジオールベースの組成物中に含まれる尿素剤の最小量（％重量）は、以下の式によって計算され得る：　｛ＡＡの濃度－１２｝×１．２５。表１を参照のこと。

【表１】

表1：１，３－プロパンジオール組成物中の最小の尿素剤
{AAの濃度－12}×1．25

アスコルビン酸（%重量）	最小の尿素剤（%重量）
13	1.25
14	2.5
15	3.75
16	5
17	6.25
18	7.5
19	8.75
20	10
21	11.25
22	12.5
23	13.75
24	15
25	16.25
26	17.5
27	18.75
28	20

【００３８】
例えば、１５重量％　アスコルビン酸を含む組成物に関しては、少なくとも約４％　尿素が、１，３－プロパンジオール溶媒中に含まれる。２０重量％　アスコルビン酸を含む組成物に関しては、少なくとも約１０％　尿素が、１，３－プロパンジオール溶媒中に含まれる。２５重量％　アスコルビン酸を含む組成物に関しては、少なくとも約１６％　尿素が、１，３－プロパンジオール溶媒中に含まれる。いくつかの実施形態において、尿素剤のさらなる量が、所望の物理的特性を提供するために、さらなる任意選択の少量の成分と組み合わせて、２０重量％の最大量まで含まれ得る。
【００３９】
いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、約１３～１９重量％　アスコルビン酸、約２～約９重量％　尿素剤および１，３－プロパンジオールを含む。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、約１５重量％　アスコルビン酸、約２～約９重量％　尿素剤（例えば、約４％、約５％、約６％、約７％または約８％）および１，３－プロパンジオールを含む。ある種の実施形態において、本発明の組成物は、約１５重量％　アスコルビン酸、約８重量％　尿素剤および１，３－プロパンジオールを含む。
【００４０】
いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、約２０～２４重量％　アスコルビン酸、約１０～約１５重量％　尿素剤および１，３－プロパンジオールを含む。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、約２０重量％　アスコルビン酸、約１０～約１５重量％　尿素剤（例えば、約１０％、約１１％、約１２％、約１３％、約１４％または約１５％）および１，３－プロパンジオールを含む。ある種の実施形態において、本発明の組

成物は、約２０重量％　アスコルビン酸、約１０重量％　尿素剤および１，３－プロパンジオールを含む。

【００４１】

いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、約２５～２８重量％　アスコルビン酸、約１６～約２０重量％　尿素剤および１，３－プロパンジオールを含む。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、約２５重量％　アスコルビン酸、約１６～約２０重量％　尿素剤（例えば、約１６％、約１７％、約１８％、約１９％、または約２０％）および１，３－プロパンジオールを含む。ある種の実施形態において、本発明の組成物は、約２５重量％　アスコルビン酸、約２０重量％　尿素剤および１，３－プロパンジオールを含む。

【００４２】

皮膚適合性溶媒

尿素剤（例えば、本明細書で記載されるとおり）に加えて、本開示の高効力ビタミンＣ製剤は、必須成分として、少なくとも１種の非水性皮膚適合性溶媒を含む。皮膚適合性溶媒は、皮膚に局所適用される場合に、刺激も感作も引き起こさない溶媒である。目的の非水性皮膚適合性溶媒としては、ポリオール、Ｃ（１－６）アルカンジオール、グリコールエーテル、ジメチルエーテル、およびこれらの組み合わせが挙げられる。

【００４３】

いくつかの実施形態において、上記溶媒は、皮膚適合性ポリオールである。ポリオールは、２個またはこれより多くのヒドロキシ基を有する有機アルコール溶媒である。いくつかの実施形態において、上記ポリオール溶媒は、Ｃ（３－６）ポリオールである。いくつかの実施形態において、上記ポリオール溶媒は、ポリエーテルポリオールである。いくつかの実施形態において、上記ポリオール溶媒は、ポリエステルポリオールである。目的の皮膚適合性ポリオールとしては、グリセロール（１，２，３－プロパントリオール）；ジグリセロール；プロピレングリコール（１，２－プロパンジオール）；ジプロピレングリコール；１，３－プロパンジオール；ブチレングリコール（１，３－ブタンジオール）；１，２－ブタンジオール；ペンチレングリコール（１，２－ペンタンジオール）；１，５－ペンタンジオール；１，２－ヘキサンジオール；１，６－ヘキサンジオール；１，２，３－ヘキサントリオール、１，２，６－ヘキサントリオール；エトキシジグリコール；およびジメチルイソソルビドが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、上記溶媒は、グリコールエーテル、ジメチルエーテル、またはこれらの組み合わせである。好ましい皮膚適合性溶媒は、ＤｕＰｏｎｔ　Ｔａｔｅ　＆　Ｌｙｌｅ　Ｂｉｏ　Ｐｒｏｄｕｃｔｓ　ＬＬＣから商品名ＺＥＭＥＡ（登録商標）の下で市販される１，３－プロパンジオールである。いくつかの実施形態において、上記溶媒は、１，３－プロパンジオールおよび１，２－ヘキサンジオールの混合物である。

【００４４】

さらなる構成要素

製剤は、１種またはこれよりおおより多くの（任意選択の）さらなる成分を含み得る。美容的／審美的利点を提供する当業者に公知の任意の都合の良い成分は、本発明の製剤において利用され得る。このような美容的／審美的利点としては、小じわ／シワの外見を低減する、皮膚バリア機能を改善する（経表皮水分損失の速度／程度を低減することによって）、皮膚の感触をより滑らかに／より柔軟に／より軟らかくする、さらに一様な皮膚の色合い（皮膚色異常を低減する）および／または「色つや」／輝き（当該分野において「輝き」としても記載される）の外見を作り出す、が挙げられるが、これらに限定されない。

【００４５】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、１種またはこれより多くの任意選択のさらなる構成要素（例えば、本明細書で記載されるとおり）をさらに含む。いくつかの実施形態において、上記１種またはこれより多くの任意選択のさらなる構成要素は、トコフェロール、トコトリエノール（例えば、α、β、δおよびγ　トコフェロールまたはα、β、δおよびγ　トコトリエノール）、フェルラ酸、アゼライン酸、ヒドロキシ酸（例えば、

サリチル酸）、パンテノール、フランスカイガンショウ樹皮抽出物、乳化剤、ヒアルロン酸複合体、マデカソサイド、アセチルジンゲロン、バクチオール、およびマロン酸ビス－エチルヘキシルヒドロキシジメトキシベンジルから選択される。

【００４６】

各任意選択のさらなる構成要素（例えば、本明細書で記載されるとおり）は、上記組成物の１０重量％またはそれ未満の量において存在し得る（例えば、９％またはこれ未満、８％またはこれ未満、７％またはこれ未満、６％またはこれ未満、５％またはこれ未満、４％またはこれ未満、３％またはこれ未満、２％またはこれ未満、１重量％またはそれ未満）。いくつかの実施形態において、上記組成物中の１種またはこれより多くの任意選択のさらなる構成要素（例えば、本明細書で記載されるとおり）の総量は、１０重量％またはそれ未満（例えば、９％またはこれ未満、８％またはこれ未満、７％またはこれ未満、６％またはこれ未満、５％またはこれ未満、４％またはこれ未満、３％またはこれ未満、２％またはこれ未満、１重量％またはそれ未満）である。

【００４７】

いくつかの実施形態において、上記組成物は、合計で１０重量％またはそれ未満の、抗酸化剤、皮膚を明るくする薬剤、および保湿薬剤から選択される１種またはこれより多くの任意選択のさらなる構成要素をさらに含む。

【００４８】

トコフェロールまたはトコトリエノール薬剤

いくつかの実施形態において、上記組成物は、トコフェロールまたはトコトリエノール薬剤である任意選択のさらなる構成要素をさらに含む。いくつかの実施形態において、上記トコフェロールまたはトコトリエノール薬剤は、α、β、δおよびγ　トコフェロールならびにα、β、δおよびγ　トコトリエノール、ならびにこれらの組み合わせから選択されるビタミンＥの形態である。いくつかの実施形態において、上記トコフェロールまたはトコトリエノールは、α－トコフェロールである。

【００４９】

いくつかの実施形態において、上記トコフェロールまたはトコトリエノール薬剤は、２重量％またはそれ未満（例えば、１．５％もしくはこれ未満、１％またはこれ未満、または０．５重量％もしくはこれ未満）の量において上記組成物に存在する。

【００５０】

本明細書で記載される製剤のうちのいずれか１つのいくつかの実施形態において、上記製剤は、トコフェロールまたはトコトリエノール薬剤、例えば、ビタミンＥ活性を有するその前駆体を排除する。本明細書で記載される製剤のうちのいずれか１つのある種の実施形態において、上記製剤は、ビタミンＥアセテートを排除する。

