



(12) 发明专利申请

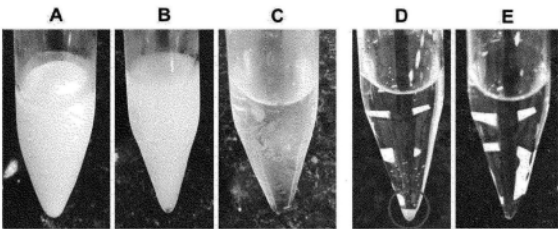
(10) 申请公布号 CN 118217177 A

(43) 申请公布日 2024. 06. 21

(21) 申请号	202410327679.9	A61K 8/365 (2006.01)
(22) 申请日	2020.08.21	A61K 8/44 (2006.01)
(30) 优先权数据		A61Q 19/00 (2006.01)
	10-2019-0102243 2019.08.21 KR	A61Q 19/08 (2006.01)
		A61P 17/10 (2006.01)
(62) 分案原申请数据		
	202080073446.0 2020.08.21	
(71) 申请人	株式会社LG生活健康	
地址	韩国首尔	
(72) 发明人	权九哲 权太根 朴相昱 李邵永 徐至贤	
(74) 专利代理机构	北京三友知识产权代理有限公司 11127	
专利代理师	金玲 黄纶伟	
(51) Int. Cl.	A61K 8/49 (2006.01)	权利要求书1页 说明书30页 附图9页

(54) 发明名称
包含共晶混合物的化妆料组合物

(57) 摘要
本发明涉及包含共晶混合物的化妆料组合物,该共晶混合物含有精氨酸及谷氨酸。由此在刺激少的弱酸性或中性的pH条件下,实现优异的皮肤渗透效果,从而不仅达到优异的角质剥离效果,而且达到毛孔数减少效果、弹性增强效果及皮肤再生促进效果,并且低温安全性优异。



1. 一种化妆料组合物,其包含共晶混合物,该共晶混合物含有精氨酸及谷氨酸。
2. 根据权利要求1所述的化妆料组合物,其中,
相对于全部100重量份的共晶混合物,总共包含1重量份至75重量份的上述精氨酸及谷氨酸。
3. 根据权利要求1所述的化妆料组合物,其中,
上述共晶混合物还包含纯净水。
4. 根据权利要求3所述的化妆料组合物,其中,
相对于全部100重量份的共晶混合物,包含25重量份至80重量份的上述纯净水。
5. 根据权利要求1所述的化妆料组合物,其中,
相对全部100重量份的组合物,在所述组合物中包含1重量份至50重量份的溶解形式的上述共晶混合物。
6. 根据权利要求1所述的化妆料组合物,其中,
上述化妆料组合物通过减少毛孔数而改善毛孔。
7. 根据权利要求1所述的化妆料组合物,其中,
上述化妆料组合物用于增加皮肤弹性。
8. 根据权利要求1所述的化妆料组合物,其中,
上述化妆料组合物用于皮肤再生。
9. 根据权利要求1所述的化妆料组合物,其中,
上述化妆料组合物用于改善皱纹。
10. 根据权利要求1所述的化妆料组合物,其中,
上述化妆料组合物用于改善角质剥离。

包含共晶混合物的化妆料组合物

[0001] 本申请是分案申请,其原申请的国际申请号为PCT/KR2020/011202,中国国家申请号为202080073446.0,申请日为2020年8月21日,发明名称为“包含共晶混合物的化妆料组合物”。

技术领域

[0002] 本发明涉及包含含有 α -羟基酸、氨基酸及纯净水的共晶混合物的化妆料组合物;及包含含有第1氨基酸及第2氨基酸的共晶混合物的化妆料组合物,更具体地,涉及如下的化妆料组合物:包含纯净水、氨基酸及 α -羟基酸的共晶混合物或第1氨基酸及第2氨基酸的共晶混合物,从而在对皮肤刺激小的pH条件下,也具备优异的皮肤透过度及角质剥离效果和低温稳定性,并且在恶劣条件下也能够保持角质剥离效果。