【００５１】

抗酸化剤

ある種の実施形態において、上記製剤は、二次的な抗酸化剤を含む（すなわち、ビタミンＣまたは任意選択の追加のトコフェロールまたはトコトリエノール薬剤に加えて）。

【００５２】

好ましい二次的な抗酸化剤としては、ケイ皮酸誘導体（例えば、フェルラ酸、コーヒー酸、またはクマル酸）、テルペノイド抗酸化剤、および安息香酸誘導体（例えば、ｐ－ヒドロキシ安息香酸、没食子酸、またはプロトカテク酸）が挙げられる。フランスカイガンショウ樹皮／芽抽出物（商品名Ｐｙｃｎｏｇｅｎｏｌ（登録商標）の下でＤＫＳＨ　Ｎｏｒｔｈ　Ａｍｅｒｉｃａ，　Ｉｎｃ．から、または商品名Ｐａｎｔｒｏｆｉｎａ（登録商標）　Ｓｋｉｎ３６０の下でＲｅｓ　Ｐｈａｒｍａ　Ｉｎｄｕｓｔｒｉａｌｅから市販される）は、これらのケイ皮酸誘導体および安息香酸誘導体を含むので、好ましい二次的な抗酸化剤である。

【００５３】

いくつかの実施形態において、上記二次的な抗酸化剤は、ジンゲロンまたはアセチルジンゲロンである。いくつかの実施形態において、上記二次的な抗酸化剤は、バクチオール（

１０３０９－３７－２）、天然のテルペノイド抗酸化剤である。いくつかの実施形態において、上記二次的な抗酸化剤は、マロン酸ビス－エチルヘキシルヒドロキシジメトキシベンジル（ＨＤＢＭ）である。

【００５４】

上記二次的な抗酸化剤は、含まれる場合、好ましくは、上記組成物の０．１～３％、より好ましくは０．１～２重量％の範囲の量（例えば、０．１～１重量％、０．１～０．５重量％、例えば、約０．２％、約０．３％、約０．４％または約０．５重量％）において存在する。いくつかの実施形態において、上記二次的な抗酸化剤は、アセチルジンゲロンである。

【００５５】

皮膚を明るくする薬剤

ある種の実施形態において、上記製剤は、二次的な皮膚を明るくする薬剤（例えば、本明細書で定義されるとおり）（すなわち、ビタミンＣに加えて）を含む。本開示の組成物の中に含まれ得る皮膚を明るくする薬剤としては、ハイドロキノンおよびその誘導体（例えば、そのモノメチルおよびモノベンジルエーテルを含む）；カンゾウ根（Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ　ｇｌａｂｒａ）抽出物；アゼライン酸；コウジ酸；アルブチン；レチノイド（ａｌｌ－ｔｒａｎｓ－レチノイン酸、アダパレンおよびタザロテンを含む）；αヒドロキシ酸、特にクエン酸、乳酸、およびグリコール酸；エラグ酸；グルコン酸；ゲンチジン酸（２，５－ジヒドロ安息香酸）；４－ヒドロキシ安息香酸；上述の酸の塩およびエステル（乳酸アンモニウムおよび乳酸ナトリウム；Ｎ－アセチルグルコサミン；アロエシン、アロエベラから単離されたヒドロキシメチルクロモン；ビタミンＢ３化合物またはその誘導体　－　ナイアシン、ニコチン酸、ナイアシンアミド）が挙げられるが、これらに限定されない。３－Ｏ－没食子酸エピガロカテキン（ＥＧＣＧ）、および茶（特に緑茶）抽出物の他のカテキン要素；イソフラボンを含むダイズ油（Ｇｌｙｃｉｎｅ　ｓｏｊａ）の抽出物；ヒドロキシスチルベン；ブチルヒドロキシアニソール；ならびにブチルヒドロキシトルエンはまた、皮膚を明るくする薬剤として利用され得る。いくつかの実施形態において、さらなる皮膚を明るくする薬剤は、アゼライン酸またはアルブチンである。

【００５６】

上記皮膚を明るくする薬剤は、含まれる場合、好ましくは、上記組成物の０．１～１０％、より好ましくは０．２～５重量％の範囲の量（例えば、０．２～４重量％、０．２～３重量％、または０．２～２重量％）において存在する。ある種の実施形態において、上記二次的な皮膚を明るくする薬剤は、溶解性であり、本発明の高ビタミンＣ（＞１５％）濃縮物に直接添加され得る。上記二次的な皮膚を明るくする薬剤はまた、当業者に公知の技術を使用して被包され得る。

【００５７】

ヒドロキシ酸

いくつかの実施形態において、製剤は、ヒドロキシ酸、例えば、カルボン酸およびヒドロキシ基を含む低分子化合物を含む。上記酸は、アルキルカルボン酸または安息香酸であり得る。上記ヒドロキシ基は、フェノールまたはアルキルアルコールであり得る。ある種の実施形態において、上記ヒドロキシ酸は、α－ヒドロキシカルボン酸である。ある種の実施形態において、上記ヒドロキシ酸は、２～１２個の炭素原子（例えば、２～６個または２～４個の炭素）を含む。目的のヒドロキシ酸としては、グリコール酸、乳酸、マンデル酸、サリチル酸、カプリロイルサリチル酸、サリチロイルフィトスフィンゴシン、グルコノラクトン、ラクトビオン酸、マルトビオン酸、およびこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【００５８】

抗炎症剤

いくつかの実施形態において、製剤は、さらなる成分として抗炎症剤を含む。いくつかの実施形態において、上記抗炎症剤は、マデカソサイドまたはマデカシン酸である。上記抗炎症剤は、含まれる場合、好ましくは、上記組成物の０．１～２重量％、より好ましくは

０．１～１重量％の範囲の量（例えば、０．１～０．５重量％、または０．１～０．２重量％）において存在する。いくつかの実施形態において、マデカソサイドは、０．１～０．５重量％の範囲の量（例えば、約０．１重量％または約０．２重量％）において含まれる。

【００５９】

例示的局所用製剤

いくつかの実施形態において、上記局所用組成物は、ポリオール、Ｃ（１－６）アルカンジオール、グリコールエーテル、ジメチルエーテル、またはこれらの組み合わせから選択される非水性皮膚適合性溶媒中に溶解された、ａ）　５重量％～２８重量％　アスコルビン酸；およびｂ）５重量％～２０重量％の尿素剤を含み、ここで尿素剤に対するアスコルビン酸の比は、約１．０～約３．５の間である。一般に、上記アスコルビン酸は、溶媒単独中でのその最大濃度（Ｘ）を上回る濃度（ＡＡ）において溶解され、上記尿素は、少なくとも約（ＡＡ－Ｘ）×１．２５である濃度で溶解される。いくつかの実施形態において、上記尿素は、約（ＡＡ－Ｘ）×１．２５である濃度で溶解される。いくつかの実施形態において、上記尿素は、（ＡＡ－Ｘ）×１．２５±１重量％（例えば、（ＡＡ－Ｘ）×１．２５±０．５重量％）である濃度で溶解される。

【００６０】

いくつかの実施形態において、上記組成物中の尿素剤に対するアスコルビン酸の比は、１．８～２．２である。いくつかの実施形態において、上記局所用組成物は、約１５重量％アスコルビン酸；約８重量％　尿素剤；１，３－プロパンジオールおよび／または１，２－ヘキサンジオールを含む溶媒；ならびに１種またはこれより多くの任意選択のさらなる構成要素を含む。ある種の実施形態において、上記１種またはこれより多くの任意選択のさらなる構成要素は、アセチルジンゲロンを含む。ある種の実施形態において、上記１種またはこれより多くの任意選択のさらなる構成要素は、トコフェロールまたはトコトリエノール（例えば、本明細書で記載されるとおり）である。

【００６１】

いくつかの実施形態において、上記組成物中の尿素剤に対するアスコルビン酸の比は、１．８～２．２である。いくつかの実施形態において、上記局所用組成物は、約２０重量％アスコルビン酸；約１０重量％　尿素剤；１，３－プロパンジオールである溶媒；および１種またはこれより多くの任意選択のさらなる構成要素を含む。ある種の実施形態において、上記１種またはこれより多くの任意選択のさらなる構成要素は、フェルラ酸を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、２重量％もしくはそれ未満のフェルラ酸（例えば、１．５％もしくはこれ未満、１．０％もしくはこれ未満（例えば、約１重量％）、または０．５％もしくはこれ未満（例えば、約０．５重量％）のフェルラ酸）を含む。

【００６２】

いくつかの実施形態において、上記組成物中の尿素剤に対するアスコルビン酸の比は、１．８～２．２である。いくつかの実施形態において、上記局所用組成物は、約１０重量％アスコルビン酸；約５重量％　尿素剤；１，３－プロパンジオールである溶媒；および１種またはこれより多くの任意選択のさらなる構成要素を含む。ある種の実施形態において、上記１種またはこれより多くの任意選択のさらなる構成要素は、フランスカイガンショウ樹皮抽出物を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、２重量％またはそれ未満のフランスカイガンショウ樹皮抽出物（例えば、１．５％もしくはこれ未満、１％もしくはこれ未満、または０．５％もしくはこれ未満（例えば、約０．５重量％）のフランスカイガンショウ樹皮抽出物）を含む。

【００６３】

いくつかの実施形態において、上記組成物中の尿素剤に対するアスコルビン酸の比は、１．０～１．３（例えば、１．２５）の比である。いくつかの実施形態において、上記局所用組成物は、約２５重量％　アスコルビン酸；約２０重量％　尿素剤；１，３－プロパンジオールである溶媒；および１種またはこれより多くの任意選択のさらなる構成要素を含む。ある種の実施形態において、上記１種またはこれより多くの任意選択のさらなる構成

要素は、ヒドロキシ酸（例えば、グリコール酸、乳酸、マンデル酸、サリチル酸、カプリロイルサリチル酸、サリチロイルフィトスフィンゴシン、グルコノラクトン、ラクトビオン酸、マルトビオン酸、またはこれらの組み合わせ）を含む。いくつかの実施形態において、上記ヒドロキシ酸は、サリチル酸である。いくつかの実施形態において、上記組成物は、３重量％またはそれ未満のヒドロキシ酸（例えば、２％もしくはこれ未満、または１％もしくはこれ未満（例えば、約２重量％）のヒドロキシ酸）を含む。

【００６４】

いくつかの実施形態において、上記組成物中の尿素剤に対するアスコルビン酸の比は、約１（例えば、１：１）である。いくつかの実施形態において、上記局所用組成物は、約５重量％　アスコルビン酸；約５重量％　尿素剤；１，３－プロパンジオールである溶媒；および１種またはこれより多くの任意選択のさらなる構成要素を含む。ある種の実施形態において、上記１種またはこれより多くの任意選択のさらなる構成要素は、パンテノールを含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、１０重量％またはそれ未満のパンテノール（例えば、５％もしくはこれ未満、４％もしくはこれ未満、３％もしくはこれ未満、２％もしくはこれ未満、または１％もしくはこれ未満（例えば、約４重量％）のパンテノール）を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、約１重量％～約６重量％のパンテノール（例えば、約６％、約５％、約４％、約３％、約２％、または約１重量％のパンテノール）を含む。ある種の実施形態において、上記１種またはこれより多くの任意選択のさらなる構成要素は、ヒアルロン酸複合体を含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、２重量％またはそれ未満のヒアルロン酸複合体（例えば、１．５％もしくはこれ未満、１％もしくはこれ未満、または０．５％もしくはこれ未満（例えば、約１重量％）のヒアルロン酸複合体）を含む。

【００６５】

いくつかの実施形態において、本開示の製剤は、概して：シリコーンを含まない、および水を「実質的に含まない」濃縮物である。水を「実質的に含まない」とは、（ｉ）水は、上記濃縮物に位置的に添加されない、および（ｉｉ）上記濃縮物中の水の量が、上記濃縮物の約２重量％、好ましくは１重量％未満、より好ましくは約０．５％未満、およびなおより好ましくは約０．１％未満である、ことを意味する。ある種の実施形態において、上記濃縮物はまた、油または脂質を含まない。

【００６６】

エマルジョン組成物

特定の量のアスコルビン酸（例えば、本明細書で記載されるとおり）を有する非水性液体組成物のうちのいずれかは、エマルジョン組成物を生成するために非混和性の相または成分（例えば、油構成要素）と合わされ得ることが理解される。いくつかの実施形態において、エマルジョン組成物の第１の相を構成する非水性液体組成物は、濃縮物として言及される。上記液体濃縮物は、エマルジョンを生成するために１種またはこれより多くのさらなる構成要素（例えば、非混和性の油相または構成要素および任意選択の乳化剤）と混合され得る。エマルジョンを調製するための種々の方法および成分が利用可能であり、本発明のエマルジョン組成物において使用され得る。

【００６７】

いくつかの実施形態において、本開示のエマルジョン組成物は、ゲルとして言及される。

【００６８】

任意の都合の良い油または脂質は、本発明のエマルジョンの油構成要素において利用され得る。油構成要素または油相とは、上記非水性液体組成物と非混和性である任意の相に言及する。いくつかの実施形態において、上記油構成要素は、シリコーンベースである（例えば、シリコーンポリマーを含む）。いくつかの実施形態において、上記油構成要素は、シリコーンオイルまたはシリコーンエラストマー（例えば、ポリオルガノシロキサン）を含む。いくつかの実施形態において、上記シリコーンポリマーは、二重の特徴を有し、乳化剤として使用され得る、および／またはエマルジョン組成物の連続／分散相として作用し得る。

【００６９】
目的の油および脂質としては、シリコーンオイル、亜麻仁油、椿油、マカダミアナッツ油、コーン油、ミンクオイル、オリーブ油、アボカド油、サザンカ油、ヒマシ油、サフラワー油、アプリコット油、ケイヒ油、ホホバ油、グレープオイル、ヒマワリ油、アーモンド油、菜種油、ゴマ油、小麦胚芽油、米胚芽油、米糠油、綿実油、ダイズ油、ラッカセイ油、チャ種子油、マツヨイグサ油、卵黄油、ニートフットオイル、肝油、トリグリセリン、グリセリントリオクタネート、ペンタエリスリトールテトラオクタネート、グリセリントリイソパルミテート、コレステロール、遊離脂肪酸、およびこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。
【００７０】
任意の都合の良い乳化剤（ｅｍｕｌｓｉｆｙｉｎｇ　ａｇｅｎｔ）または乳化剤（ｅｍｕｌｓｉｆｉｅｒ）は、上記組成物を安定化させ、溶媒溶液（例えば、上記非水性液体組成物）からの油構成要素の分離を防止するために、本発明のエマルジョンの調製において利用され得る。例示的な乳化剤としては、ポリソルベート、ラウレス－４、セチル硫酸カリウム、ならびにシリコーンおよびシリコーンエラストマーベースの乳化剤、ならびに乳化剤ブレンドが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、界面活性剤（例えば、モノグリセリド、ソルビタン脂肪酸エステル、またはポリグリセリン脂肪酸エステル）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン脂肪酸エーテル）は、少量においてそこに添加され、上記安定性は、さらに改善される。
【００７１】
貯蔵安定性
本開示の高効力ビタミンＣ製剤は、上記濃縮物が室温において１２ヶ月またはこれより長く貯蔵される場合に、出発アスコルビン酸含有量のうちの少なくとも９０％を維持し得る。
【００７２】
組成物中のアスコルビン酸含有物の量は、滴定法、分光光度法、電気化学的、蛍光定量的、酵素的およびクロマトグラフィー的なものが挙げられるが、これらに限定されない広い範囲の技術を使用して決定され得る。局所用製剤中のアスコルビン酸含有量を決定するための方法は、賦形剤または他の抗酸化剤（例えば、ビタミンＣを安定化するための薬剤）、ならびに分解生成物の存在によって複雑化／混乱され得る。上記の方法のうち、高速液体クラマトグラフィーが好ましい。ＡＭ　Ｍａｉａら，「Ｖａｌｉｄａｔｉｏｎ　ｏｆ　ＨＰＬＣ　ｓｔａｂｉｌｉｔｙ－ｉｎｄｉｃａｔｉｎｇ　ｍｅｔｈｏｄ　ｆｏｒ　Ｖｉｔａｍｉｎ　Ｃ　ｉｎ　ｓｅｍｉｓｏｌｉｄ　ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ／　ｃｏｓｍｅｔｉｃ　ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎｓ　…」　Ｔａｌａｎｔａ　Ｖｏｌ．７１，　ｐｐ．６３９－６４３　（２００７）を参照のこと。
【００７３】
いくつかの実施形態において、本開示の貯蔵安定組成物は、密閉された容器中で４０℃±２℃において６週間またはこれより長期間（例えば、８週間もしくはこれより長期間、１０週間もしくはこれより長期間、１２週間もしくはこれより長期間、１８週間もしくはこれより長期間、２４週間もしくはこれより長期間、またはさらに長期間）の貯蔵後に、アスコルビン酸の１０ｍｏｌ％未満の分解（例えば、貯蔵前の上記組成物に最初に存在するアスコルビン酸の９ｍｏｌ％未満、８ｍｏｌ％未満、７ｍｏｌ％未満、６ｍｏｌ％未満、５ｍｏｌ％未満、４ｍｏｌ％未満、３ｍｏｌ％未満、２ｍｏｌ％未満の分解）を示す。
【００７４】
いくつかの実施形態において、本開示の貯蔵安定組成物は、密閉された容器中、４５℃±２℃において４週間またはこれより長期間（例えば、６週間もしくはこれより長期間、８週間もしくはこれより長期間、１０週間もしくはこれより長期間、１２週間もしくはこれより長期間、１８週間もしくはこれより長期間、２４週間もしくはこれより長期間、またはさらに長期間）の貯蔵後に、アスコルビン酸の１０ｍｏｌ％未満の分解（例えば、貯蔵前の上記組成物に最初に存在するアスコルビン酸の９ｍｏｌ％未満、８ｍｏｌ％未満、７