背景技术

[0003] α -羟基酸(α -hydroxy acid,以下称为AHA)作为为了软化或去除过度角质化的皮肤层而通常使用的一个成分,具有促进角质的周转率(turnover),胶原合成,增强皮肤保湿,缓解细纹,治疗及预防痤疮等的皮肤改善效果(韩国养生学会刊第10卷第2号,2015,161-169)。大部分的AHA在pH低的条件下皮肤透度和皮肤改善效果优异,但因较低的pH,引起严重的发痒、刺挠、热烘感等皮肤刺激和红斑、浮肿等各种炎症性刺激,因此不能以高含量使用。另外,AHA溶于水的情况下被离子化而导致皮肤吸收慢。特别地,在将AHA剂型化为化妆品的情况下,剂型的pH下降而导致剂型安全性下降,对皮肤带来刺激这样的负面影响。为了补充这一点,如果用中和剂来提高剂型的pH,则导致AHA的效果下降的问题。

[0004] 另外,除了上述AHA之外,在干燥皮肤上起到角质剥离作用的氨基酸也在皮肤涂敷用化妆料中广泛被使用(Tatsuya Ozawa et al.,The role of humectants in skin moisture retention.Skin Research 27,276-288(1985);及KR注册专利第10-1508168号)。但是,通过[S.E.Wolverton, α -hydroxy acids,In Comprehensive Dermatologic Drug Therapy,3rdedition,Elsevier,570(2012)]得知,上述AHA和氨基酸在弱酸性或中性的pH中皮肤透度显著地下降,并在强酸性的pH中,特别地,对具有敏感皮肤的人来讲,引起皮肤刺激这样的不适感。

[0005] 另一方面,共晶(eutectic)现象作为随着两种以上的物质混合而熔点下降的现象,包含在上述混合物中的各个成分在常温下显示为固体状态,但当制备成混合物时,因各个成分之间的范德华相互作用或氢键而不结晶,成为在室温中以液体存在的无水溶液。对此,作为包含在上述混合物中的一个成分而选择AHA时,可获得去除水的状态的液态。在无水状态下,AHA不被离子化,因此不显示出酸(acid)的特性,从而不仅可以较弱的刺激使用AHA,而且由于AHA不带电,因此非常有利于皮肤渗透。

[0006] 但是,这样的共晶混合物存在无法稳定地存在于化妆料中的问题。在向包含共晶混合物的组合物追加可具有氢键的质子溶剂(protic solvent)的情况下,溶剂与共晶混合物的各个构成成分相互作用(氢键)而阻碍共晶混合物的构成之间的结合,因此难以保持共

晶混合物的特性。另外,包含共晶混合物的化妆料适合为无水剂型,但由于大部分的共晶混合物的比重比水大,因此在与油混合时发生沉淀,存在难以均匀地分散到低粘度油上的问题。以往,为了解决该问题,在组合物中追加了亲水性粉体,但具备亲水性的共晶混合物吸附及凝聚到亲水性粉体的表面而难以均匀地分散。

[0007] 因此,在这样的背景下,本发明人研究、开发了共晶混合物包含纯净水、AHA及氨基酸或2种氨基酸且改善了由较低的pH引起的刺激问题和剂型稳定性的化妆料组合物,由此完成了本发明。

发明内容

[0008] 技术课题

[0009] 本发明人为了研发改善在较低的pH下AHA带来刺激的问题及在将AHA或氨基酸应用于皮肤pH时具备较低的皮肤透过效果的问题的化妆料组合物而进行了研究,其结果确认到在化妆料组合物中以共晶混合物的形态添加纯净水、AHA及氨基酸;2种氨基酸;或纯净水及2种氨基酸,从而在弱酸性至中性的pH中在无皮肤刺激的情况下可提高AHA或氨基酸的皮肤透过率,即便在低温下也不析出氨基酸而保持稳定且均匀,并且在恶劣条件(例如,高温、高压等)下也能够保持角质剥离效果,由此完成了本发明。

[0010] 因此,本发明的目的在于提供一种如下的化妆料组合物:在化妆料组合物内以共晶混合物的形态包含纯净水、AHA及氨基酸;2种氨基酸;或纯净水和2种氨基酸,由此在弱酸性至中性的条件下也达到优异的角质剥离效果,刺激小且低温安全性优异,并且在恶劣条件下也保持角质剥离效果。