ｍｏｌ％未満、６ｍｏｌ％未満、５ｍｏｌ％未満、４ｍｏｌ％未満、３ｍｏｌ％未満、２ｍｏｌ％未満の分解）を示す。

【００７５】

いくつかの実施形態において、本開示の貯蔵安定組成物は、密閉された容器またはマルチユース容器中、２５℃±２℃において６ヶ月またはこれより長期間（例えば、８ヶ月もしくはこれより長期間、１０ヶ月もしくはこれより長期間、１２ヶ月もしくはこれより長期間、１８ヶ月もしくはこれより長期間、またはさらに長期間）の貯蔵後に、アスコルビン酸の１０ｍｏｌ％未満の分解（例えば、貯蔵前の上記組成物に最初に存在するアスコルビン酸の９ｍｏｌ％未満、８ｍｏｌ％未満、７ｍｏｌ％未満、６ｍｏｌ％未満、５ｍｏｌ％未満、４ｍｏｌ％未満、３ｍｏｌ％未満、２ｍｏｌ％未満の分解）を示す。ある種の実施形態において、上記組成物は、密閉された容器中に貯蔵される。ある種の実施形態において、上記組成物は、マルチユース容器中に貯蔵される。

【００７６】

いくつかの実施形態において、本開示の貯蔵安定組成物は、密閉された容器またはマルチユース容器中、２５℃±２℃において１２ヶ月またはこれより長期間（例えば、１８もしくはこれより長期間、２４もしくはこれより長期間、またはさらに長期間）の貯蔵後に、アスコルビン酸の２０ｍｏｌ％未満の分解（例えば、貯蔵前の上記組成物に最初に存在するアスコルビン酸の１５ｍｏｌ％未満、１２ｍｏｌ％未満、１０ｍｏｌ％未満、８ｍｏｌ％未満、６ｍｏｌ％未満、６ｍｏｌ％未満、４ｍｏｌ％未満、３ｍｏｌ％未満、２ｍｏｌ％未満の分解）を示す。ある種の実施形態において、上記組成物は、密閉された容器中に貯蔵される。ある種の実施形態において、上記組成物は、マルチユース容器中に貯蔵される。

【００７７】

容器

いくつかの実施形態において、本開示の高効力ビタミンＣ濃縮物は、第２の非水性製剤（すなわち、油、エステルおよび／またはシリコーンキャリア）とともに投与される。上記２つの組成物は、「デュアルチャンバー」容器－２つの製剤が分与する前に別個に貯蔵されるポンプ容器の中に（第１のチャンバー中に本発明の高効力ビタミンＣ濃縮物、および第２のチャンバー中に非水性製剤）予め充填され得る。いくつかのデュアルチャンバー容器は、２つの別個のアクチュエーター／ポンプを有し、各々、上記２つの製剤のうちの一方を分与するための入り口を有する。他のデュアルチャンバー容器は、２つのポンプおよび１つのアクチュエーターを含み、そこから上記２つの製剤が、並べて（例えば、２つの入り口を通じて）、または１つの共有する入り口から分与される。デュアルチャンバー容器の非限定的な例は、米国特許第６，４６２，０２５号に記載される。

【００７８】

本発明の製剤を貯蔵および／または分与するために適した任意の容器は、用途に合わせて適合され得る。上記容器は、上記組成物を含むために密封された環境、および雰囲気からの分離を提供し得る。上記容器は、例えば、雰囲気または周りの環境に由来する光および／または水分の吸収による貯蔵の間の望ましくない分解を防止し得る。貯蔵安定性局所用組成物（例えば、本明細書で記載されるとおり）を予め充填したマルチユース容器中のアスコルビン酸の使用準備のできた局所用調製物が提供される。

【００７９】

容器のさらなるパッケージが含まれ得る。いくつかの場合に、上記パッケージングは、雰囲気または周りの環境に由来する光および／または水分の吸収を防止するさらなるバリアを提供する。

【００８０】

調製法

例えば、アスコルビン酸を、非水性溶媒中に、尿素剤および１種またはこれより多くの必要に応じてさらなる構成要素とともに溶解して、貯蔵安定性の能力のある安定な液体組成物を提供することによって、本発明の製剤（例えば、本明細書で記載されるとおり）のう

ちのいずれか１つの調製を含む、貯蔵のためにアスコルビン酸を安定化するためのプロセスがまた、本開示によって提供される。
いくつかの実施形態において、上記プロセスは、
１．　尿素、ヒドロキシエチル尿素、およびその組み合わせから選択される１重量％～２０重量％　尿素剤；
２．　Ｃ（３－６）ポリオール、エトキシジグリコール、ジメチルエーテル、またはこれらの組み合わせを含む１０重量％～９４重量％の非水性皮膚適合性溶媒；ならびに
３．　必要に応じて１種またはこれより多くのさらなる薬剤；と
４．　５重量％～２８重量％　アスコルビン酸；
とを合わせ、それによって、アスコルビン酸を溶解させて、アスコルビン酸の貯蔵安定性で非水溶性の単相で透明な液体組成物を生成する工程を包含する。ある種の実施形態において、上記１種またはこれより多くのさらなる薬剤は、０．５％～２％　フェルラ酸；および０．５％～２％　フランスカイガンショウ樹皮抽出物を合わせられ、これを含む。ある種の実施形態において、上記１種またはこれより多くのさらなる薬剤は、３重量％～１０重量％　アゼライン酸を合わせられ、これを含む。
【００８１】
いくつかの実施形態において、上記プロセスは、０．５重量％～２重量％のビタミンＥおよび１．５重量％～５重量％の乳化剤を合わせて、第２の液体組成物を生成する工程；および上記第２の液体組成物とアスコルビン酸の液体組成物とを合わせて、エマルジョンを生成する工程をさらに包含する。いくつかの実施形態において、上記プロセスは、０．５重量％～２重量％の脂質構成要素および１．５重量％～５重量％の乳化剤を合わせて、第２の液体組成物を生成する工程；ならびに上記第２の液体組成物とアスコルビン酸の液体組成物とを合わせて、エマルジョンを生成する工程をさらに包含する。
【００８２】
上記プロセスのいくつかの実施形態において、上記１種またはこれより多くのさらなる薬剤は、０．５重量％～２重量％　ヒドロキシ酸を合わせられ、これを含む。ある種の実施形態において、上記ヒドロキシ酸は、グリコール酸、乳酸、マンデル酸、サリチル酸、カプリロイルサリチル酸、サリチロイルフィトスフィンゴシン、グルコノラクトン、ラクトビオン酸、マルトビオン酸、およびこれらの組み合わせから選択される。
【００８３】
本明細書で記載される実施形態のうちのいずれか１つに従うプロセスによって生成される生成物貯蔵安定性製剤がまた、提供される。
【００８４】
定義
以下の定義は、詳細な説明の中で使用される用語の意味および範囲を例示および定義するために示される。
【００８５】
本明細書および添付の請求項において使用される場合、単数形「１つの、ある」、「１つの、ある」、および「上記、この、その」は、文脈が別段明示的に規定しなければ、複数形への言及を含むことが注記されなければならない。例えば、用語「１つのプライマー」とは、１またはこれより多くのプライマー、すなわち、単一のプライマーおよび多数のプライマーに言及する。請求項が、いかなる任意選択の要素も排除すると起草され得ることは、さらに注記される。よって、この陳述は、請求項の要素の記載に関連して「単独で」、「のみ」などとしてのこのような排他的な用語法の使用、または「消極的」限定の使用の先行詞として働くことが意図される。
【００８６】
「少なくとも１」とは、１またはこれより多い、を意味し、個々の構成要素および混合物／組み合わせも含む。
【００８７】
成分の量および／または反応条件を記載するにあたって使用される数字は、全ての場合に

おいて、用語「約」によって修飾されていると理解されるべきである。別段示されなければ、パーセンテージおよび比は、濃縮物の総重量に基づくとして理解されるべきである。

【００８８】

数値範囲は、記載される範囲内の数字、およびその所定の範囲の間の部分範囲の組み合わせを含むことが意味される。例えば、１～５の範囲は、１、２、３、４および５を、ならびに２～５、３～５、２～３、２～４、１～４などのような部分範囲を含む。

【００８９】

用語「製剤」および「組成物」は、本明細書で交換可能に使用される。

【００９０】

本開示の教示が、記載される特定の実施形態に限定されず、よって、当然のことながら変動し得ることは、理解されるべきである。本明細書で使用される用語法が、特定の実施形態を記載する目的に過ぎず、限定するとは意図されないこともまた、理解されるべきである。なぜなら本教示の範囲は、添付の請求項によってのみ限定されるからである。

【００９１】

本明細書で使用される節の見出しは、体系化する目的に過ぎず、記載される主題を限定するとは如何様にも解釈されるべきではない。本教示は、種々の実施形態に関連して記載されるが、本教示がこのような実施形態に限定されるとは意図されない。むしろ、本教示は、当業者によって認識されるように、種々の変更、改変および等価物を包含する。