[0011] 解决技术课题的手段

[0012] 作为解决上述课题的手段,本发明的化妆料组合物提供包含含有纯净水、氨基酸及 α -羟基酸(AHA)或第1氨基酸及第2氨基酸的共晶混合物的化妆料组合物。

[0013] 在一个具体例中,本发明的化妆料组合物包含含有纯净水、氨基酸及 α -羟基酸(α -hydroxy acid,以下称为AHA)的共晶混合物。

[0014] 在本发明中,上述 α -羟基酸(AHA)和氨基酸包含在共晶混合物内,分别用于实现促进皮肤的角质剥离,改善毛孔,改善细纹,改善痤疮或改善脸部肤色这样的皮肤改善效果。

[0015] 在本发明中,上述 α -羟基酸是在羧酸的 α 位置的碳上添加醇基(alcohol group)或羟基(hydroxyl group)的化合物的总称,降低角质细胞的离子结合能而去除过度角质或促进新的细胞的形成而缩短随着皮肤老化而变长的角质化过程的周期,从而促进皮肤细胞的活性,起到改善皮肤的作用。另外,AHA促进由成纤维细胞(fibroblast)实现的胶原和弹性蛋白的生成,使皮肤具有弹性且柔嫩,促进真皮的重要的细胞外基质成分即粘多糖(mucopolysaccharide)的生成而增强皮肤保湿性。AHA通过酸的作用而有助于去除角质层中的角质之间的链接物,达到熔化角质,使其变软的效果。上述AHA可以是选自由包含在腐败的奶或西红柿汁等中的乳酸(lactic acid)、包含在桔子、橙子等的柠檬酸(citric acid)、包含在苹果等中的苹果酸(malic acid)、包含在葡萄酒等的酒石酸(tartaric acid)、包含在甘蔗等中的乙醇酸(glycolic acid)及扁桃酸(mandelic acid)构成的组的一个以上,但不限于此。

[0016] 在一个具体例中,上述AHA可以是乳酸(lactic acid)或苹果酸(malic acid)。上

述乳酸在AHA中因较少的分子量而使得皮肤渗透快,由此可快速体现作为目标的AHA的效果,苹果酸(malic acid)在制备共晶混合物时,保留多个羧基(carboxyl group)而引导更强的结合,分子结构与氨基酸,特别地与丝氨酸(serine)类似,由此有利于制备在结构上稳定的二聚体(dimer)或多聚体(multimer)形态的共晶混合物。

[0017] 在本发明的一个具体例中,在上述共晶混合物内包含AHA的情况下,相对于100重量份的共晶混合物,可包含1至50重量份的上述AHA,例如可包含5至40重量份,10至30重量份,15至20重量份,3至25重量份,5至20重量份,6至18重量份的上述AHA。当共晶混合物内包含的AHA小于1重量份时,不能实现作为目标的效果,当共晶混合物内包含的AHA超过50重量份时,对皮肤产生刺激感。

[0018] 如上述,在共晶混合物内含有AHA的情况下,共晶混合物可通过将上述AHA与通过极性分子之间的偶极-偶极引力、偶极-诱导偶极引力、氢键或范德华相互作用可结合的成分即氨基酸混合而制得。此时,上述AHA用作氢键供体(hydrogen bond donor,HBD),上述氨基酸用作氢键受体(hydrogen bond acceptor,HBA)。例如,作为上述氨基酸,可包含丙氨酸(alanine)、半胱氨酸(cysteine)、天冬氨酸(aspartic acid)、谷氨酸(glutamic acid)、苯丙氨酸(phenylalanine)、甘氨酸(glycine)、组氨酸(histidine)、异亮氨酸(isoleucine)、赖氨酸(lysine)、亮氨酸(leucine)、蛋氨酸(methionine)、天冬酰胺(asparagine)、吡咯赖氨酸(pyrrolysine)、脯氨酸(proline)、谷氨酰胺(glutamine)、精氨酸(arginine)、丝氨酸(serine)、苏氨酸(threonine)、硒代半胱氨酸(selenocysteine)、缬氨酸(valine)、色氨酸(tryptophan)或酪氨酸(tyrosine)。