【００９２】

別段定義されなければ、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本開示が属する分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書で記載されるものに類似または等価な任意の方法および材料はまた、本教示の実施または試験において使用され得るが、いくつかの例示的方法および材料が、本明細書に記載される。

【００９３】

何らかの刊行物の引用は、出願日より前のその開示に関し、本請求項は、先行発明によってこのような刊行物によって先立つ権利がないという自白として解釈されるべきではない。さらに、提供される刊行日は、独立して確認され得る実際の刊行日とは異なり得る。本明細書で言及される全ての特許および刊行物は、明示的に参考として援用される。

【００９４】

本開示を読んだ際に当業者に明かであるように、本明細書で記載および例証される個々の実施形態の各々は、本教示の範囲または趣旨から逸脱することなく、他のいくつかの実施形態のうちのいずれかの特徴とは容易に分離され得るかまたは容易に組み合わされ得る、別個の構成要素および特徴を有する。任意の記載される方法は、記載される事象の順序において、または論理的に可能である任意の他の順序において行われ得る。

【００９５】

本発明は、以下の実施例に言及することによってさらに定義される。これらの実施例は代表であり、本発明の範囲を限定すると解釈されるべきではない。

【実施例】

【００９６】

実施例１：　製剤構成要素の評価

一連の実験を、本発明の製剤の構成要素を評価および最適化するために行った。ＡＡとは、Ｌ－アスコルビン酸をいう。Ｕは、尿素をいう。％値は、重量％である。

【００９７】

実験の概要：

尿素に対するアスコルビン酸

再結晶化前に、１，３－プロパンジオール中に溶解されるＡＡの最大量は、約１２％であった。この溶解限界をまた、プロピレングリコール（１，２－プロパンジオール）に関して観察した。

－　先ず：　２０％　ＡＡ、および１５％　Ｕにおいて１，３－プロパンジオール中にＡＡ／Ｕを完全に溶解した。

－　１０％にＵ含有量を低減しても、再結晶化はなかった。
－　５％にＵ含有量を低減したところ、再結晶化が起こった。
－　８％　Ｕ含有量を試験したところ、再結晶化が起こった。
－　従って、１０％　Ｕ含有量は、２０％　ＡＡを溶解するために必要とされる最小量のＵに近いようであった。
－　１５％　ＡＡ含有量との組み合わせにおけるＵ：
－　５％　Ｕは、再結晶化を防止した。
－　３．７５％　Ｕは、再結晶化を防止した。
－　２．５％　Ｕは、再結晶化を生じた。
－　最大飽和レベル実験
－　１，３－プロパンジオール中の３０％　ＡＡ、２０％　Ｕは、再結晶化を生じた。
－　２８％　ＡＡ、２０％　Ｕは、再結晶化がない完全に溶解したＡＡを生じた。
－　この組成物の限界は、１，３－プロパンジオール中のＵの溶解度である　－　Ｕの再結晶化が明らかになる前に約２７．８％　飽和が達成され得る。
－　これらの数字を使用して、Ｕの量、および従って、高濃度アスコルビン酸製剤中のＵに対するＡＡの比を決定するために、以下の式を得た：
－　（ＡＡ－Ｘ）×１．２５＝Ｕ％（ここでＸ＝選択された溶媒中のＡＡの最大％溶解性である。この場合、上記のようにＸ＝１２％である）。

【００９８】

上記式は、５％　アスコルビン酸という下限を含む組成物に関連する。なぜなら他のポリオールを含めても、ＡＡの非常に低い溶解性を提供するまたは実質的に溶解を提供しないからである（例えば、ジメチルイソソルビド（ＤＭＩ））。従って、プロパンジオールおよびＤＭＩの混合物が、例えば、溶媒として使用される場合、使用されるプロパンジオールおよびＤＭＩの比に依存して、Ｘ値は、５％であり得る（ＡＡの最大溶解度）。

【００９９】

溶媒

１，３－プロパンジオール、１，２－プロパンジオール、ブチレングリコール、ペンチレングリコール、およびヘキサンジオールを、好ましい溶媒として特定した。１，３－プロパンジオール（商品名：Ｚｅｍｅａ）は、記載される種々のポリオールとは本質的に異なり、より好ましい。以下は、種々のポリオールの検討および１，３－プロパンジオールが特有でありかつ好ましい理由である：

【０１００】

－　１，３－プロパンジオール（ときおり当該分野でプロパンジオールともいわれる）は、皮膚に対して穏やかである（加水なし、または１００％濃度で適用したとしても）、比較的低粘性（および従って、皮膚に対して「軽い」と認められる）、環境に優しい（非石油由来）、天然由来（トウモロコシまたはサトウキビ）、低臭気、およびアスコルビン酸を溶解する中程度の能力という組み合わせを有する点で特有である。

【０１０１】

－　１，２－プロパンジオール（当該分野で別名プロピレングリコールといわれる）は、低粘性でありかつアスコルビン酸を溶解する中程度の能力を有するが、皮膚刺激および感作を誘導することに関して周知である。さらに、それは石油由来であり、アセトンを思わせる不快な臭いを有する。

【０１０２】

－　１，３－ブタンジオール（当該分野で別名ブチレングリコールといわれる）は、低粘性であり、アスコルビン酸を溶解する中程度の能力を有し、皮膚に対して比較的穏やかである。しかし、プロピレングリコールと同様に、それは、石油由来であり（環境に優しくない）、アセトンを思わせる不快な臭いを有する。
－ジプロピレングリコールにも該当する。

【０１０３】

－　１，５－ペンタンジオール（当該分野で別名ペンチレングリコールともいわれる）は

、アスコルビン酸を溶解する中程度の能力、低臭気を有し、ある種のバージョンは、石油由来ではなく、サトウキビまたはトウモロコシ由来である。しかし、皮膚に適用すると、それは、皮膚に対して「より重い」、あまり望ましくない質感を付与する。さらに、その推奨される使用レベルは、５％が上限であり、主な溶媒としての使用が制限される。

【０１０４】

－　１，２－ヘキサンジオールは、アスコルビン酸を溶解する中程度の能力を有する。しかし、皮膚に適用すると、それは、皮膚に対して「より重い」、あまり望ましくない質感を付与し、アセトンを思わせる不快な臭いを有し、石油由来である。さらに、その推奨される使用レベルは、１０％が上限であり、主な溶媒としての使用が制限される。

【０１０５】

－　グリセリンおよびジグリセリンは、アスコルビン酸を溶解する中程度の能力を有し、皮膚に対して比較的穏やかであり、低臭気であり、石油由来でない。しかし、それらは非常に粘性の性質があり、皮膚に対して望ましくない、「重い」質感だけでなく、過度に粘つく質感を付与する。

【０１０６】

－　ジメチルイソソルビドは、皮膚に対して比較的穏やかであり、石油由来でなく、皮膚に適用した場合、「軽い」望ましくないのではない質感を付与する。しかし、アスコルビン酸を溶解する能力が非常に限定され、わずかではあるが、塩素を思わせる目立つ薬品臭（ｃｈｅｍｉｃａｌ　ｏｄｏｒ）を有する。

【０１０７】

尿素剤

尿素は、ヒドロキシエチル尿素より好ましい。これには、多くの理由がある：

－　尿素は、十分低濃度（１０～１５％およびこれ未満）において使用される場合、洗い流さない適用（ｌｅａｖｅ－ｏｎ　ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ）において、所望の保水、バリア修復および非常に軽度の角質溶解特性を有し、これは、組み合わせにおいて、乾燥肌および／または肌荒れの感触および見た目を改善するにあたって非常に有効である。

－　尿素は、ヒトの身体においてのみならず、皮膚にも特異的に、天然に存在し、そこでは天然の保湿因子（ＮＭＦ）として作用する。

－　ヒドロキシエチル尿素は、類似の保水特性を有するが、尿素のバリア修復および軽度の角質溶解特性は同じレベルを有しない。

－　さらに、ヒドロキシエチル尿素は、微量のジエタノールアミンを含み得、これは、Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ’ｓ　Ｐｒｏｐｏｓｉｔｉｏｎ　６５によって潜在的な発がん物質として列挙されており、消費者に販売される製品に警告を必要とする。この理由で、ヒドロキシエチル尿素の少なくとも１の製造業者は、この成分の製造を中止するつもりであることを述べている（ＡｋｚｏＮｏｂｅｌ）。

【０１０８】

任意選択のさらなる構成要素

さらなる成分を、１，３－プロパンジオール、１，２－プロパンジオール、および１，３－ブタンジオールとのそれらの適合性（例えば、混和性）のために選択した。各任意選択のさらなる構成要素に対するさらなる注記および観察を、以下に示す。