[0019] 在本发明中,以全部100重量份的共晶混合物为基准,共晶混合物内的氨基酸的总含量可以是1至75重量份、5至70重量份、10至60重量份、15至50重量份、20至47重量份、10至70重量份、20至65重量份、30至60重量份、35至55重量份、40至50重量份、42至47重量份,但不限于此。当包含在共晶混合物内的氨基酸少于1重量份,则不能达到作为目标的效果,当包含在共晶混合物内的氨基酸超过75重量份,则给皮肤带来刺激感,且不溶解在组合物内而出现析出的问题。在一个具体例中,包含在共晶混合物内的氨基酸为丝氨酸、脯氨酸、苏氨酸、精氨酸或半胱氨酸。

[0020] 在本发明中,上述共晶混合物可由AHA及氨基酸制备,优选为,由纯净水、AHA及氨基酸制备。

[0021] 在本发明中,上述AHA和氨基酸以1:0.1至1:10的重量比包含在共晶混合物内,例如以1:0.3至1:5的重量比、以1:0.5至1:3的重量比、以1:0.7至1:2的重量比、以1:3至1:10的重量比、以1:5至1:8的重量比包含在共晶混合物内。

[0022] 在一般情况下,在存在纯净水的情况下,共晶混合物内的AHA被离子化而导致增加皮肤刺激的问题。对此,在以往的共晶混合物的情况下,需要通过蒸发、冷却或冻结干燥这样的追加的工序而去除溶剂(纯净水)的过程。但是,在本发明的共晶混合物中,AHA和氨基酸通过根据偶极-偶极引力、偶极-诱导偶极引力、氢键或范德华相互作用而实现的分子之间的结合,在存在纯净水的情况下也不会被离子化,不受增加皮肤刺激这样的负面影响,比较安全。

[0023] 对此,本发明的共晶混合物包含纯净水。本发明的共晶混合物包含纯净水,由此通过纯净水而具备0℃以下的较低的熔点,稳定地保持组合物内的氨基酸。另外,在共晶混合

物内包含纯净水,从而AHA和氨基酸被暴露在过量的水分,渐渐地被解离,由此通过促进角质剥离而显示出皮肤改善效果。因此,本发明的共晶混合物在各种环境变化下也不会析出氨基酸而均匀且稳定地保持液态。

[0024] 在本发明中,相对于全部100重量份的共晶混合物,包含25至80的重量份的上述纯净水。当包含在上述共晶混合物内的纯净水的含量小于25重量份的情况下,无法降低共晶混合物的熔点,因此氨基酸不能稳定地存在,当包含在上述共晶混合物内的纯净水的含量超过80重量份的情况下,因氢键的稳定性下降,降低AHA和氨基酸的皮肤透过度,降低氨基酸的含量,由此难以体现作为目标的效果。例如,在本发明的共晶混合物中,以全部重量的共晶混合物为基准,可包含30至75重量份、35至70重量份、40至65重量份、50至55重量份的纯净水,但不限于此。

[0025] 在其他具体例中,本发明的化妆料组合物包含含有第1氨基酸及第2氨基酸的共晶混合物。

[0026] 在本发明中,上述第1氨基酸及第2氨基酸可以是选自由丙氨酸(alanine)、半胱氨酸(cysteine)、天冬氨酸(aspartic acid)、谷氨酸(glutamic acid)、苯丙氨酸(phenylalanine)、甘氨酸(glycine)、组氨酸(histidine)、异亮氨酸(isoleucine)、赖氨酸(lysine)、亮氨酸(leucine)、蛋氨酸(methionine)、天冬酰胺(asparagine)、吡咯赖氨酸(pyrrolysine)、脯氨酸(proline)、谷氨酰胺(glutamine)、精氨酸(arginine)、丝氨酸(serine)、苏氨酸(threonine)、硒代半胱氨酸(selenocysteine)、缬氨酸(valine)、色氨酸(tryptophan)及酪氨酸(tyrosine)构成的组的一个以上。例如,上述第1氨基酸及第2氨基酸可以是选自由丝氨酸、精氨酸及谷氨酸构成的组的2种。

[0027] 在上述具体例中,以全部100重量份的共晶混合物为基准,共晶混合物内的氨基酸的总含量可以是1至75重量份、5至70重量份、10至60重量份、15至50重量份、20至47重量份、10至70重量份、20至65重量份、30至60重量份、35至55重量份、40至50重量份、42至47重量份,但不限于此。当包含在共晶混合物内的氨基酸少于1重量份的情况下,不能达到作为目标的效果,当包含在共晶混合物内的氨基酸超过75重量份的情况下,给皮肤带来刺激感,在组合物内不溶解而出现析出的问题。此时,以全部100重量份的共晶混合物为基准,可包含1至50重量份的第1氨基酸,并包含75重量份中去除第1氨基酸的重量份的程度的第2氨基酸。例如,可以包含1至25重量份的上述第2氨基酸。在本发明中,可以包含1至50重量份的上述第1氨基酸,优选包含5至40重量份、10至35重量份、15至30重量份的上述第1氨基酸。

[0028] 另外,本发明的共晶混合物还可包含纯净水。以全部100重量份的共晶混合物为基准,可包含25至80重量份的上述纯净水。关于包含在共晶混合物内的纯净水,可直接应用上述记载的内容。

[0029] 在本发明中,可由第1氨基酸及第2氨基酸制备上述共晶混合物,优选为,由纯净水、第1氨基酸及第2氨基酸制备上述共晶混合物。

[0030] 如上述,在包含纯净水、第1氨基酸及第2氨基酸的共晶混合物的情况下,以全部100重量份的共晶混合物为基准,包含25至80重量份的纯净水、1至50重量份的第1氨基酸及1至25重量份的第2氨基酸。

[0031] 在下面的实施例中确认了由2种氨基酸构成的共晶混合物具有减少毛孔数,改善皱纹,促进皮肤再生,增加胶原总量及增强皮肤弹性效果这样的皮肤改善效果,在高温这样

的恶劣条件下保管之后也保持如上述的皮肤改善效果。另外,在不包含AHA,仅包含2种氨基酸和纯净水的共晶混合物的情况下,在弱酸性或中性的酸度条件下,也显示出优异的皮肤透过度、角质剥离效果、低温安全性等。

[0032] 在本发明中,“共晶混合物”表示两种以上的固体或液体物质的混合物,具备较高的熔点的两个成分混合,通过极性分子之间的偶极-偶极引力、偶极-诱导偶极引力、分子之间的氢键或范德华相互作用,两个成分形成多聚体。如上述形成的多聚体阻碍各个成分要结晶化的能力,即,要变回固体状态的能力,具备比在各个成分中具备最低熔点的成分更低的熔点,从而在常温下可显示出液体状态。在本发明中,上述共晶混合物包含纯净水,从而最低熔点形成在零下,由此在各种环境中也能够保持稳定的组合物的形态。

[0033] 另外,在上述共晶混合物中,可通过具备极性的化合物之间结合而构成共晶混合物。上述具备极性的化合物可以是极性分子(polar molecule)或带电分子(charged molecule)。另外,在上述具备极性的化合物之间需要存在极性(polarity)之间的差异,相同的化合物不能构成共晶混合物。更具体地,构成上述共晶混合物的成分之间的pKa或pI值例如具备1.0以上、2.0以上、3.0以上、4.0以上、5.0以上、6.0以上或7.0以上的差异。此时,在构成上述共晶混合物的成分为具备多个pKa值的成分的情况下,以pKa1值为基准选择。

[0034] 更具体地,可在AHA或氨基酸(amino acid,AA)中选择具备极性的化合物。更具体地,构成共晶混合物的成分中的一个成分为AHA的情况下,作为其他化合物,可选择具备比该AHA的pKa1值更高的pI的氨基酸。例如,构成共晶混合物的AHA与氨基酸之间的pKa1值与pI值之间的差异可以为1.0以上、2.0以上、3.0以上、4.0以上、5.0以上、6.0以上或7.0以上。更具体地,在构成共晶混合物的成分中的一个成分为氨基酸的情况下,作为其他化合物,可选择具备比该氨基酸的pI值更高或更低的pI的氨基酸。例如,构成共晶混合物的两个氨基酸的pI值之间的差异可以为1.0以上、2.0以上、3.0以上、4.0以上、5.0以上、6.0以上或7.0以上。