【０１０９】

パンテノール（プロビタミンＢ５）

－　これは、皮膚を鎮めるおよび保湿する特性を示す保水剤である。両方のエナンチオマー、Ｄ－パンテノールおよびＬ－パンテノールは、強力な保水剤である。しかし、Ｄ－パンテノールのみが、皮膚においてパントテン酸に変換され、これは、皮膚（例えば、創傷治癒）にさらなる利益を付与する。

－　研究から、パンテノールは、他の成分による皮膚への刺激を低減し得ることが示されている。

－　研究から、バリア修復能力（生理学的脂質合成の刺激）がまた示されている。

－　ＤＬ－パンテノールは、上記２種のエナンチオマーのラセミ混合物である；それは、

粉末化／結晶形態にある。
－　Ｄ－パンテノールは、粘性の液体である。
－　ＤＬ－パンテノールは、１，３－プロパンジオール、１，２－プロパンジオールおよび１，３－プロパンジオール中に溶けやすい（５０％まで）。
－　Ｄ－パンテノールはまた、１，３－プロパンジオール、１，２－プロパンジオールおよび１，３－プロパンジオール中に溶けやすく、任意の濃度において再結晶化のリスクがない（なぜならそれは、室温において既に液体だからである）。
－経表皮水分損失の阻害は、１％およびこれを上回る濃度において明かである。
【０１１０】
ヒアルロン酸
－　ヒアルロン酸は、経表皮水分損失を防止する皮膚上に粘弾性のフィルムを形成する能力を示す保水剤である。
－ それは通常、その塩形態、ヒアルロン酸ナトリウムにおいて水性溶液に組み込まれる。
－　しかし、ヒアルロン酸が、グリセリルポリメタクリレート、ブチレングリコール（１，３－ブタンジオール）、およびナットウガム（Ｔｈｅ　Ｉｎｎｏｖａｔｉｏｎ　Ｃｏｍｐａｎｙによる商品名Ｈｙｄｒａｆｉｌｍ　３ＭＷ）のビヒクル中に組み込まれている、水がほとんど含まない原材料ブレンドが存在する。これは、ヒアルロン酸を本開示の非水性製剤と適合性にする。
－　Ｔｈｅ　Ｉｎｎｏｖａｔｉｏｎ　Ｃｏｍｐａｎｙの文書は、最終製剤の９．１重量％までのこの材料の使用を示す。
－　化学組成は、以下のとおりである：
－　７５～８５％　グリセリルポリメタクリレート
－　１５～２０％　ブチレングリコール
－　０．５～２％　ナットウガム
－　０．５～２％　ヒアルロン酸。
【０１１１】
フランスカイガンショウ樹皮抽出物
－　フランスカイガンショウ種の樹皮抽出物の構成要素は、ビタミンＣを再利用する能力を示す。
－　さらに、それらの一般的抗酸化、抗炎症および抗ざ瘡特性を示す研究が存在する。
－　ピクノジェノールは、フランスカイガンショウ樹皮抽出物が望ましい場合の代替として使用され得る。
－　Ｐａｎｔｒｏｆｉｎａ　Ｓｋｉｎ３６０（ＰＳ３６０）といわれるＫｉｎｅｔｉｋの材料ブレンドは、本発明の製剤において利用される。
－　ＰＳ３６０は、ピクノジェノールとは異なり、溶媒としてジグリセリンを使用するので、既に液体形態にあり、組み込みを非常に容易にする。
－　さらに、Ｒｅｓ　Ｐｈａｒｍａ　Ｉｎｄｕｓｔｒｉａｌｅは、ＰＳ３６０の０．５重量％の濃度において、フリーラジカル損傷、炎症およびざ瘡に対して有効性を示すインビトロデータおよび臨床データを提供する。
－　化学組成は、以下のとおりである：
－　９０～９５％　ジグリセリン
－　５～１０％　フランスカイガンショウ樹皮抽出物
【０１１２】
マデカソサイド
－　Ｃｅｎｔｅｌｌａ　Ａｓｉａｔｉｃａ抽出物はしばしば、その鎮める特性のために使用される。
－　マデカソサイドは、Ｃｅｎｔｅｌｌａ　Ａｓｉａｔｉｃａの高度に精製されたグリコシル化トリテルペンである。それは、皮膚に対してその抗炎症および他の効果を示すインビトロデータおよび臨床データを共有している、原材料供給業者ＳＥＰＰＩＣによって販売されている。

－　これは、非常に高価な成分（１グラムあたり６．１０ドル）であるが、ＳＥＰＰＩＣの臨床データは、０．２％の濃度において紅斑（皮膚の発赤）を低減する望ましい能力を示す。
－　０．２％の濃度において、マデカソサイドは、１，３－プロパンジオール、１，２－プロパンジオールおよび１，３－ブタンジオール中で可溶性である。
【０１１３】
アゼライン酸
－　アゼライン酸（ＡｚＡ）は、処方薬として研究および販売されているという事実に起因して、ざ瘡、酒さおよび肝斑を処置するその能力に関して十分に研究されている。理解は不十分であるが、これらの効果は、ＡｚＡの抗細菌、抗炎症、および角質溶解効果、ならびに異常なメラノサイトにおいてアポトーシスを引き起こすその特有の能力の結果であると考えられる。
－　それは、大部分の溶媒において溶解性が非常に低い。結果として、現在市場に出ている全ての製品は、処方薬および美容用ともに、不透明なエマルジョンとして販売されている。この場合、ＡｚＡは可溶化されていないが、代わりに、粉末へと微粉化されており、粘性ビヒクル中に懸濁されている。
－　活性成分の皮膚への送達を最大化するための好ましい構成要素であるＡｚＡを溶解できないことから、処方薬Ｆｉｎａｃｅａ（現在は、至適基準であると考えられる）の開発チームは、ｐＨを操作することを選択した。なぜなら彼らは、直感に反して、ＡｚＡの塩形態（ｐＨが、ＡｚＡのｐＫａである４．１５より高い水性環境において形成される）が、皮膚を浸透するにあたってわずかにより良好であることを発見したからである。
－　私は、ＡｚＡが、比較的高濃度－１０％までにおいて１，３－プロパンジオール中で溶解され得ることを発見した。
－　１，３－プロパンジオール中のＡｚＡの溶解性は、ヒドロキシエチル尿素の存在によってわずかに増大され得る。
－　例えば、７．５％　ＡｚＡを、１０％　ＡＡ、５％　Ｕとともに、１，３－プロパンジオール基剤中で溶解することは可能である。
【０１１４】
フェルラ酸
－　フェルラ酸は、皮膚に対するＡＡの光防御効果を増大させる抗酸化剤である。それはまた、水性系においてＡＡを多少安定化し得る。
－　フェルラ酸は、１，３－プロパンジオール、１，２－プロパンジオール、１，３－ブタンジオールおよびジメチルイソソルビド中で容易に可溶性である。
－　イソソルビドは、皮膚浸透を増強することによって、フェルラ酸の有効性を増大させ得る。
【０１１５】
アセチルジンゲロン
－　アセチルジンゲロンは、脂質過酸化を防止し得る広範囲の抗酸化剤である。それは、ジンゲロンのより安定で、より強力な誘導体であるように操作された。
－　Ｓｙｔｈｅｏｎは、その抗酸化、光防御、および老化防止特性を示すインビトロデータおよび臨床データを提供する。
－　アセチルジンゲロンは、トコフェロールの代わりとして使用され得る。
－　アセチルジンゲロンは、所望の濃度（０．５～１％）において、１，３－プロパンジオール、１，２－プロパンジオールおよび１，３－ブタンジオール中で容易に溶解性であり、トコフェロールに関しては必要とされる乳化剤の必要性を排除する。
【０１１６】
グリチルリチン酸
－　グリチルリチン酸は、カンゾウ根（Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ　Ｇｌａｂｒａ、Ｇｌｙｃｙｒｒｈｉｚａ　Ｕｒａｌｅｎｓｉｓ）に由来する多くの他の誘導体のように、抗炎症、抗酸化および皮膚を明るくする特性を示す。

－　１８Ｂ－グリチルレチン酸とは異なり、グリチルリチン酸は、１，３－プロパンジオール中で溶解性を示す。
－　カンゾウ根の他の誘導体が使用され得る（例えば、グリチルリチン酸二カリウム、グリチルリチン酸一アンモニウムなど）。
【０１１７】
実施例２：　例示的製剤
表２の例示的製剤を調製および評価した。
【表２－１】

表2: 例示的製剤1～4

製剤	1,3-プロパンジオール	尿素	L-アスコルビン酸	フェルラ酸	ジメチルシリル化シリカ
1（セラム）	69.5%	10%	20%	0.5	
2（ゲル）	65%	10%	20%		5%
3（すすぎが必要なマスク）	52%	20%	28%		