[0035] 更具体地,可在极性氨基酸(polar AA)、带正电荷氨基酸(+charged AA)及带负电荷氨基酸(-charged AA)中选择具备极性的化合物。例如,可与极性氨基酸中的任一个和带正电荷氨基酸中的任一个构成共晶混合物。例如,可与极性氨基酸中的任一个和带负电荷氨基酸中的任一个构成共晶混合物。例如,可与带正电荷氨基酸中的任一个和带负电荷氨基酸中的任一个构成共晶混合物。极性氨基酸表示苏氨酸、酪氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸及天冬酰胺中的任一个。带正电荷氨基酸表示组氨酸、赖氨酸及精氨酸中的任一个。带负电荷氨基酸表示天冬氨酸及谷氨酸中的任一个。

[0036] 上述共晶混合物根据构成共晶混合物的成分的分子所具有的电荷、分子所具有的官能团的种类及数量及分子或官能团所具有的极性而决定其共晶混合物中所需的物质之间的比率。另外,根据分子的大小或类似性而决定其共晶混合物中所需的物质之间的比率。例如,精氨酸和谷氨酸、精氨酸和天冬氨酸、赖氨酸和谷氨酸、赖氨酸和天冬氨酸、精氨酸和天冬酰胺、及精氨酸和谷氨酰胺以1:1的摩尔比形成共晶混合物。例如,精氨酸和丝氨酸、精氨酸和苏氨酸、精氨酸和酪氨酸、精氨酸和天冬酰胺及精氨酸和谷氨酰胺以1:2的摩尔比形成共晶混合物。

[0037] 在本发明中,上述共晶混合物可作为与“共晶溶剂(eutectic solvent)”、“共晶体”或“共晶混合物水溶液”相同的意思的用语而混用。

[0038] 在一般情况下,在共晶混合物的情况下,在高温这样的恶劣条件下共晶混合被打破而导致共晶混合物的效果下降。对本发明的包含共晶混合物的化妆料组合物(A)和将A在高温条件下经过一定期间之后的化妆料组合物(B)的角质剥离效果进行比较可知,A比B高5%,优选为,高10%,更优选为,高12%,最优选为,高15%以上。另外,对本发明的包含共晶混合物的化妆料组合物(A)和将A在高温条件下经过一定期间之后的化妆料组合物(B)的皮肤透过度进行比较可知,A比B高5%,优选为,高10%,更优选为,高12%,最优选为,高15%以上。此时,在高温条件下经过一定期间的化妆料组合物是指在50℃下保管6周或在60℃下保管5周以上的化妆料组合物。

[0039] 本发明的共晶混合物为了改善涂敷到皮肤时的皮肤刺激这样的不适感,将酸度调节为pH3.5至pH10的值。本发明的共晶混合物在结构上在氨基酸的胺基或AHA的羧基均具备电荷的区间进行制备,由此上述区间可以为pH3.5以上。例如,将上述共晶混合物调节为具备pH4至pH9、pH5至pH8、pH6至pH7这样的弱酸性至中性的酸度。

[0040] 本发明的共晶混合物包含纯净水、AHA及氨基酸或2种氨基酸,从而因共晶混合物所具有的熔点下降特性,在低温下溶解度下降,可加大组合物的低温安全性。另外,在一般情况下,随着pH升高,AHA及/或氨基酸的皮肤透过率急剧下降,因此以往的化妆料保持了较低的pH。但是,本发明的共晶混合物在减少在弱酸性至中性的酸度中发生的皮肤的刺激的同时保持在较低的pH中具有较高的AHA及/或氨基酸的皮肤透过度。

[0041] 本发明的共晶混合物可通过选择本领域技术人员通常使用的任意的方之后在上述方法中追加添加水的工序而制得,上述共晶混合物的例示性的制备方法如下:

[0042] i) 将在构成共晶混合物的各个成分中具备最低熔点的成分加热到上述成分熔化的温度为止而制成液态,然后将剩余成分完全溶解到上述熔化的液体的方法,

[0043] ii) 在构成共晶混合物的各个成分中的一种以上所溶解的溶剂中完全地溶解,并在50℃以上的高温中溶解,以实现均质化的方法。

[0044] 此时,对于ii)的方法,根据溶剂的必要而使溶剂蒸发。

[0045] 在一个具体例中,通过ii)的方法而制备本发明的共晶混合物。

[0046] 作为ii)的具体例,在需要加热的反应槽和均质分散器(homo-disper)中准备试料。反应槽的材质不限,例如可使用玻璃烧杯或SUS材质的反应槽。为了制备共晶混合物,在氨基酸-氨基酸的情况下,以2:1的摩尔比准备丝氨酸和精氨酸,在氨基酸-AHA的情况下,以2:1的摩尔比准备丝氨酸和苹果酸。以准备的氨基酸-氨基酸或氨基酸-AHA的总重量为基准,纯净水的量可以是25至99重量份。优选为,与氨基酸-氨基酸或氨基酸-AHA的总重量相同的量即相对总重量,纯净水的含量为50重量份的方式准备。均质分散器的适合速度为600至4000rpm,但也可以是其以上或以下的速度。例如,均质分散器的速度可以是600至3000rpm、600至2000rpm、600至1500rpm、800至1200rpm、900至1100rpm。可在45至70℃的温度条件下进行加热,例如可在45至65℃、45至60℃、45至55℃下进行加热。反应时间优选为至少15分钟以上,当确认均质性时,停止加热并进行自然冷却。

[0047] 另外,作为用于掌握如上述这样获得的共晶混合物的均质性的方法,具有如下的方法:

[0048] i) 将以各个成分的溶解度以上溶解的过熔化溶液即共晶混合物放在黑色背景前而照射光来确认时,确认是否没有沉淀物而形成透明的混合物的方法,及

[0049] ii) 在形成共晶混合物时在低于各个成分的熔点的较低的温度下形成单一熔点, 因此利用DSC(Differential scanning calorimetry: 差示扫描量热) 机器而确认熔点的方法。

[0050] 当AHA及/或氨基酸完全被溶解时, 所获得的混合物透明且均质, 即便经过冷却工序也能够保持液体状态和透明度。如上述这样制备的共晶混合物在非常低的温度, 例如在低于0°C的温度下也不会导致相分离而均匀地存在, 由此保持透明的液体相。另外, 上述共晶混合物即便反复进行凝固和溶解过程, 其结合也不会被打破而得以保持。

[0051] 在本发明的化妆料组合中, 相对于全部重量的化妆料组合, 可包含0.01至50重量份的上述共晶混合物, 例如可包含0.05至40重量份、0.1至30重量份、0.5至25重量份、0.1至50重量份、1至35重量份、5至30重量份、0.5至40重量份、1至30重量份、5至28重量份、8至25重量份、1至50重量份、5至40重量份、10至35重量份、15至25重量份、18至25重量份、15至20重量份、10至20重量份、10至30重量份、10至40重量份、15至35重量份、20至30重量份的上述共晶混合物, 但不限于此。可根据化妆料组合物的剂型而适当调节上述共晶混合物的含量。

[0052] 在下面的实施例中确认了即便在化妆料内包含高含量的上述共晶混合物, 也会显示出较低的皮肤刺激和较高的皮肤透过度。

[0053] 如上所示, 本发明的包含共晶混合物的化妆料组合可实现优异的角质剥离促进效果、毛孔数减少效果、弹性增强及皱纹改善效果及皮肤再生促进效果这样的皮肤改善效果。

[0054] 本发明的化妆料组合可追加地包含油状成分。油状成分包含在组合内而存在于共晶混合物的外相, 从而有助于共晶混合物在组合内稳定地存在。

[0055] 上述油状成分可以是油或蜡中的一个以上。关于上述油及蜡, 可应用在本领域中作为化妆品的成分而通常使用的所有油或蜡。例如, 作为上述油, 可使用硅类油、酯类油、甘油三酸酯类油、烃类油或植物性油, 根据需要, 可将这些一个以上的成分配合而使用。