【表２－２】

4（セラム）	81%	3.75%	15%		

【０１１８】
実施例４：　例示的製剤
尿素に対するアスコルビン酸の比
本開示の組成物に関して、尿素に対するアスコルビン酸の所望の比を決定するために、溶解され得るアスコルビン酸の最大濃度を先ず、熱曝露（アスコルビン酸の分解を防止するために、８０℃を超えない）を用いて、冷却時に沈殿のない所定の溶媒中で決定する。実験は、この濃度が、１，３－プロパンジオール、プロピレングリコール（１，２－プロパンジオール）およびブチレングリコール（１，３－ブタンジオール）に関しておよそ１０～１２％であり、ジメチルイソソルビドに関しては顕著に低いことを明らかにした。
【０１１９】
次に、前述の最大濃度を超えるアスコルビン酸の濃度は、共溶媒として尿素を使用して溶解される。この性質の反復実験は、種々の濃度およびアスコルビン酸に対する尿素の比を使用して、貯蔵安定性である完全に溶解した組成物を作るために有用な、これら２種の物質（アスコルビン酸および尿素）の間の以下の関係性を明らかにした：
（ＡＡ－Ｘ）×１．２５＝Ｕ
ＡＡ＝アスコルビン酸の濃度
Ｘ＝選択した溶媒中のアスコルビン酸の最大溶解点
Ｕ＝尿素の濃度。
【０１２０】
５％程度の低さのアスコルビン酸濃度を有する組成物は、使用されるポリオール溶媒が、非常に低い溶解性を提供する場合（例えば、ジメチルイソソルビド（ＤＭＩ）のような）に調製され得る。従って、プロパンジオールおよびＤＭＩの混合物は、例えば、プロパン

ジオールおよびＤＭＩの比に依存して、５％というＸ値（ＡＡの最大溶解性）を生じ得る。

【０１２１】

一般に、１，３－プロパンジオールは、１，２－プロパンジオール、ブチレングリコール、ペンチレングリコール、またはヘキサンジオールより好ましく、１，３－プロパンジオールは、当該分野で記載される種々のポリオールより好ましい。以下は、種々のポリオールの検討および１，３－プロパンジオールが特有でありかつ好ましい理由である：

【０１２２】

１，３－プロパンジオール（当該分野で別名プロパンジオールといわれる）は、皮膚に対して穏やかである（加水なし、または１００％濃度で適用したとしても）、比較的低粘性（および従って、皮膚に対して「軽い」と認められる）、環境に優しい（非石油由来）、天然由来（トウモロコシまたはサトウキビ）、低臭気、およびアスコルビン酸を溶解する中程度の能力という組み合わせを有する点で特有である。

【０１２３】

１，２－プロパンジオール（当該分野で別名プロピレングリコールといわれる）は、低粘性でありかつアスコルビン酸を溶解する中程度の能力を有するが、皮膚刺激および感作を誘導する。さらに、それは石油由来であり、アセトンを思わせる不快な臭いを有する。

【０１２４】

１，３－ブタンジオール（当該分野で別名ブチレングリコールといわれる）は、低粘性であり、アスコルビン酸を溶解する中程度の能力を有し、皮膚に対して比較的穏やかである。しかし、プロピレングリコールと同様に、それは、石油由来であり（環境に優しくない）、アセトンを思わせる不快な臭いを有する。

【０１２５】

これらの特性はまた、ジプロピレングリコールにも該当することに注意すること。

【０１２６】

１，５－ペンタンジオール（当該分野で別名ペンチレングリコールともいわれる）は、アスコルビン酸を溶解する中程度の能力、低臭気を有し、ある種のバージョンは、石油由来ではなく、サトウキビまたはトウモロコシ由来である。しかし、皮膚に適用すると、それは、皮膚に対して「より重い」、あまり望ましくない質感を付与する。さらに、その推奨される使用レベルは、概して５％が上限であり、主な溶媒としての使用が制限される。

【０１２７】

１，２－ヘキサンジオールは、アスコルビン酸を溶解する中程度の能力を有する。しかし、皮膚に適用すると、それは、皮膚に対して「より重い」、あまり望ましくない質感を付与し、アセトンを思わせる不快な臭いを有し、石油由来である。さらに、その推奨される使用レベルは、１０％が上限であり、主な溶媒としての使用が制限される。

【０１２８】

グリセリンおよびジグリセリンは、アスコルビン酸を溶解する中程度の能力を有し、皮膚に対して比較的穏やかであり、低臭気であり、石油由来でない。しかし、それらは非常に粘性であり、皮膚に対して望ましくない、「重い」質感だけでなく、過度に粘つく質感を付与する。

【０１２９】

ジメチルイソソルビドは、皮膚に対して比較的穏やかであり、石油由来でなく、皮膚に適用した場合、「軽い」望ましくないのではない質感を付与する。しかし、アスコルビン酸を溶解する能力が非常に限定され、わずかではあるが、塩素を思わせる目立つ薬品臭を有する。

【０１３０】

尿素は、ヒドロキシエチル尿素より好ましい。これには、以下でまとめられるように、多くの理由がある：

【０１３１】

尿素は、十分低濃度（１０～１５％およびこれ未満）において使用される場合、洗い流さ

ない適用において、所望の保水、バリア修復および非常に軽度の角質溶解特性を有し、これは、組み合わせにおいて、乾燥肌および／または肌荒れの感触および見た目を改善するにあたって非常に有効である。尿素は、ヒトの身体においてのみならず、皮膚にも特異的に、天然に存在し、そこでは天然の保湿因子（ＮＭＦ）として作用する。

【０１３２】

ヒドロキシエチル尿素は、類似の保水特性を有するが、尿素のバリア修復および軽度の角質溶解を有しない。さらに、ヒドロキシエチル尿素は、微量のジエタノールアミン（潜在的な発がん物質）を含み得る。

【０１３３】

目的のアスコルビン酸／溶媒／尿素組み合わせと適合性であるさらなる成分が、含まれ得る。

【０１３４】

表３の例示的製剤を調製し、貯蔵安定性を含む所望の特性を有すると評価した。

【表３－１】

表３

例示的組成物の構成要素（重量%）

製剤	1	2	3	4	5	6	7
アスコルビン酸	5%	5%	10%	15%	15%	20%	25%
尿素／ヒドロキシエチル尿素	5%	5%	3%	8%	8%	10%	20%
C3-C6 ポリオール	84.3% 1,3-プロパンジオール	53.8% 1,3-プロパンジオール	75.8% 1,3-プロパンジオール	72.9 % 1,3-プロパンジオール	50% 1,3-プロパンジオール	69 % 1,3-プロパンジオール	53% 1,3-プロパンジオール
添加剤１	5% パンテノール	5% パンテノール	7.5% アゼライン酸	0.5% アセチルジンゲロン（商品名 Synoxyl AZ）	0.5% フェルラ酸	0.5% フェルラ酸	2% サリチル酸
添加剤２	0.2% マデカソサイド	0.2% マデカソサイド	0.5% フランスカイガンショウ抽出物（ジグリセリン，フランスカイガンショウ樹皮抽出物；商品名 Pantrofina Skin360）	0.5% フランスカイガンショウ抽出物（ジグリセリン，フランスカイガンショウ樹皮抽出物；商品名 Pantrofina Skin360）	1% トコフェロール	0.5% フランスカイガンショウ抽出物（ジグリセリン，フランスカイガンショウ樹皮抽出物；商品名 Pantrofina Skin360）	
添加剤３	0.5% フランスカイガ	0.5% フランスカイガ	0.2% マデカソサイド	1% フェルラ酸	0.5% マロン酸ビス-		

【表３－２】

エチルヘキシルヒドロキシジメトキシベンジル(商品名 Ronacare AP)	25% シリコーンベースの乳化剤(ジメチコン，ジメチコン/peg-10/15 クロスポリマー；商品名 KSG-280)					
		5% パンテノール		0.1% マデカソサイド		
			3% パンテノール			
シショウ抽出物（ジグリセリン，フランスカイガンショウ樹皮抽出物；商品名 Pantrofina Skin360)	15% ジメチルイソソルビド					
シショウ抽出物（ジグリセリン，フランスカイガンショウ樹皮抽出物；商品名 Pantrofina Skin360		30% シリコーンベースの乳化剤(ジメチコン，ジメチコン/peg-10/15 クロスポリマー；商品名 KSG-280)		0.5% マロン酸ビス-エチルヘキシルヒドロ		
添加剤 4		添加剤 5		添加剤 6		

【表３－３】

キシジメトキシベンジル(商品名 Ronacare AP)

【０１３５】
他のバリエーション：ジメチルイソソルビド、カプリリルグリコールまたはデシレングリコールは、表３の組成物における代替のまたはさらなる溶媒として利用され得る。
【０１３６】
実施例３：　貯蔵安定性試験
安定性方法
サンプルを、密閉された容器中、４０℃において１２週間まで貯蔵する。６週間での予備的な結果を、表４に示す。一般に、これらの条件下での６週間の貯蔵は、室温において１年間の貯蔵に等しいと予測される。上記容器中の組成物を、毎週サンプル採取し、ＨＰＬ

Ｃ分析を使用して、ビタミンＣの分解のレベルに関して評価する。

【０１３７】

組成物

およそ２０％　ビタミンＣ（表３中で言及される製剤６）またはおよそ２５％　ビタミンＣ（表３中で言及される製剤７）のいずれかを含む例示的組成物を、調製した。

【０１３８】

これらの組成物の貯蔵安定性を、さらなる成分なしに水中に溶解した同量のビタミンＣを含むコントロール組成物と比較した。結果を表４に示す。上記例示的セラム（およそ２０％　ビタミンＣ）および例示的マスク（およそ２５％　ビタミンＣ）組成物は、試験の３週間目（または室温において６ヶ月間に等しい）までに、規格外（ＯＯＳ）になったコントロール組成物とは対照的に、６週間後になおも規格内にある。

【表４】

表4: 貯蔵安定性

貯蔵時間		HPLCによる% ビタミンC			
週数 40oC	室温において等しい月数	セラム	セラム コントロール	マスク	マスク コントロール
0	0	20.81	20.56	26.25	25.65
1	2	20.76	20.28	26.52	24.67
2	4	20.85	19.29	26.81	23.83
3	6	20.31	17.53*	25.59	19.39*
4	8	19.72	14.12*	24.40	17.32*
5	10	19.14	13.21*	22.66	15.56*
6	12	18.28	11.02*	22.56	13.83*

【０１３９】

＊は、規格外（ＯＯＳ）標準：　セラム（２０％　ビタミンＣ）　１８．００　％重量またはこれ未満（＋２．００　許容誤差）；およびマスク（２５％　ビタミンＣ）　２２．５０　％重量またはこれ未満（＋２．５０　許容誤差）に従ってＯＯＳであると評価されたサンプルを示す。

【０１４０】

<u>実施例４：　比較研究</u>

米国特許第６，０２０，３６７号（‘３６７特許）は、ポリオール中のビタミンＣの「過飽和溶液」の実行可能性を示そうと試みた。’３６７特許のいくつかの組成物を、その開示に従って調製したが、’３６７特許のビタミンＣの「過飽和溶液」のうちの多くは、実際には時間を経ても室温において溶解したままではない。むしろ、その溶液は、ビタミンＣ結晶の発生をもたらし、これは先ず濁った外見を引き起こし、次いで、下に沈殿する。このような組成物は、不均一であり、最終製品としての使用に適していない。

【０１４１】

グリセリン溶媒

２５％　アスコルビン酸および７５％　グリセリンの混合物を調製した。アスコルビン酸を、９５℃に加熱しながら溶解させて、透明な溶液を生成した。室温に冷却すると、貯蔵の最初の２４時間以内に結晶化が明らかになった。

【０１４２】

ブチレングリコール溶媒

’３６７特許によれば、ブチレングリコールは、アスコルビン酸を溶解するより低い能力を有する。
【０１４３】
２５％　アスコルビン酸および７５％　ブチレングリコールの混合物を調製した。９５℃の最高温度において（撹拌下で）加熱しても、ブチレングリコールはアスコルビン酸含有物を溶解できず、「濁った」外見のままであり、撹拌を中止すると沈降した。
【０１４４】
プロピレングリコール溶媒
’３６７特許によれば、プロピレングリコールは、これらの溶媒のうちアスコルビン酸を溶解する最低の能力を有する。２５％　アスコルビン酸および７５％　プロピレングリコールの混合物を調製した。アスコルビン酸を９５ＯＣにおいて加熱しながら溶解して、透明な溶液を生成した。室温に冷却すると、貯蔵の最初の２４時間以内に結晶化が明らかになった。
【０１４５】
アスコルビン酸の壊れやすい性質から、アスコルビン酸が水および空気の存在に対してのみならず、熱に対しても感受性になることに注意することは重要である。８０℃を上回って加熱される場合、無水ビヒクル（例えば、ポリオール）中ですら、アスコルビン酸が分解するリスクが存在する。’３６７特許の方向性に従って調製した上記の溶液は、８５～９５℃の記載された範囲に加熱した場合、分解の徴候を示した。
【０１４６】
米国公報番号２００７／００７７２６１（‘２６１公報）は、アスコルビン酸および尿素の広い範囲を含む組成物を開示するが、「底」（ある特定の量のアスコルビン酸を溶解するために必要とされる尿素の最小量）および「天井」（この方法を通じて溶解され得るアスコルビン酸の最大量）の両方を特定できない。
【０１４７】
’２６１公報の実施例３は、透明になるまで撹拌しながら７５℃へと加熱し、次いで、室温へと冷却した、５０％　プロピレングリコール、２２％　尿素および２８％　アスコルビン酸を含む組成物を開示する。この実施例を再現した。上記溶液は、２４時間以内に沈殿し始め、アスコルビン酸に対する尿素の必要とされる比を理解し、明瞭にできなかったことを示す。
【０１４８】
上記で示される本開示の式を使用すると、プロピレングリコール中に２８％　アスコルビン酸を溶解する尿素の正確な濃度は、２０％である（適切な「底」）。実際に、プロピレングリコール中の２８％　アスコルビン酸および２０％　尿素の溶液を調製したところ、室温において３０日間の貯蔵後ですら、完全に溶解したままであった。さらに、実験から、アスコルビン酸（２８％）および尿素（２０％）のこれらの濃度がまた、尿素自体が溶液中で沈殿し始める前に、プロピレングリコール、ブチレングリコールおよびプロパンジオール中で溶解する最大濃度（「天井」）を表すことが明らかになっている。
【０１４９】
実験は、５～４０％範囲内の尿素の濃度が、ポリオール基剤中で４０％　アスコルビン酸を溶解できないことを示した：
４０％　アスコルビン酸、５％　尿素、５５％　プロピレングリコール
４０％　アスコルビン酸、１０％　尿素、５０％　プロピレングリコール
４０％　アスコルビン酸、２０％　尿素、４０％　プロピレングリコール
４０％　アスコルビン酸、４０％　尿素、２０％　プロピレングリコール。
【０１５０】
全ての混合物を、８５℃に加熱した。しかし、いずれも、８５℃の最高温度での撹拌後ですら溶解されなかった。
【０１５１】
さらに、’２６１公報のいくつかの例の中で開示される尿素含有量は、不必要に高いのみ

ならず（おそらく「底」を特定できなかったことが理由）、洗い流さない顔用製品として使用できない組成物にもする。これらの組成物は、顔に適用された場合、即座に明らかな、激しい熱傷および刺痛の感覚を生じる。これは、尿素の角質溶解特性におそらく起因する。顔用が意図された洗い流さない製品では、最大尿素含有量は、通常は１０～１５％である。表２の製剤５は、すすぎが必要な製品として特定される。

【０１５２】

本発明の例証的な実施形態が詳細に記載されているが、種々の他の改変が、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく、当業者に明かでありかつ容易に行われ得ることは、理解される。よって、本明細書に添付の請求項の範囲が、上記で示される実施例および説明に限定されるのではなく、むしろ、請求項が、局所適用されるパーソナルケア製品および皮膚科学的製品の製剤化に関する当業者によって等価物として扱われると思われる全ての特徴を含め、本発明において特許性のある新規性の特徴を全て包含すると解釈されることが意図される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US19/56822

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: **11-20, 23-60**
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US19/56822

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - A61K 31/045, 31/355, 31/375 (2019.01)

CPC - A61K 31/045, 31/355, 31/375

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X -- Y	US 2007/0172436 A1 (ZHANG, J) 26 July 2017; paragraphs [0002], [0009], [0012], [0018], [0031], [0035], [0039], [0050], [0068]-[0069], [0076], [0079]-[0081], [0117], [0123], [0150]	1-7, 8/1-6, 9-10, 21, 61, 65-68, 69/61, 69/65-68 --- 22, 62-64, 69/62-64
Y	US 2018/0116927 A1 (SYTHEON LIMITED) 03 May 2018; abstract; claims 1, 7-8	22, 64, 69/64
Y	US 2016/0101029 A1 (SESVALIA USA, LLC) 14 April 2016; paragraph [0077]	63, 69/63
Y	US 2018/0071203 A1 (MARY KAY INC.) 15 March 2018; paragraphs [0006]-[0007], [0104]	62, 69/62

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
06 December 2019 (06.12.2019)	27 DEC 2019
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード（参考）
Ａ６１Ｑ　19/08　(2006.01)	Ａ６１Ｑ　19/08	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者　ベク， ジフン ピー．
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９０００５， ロサンゼルス， サウス ベレンド ストリート ６８８， ナンバー４０２， ベク クリニカル インコーポレイテッド

Ｆターム（参考）　4C083　AA111 AA112 AB172 AC111 AC121 AC122 AC131 AC132 AC171 AC181 AC241 AC291 AC292 AC301 AC311 AC341 AC342 AC471 AC472 AC641 AC642 AC681 AC682 AC781 AC841 AD041 AD111 AD112 AD151 AD152 AD161 AD162 AD331 AD491 AD641 AD642 AD661 AD662 BB01 CC04 CC07 DD12 DD31 DD41 EE01 EE12