[0056] 例如, 作为上述硅类油, 可使用硅类流动性油或分散在油中的硅类交联聚合物等。例如, 作为硅类流动性油, 可使用环戊硅氧烷、环六硅氧烷、环庚硅氧烷、环甲硅油、环苯基甲硅油、环四硅氧烷、环三硅氧烷、二甲硅油、辛二甲硅油、辛基三甲硅油、辛基甲硅油、鲸蜡硬脂基甲硅油、十六烷基甲硅油、己基甲硅油、月桂基甲硅油、肉豆蔻酮、苯甲硅油、硬脂基甲硅油、硬脂基二甲硅油、三氟丙基甲硅油、十六烷基二甲硅油、二苯基甲硅烷氧基苯基三甲硅油、二甲基聚硅氧烷、甲基苯基聚硅氧烷、十甲基环五硅氧烷、甲基三甲硅油或苯基三甲硅油等。上述硅类油成分可单独使用或将两种以上的油混合而使用。作为硅类交联聚合物, 可使用二甲硅油交联聚合物、二甲硅油/乙烯基二甲硅油交联聚合物、聚二甲基矽氧烷 PEG-10/15交联聚合物或PEG-12二甲硅油/PPG-20交联聚合物, 但不限于此。

[0057] 作为酯类油, 可使用棕榈酸抗坏血酸酯、抗坏血酸、硬脂酸抗坏血酸酯、苹果酸二异硬脂酯、苯甲酸苄酯、苯并月桂酸酯、丁二醇二辛酸酯/二氯铵、丁二醇二异壬酸酯、甘草酸丁二醇酯、丁二醇硬脂酸酯、异硬脂酸丁酯、鲸蜡硬脂异壬酸酯、鲸蜡硬脂酸壬酸酯、辛酸十六烷基酯、己酸十六烷基酯、十六烷基异壬酸酯、乙基己醇辛酸酯/癸酸酯、己基异壬酸乙酯、异硬脂酸乙基己酯、月桂酸乙基己酯、月桂酸己酯、异硬脂酸十二烷基酯、异硬脂酸异丙酯、异硬脂酸异壬酸酯、异硬脂酸异硬脂酸酯、十六烷基乙基己酸酯、新戊二醇二癸酸酯、新

戊二醇二乙基己酸酯、新戊二醇二异壬酸酯、新戊二醇二异硬脂酸酯、季戊四醇硬脂酸酯、季戊四醇四乙基己酸酯、双季戊四醇六酸酯、聚甘油-2二异硬脂酸酯、聚甘油-2癸二酸异硬脂酸酯、聚甘油-2异硬脂酸酯、聚甘油-2四异硬脂酸酯、聚甘油-2三异硬脂酸酯、聚甘油-3二异硬脂酸酯、聚甘油-3异硬脂酸酯、聚甘油-4二异硬脂酸酯、聚甘油-4异硬脂酸酯、聚甘油-6二异硬脂酸酯、聚甘油-6癸二酸异硬脂酸酯或三乙基己酸等。

[0058] 作为甘油三酸酯类油,可使用C8-C12酸性甘油三酸酯、C12-C18酸性甘油三酸酯、辛酸/癸酸/甘油三酸酯、辛酸/癸酸/月桂酸甘油三酯、C10-C40异烷基酸性甘油三酸酯、C10-C18甘油三酸酯、甘油三乙酰基硬脂酸甘油酯、大豆甘油酯、山萘酸甲酯、三卡普林、三乙基己酸、三庚酸、三异硬脂精、三棕榈酸甘油酯或三硬脂精。

[0059] 作为烃类油,可使用液状石蜡(液体石蜡、矿物油)、石蜡、凡士林、微晶蜡或角鲨烯等。

[0060] 作为植物性油,可使用鳄梨油、小麦胚芽油、玫瑰果油、乳木果油、杏仁油、橄榄油、夏威夷果油、摩洛哥坚果油、白池花籽油、葵花籽油、蓖麻油、茶花油、玉米油、红花油、大豆油、油菜花油、澳洲坚果油、荷荷巴油、棕榈油、棕榈仁油或椰子油。

[0061] 作为上述蜡,可使用一般在化妆料中使用的烃类蜡、植物性蜡或硅蜡等所有蜡。例如,小烛树蜡、巴西棕榈蜡、米蜡、珠蜡、羊毛脂、地蜡(Ozokerite)、地蜡(Ceresin wax)、石蜡、微晶蜡、C30-C45烷基二甲基甲硅烷基聚丙基倍半硅氧烷、乙烯/丙烯聚合物或聚乙烯蜡,但不限于此。

[0062] 关于上述油状成分的含量,不作特别限定,可包含除了组合物内的上述说明的共晶混合物之外的剩余含量。

[0063] 本发明的化妆料组合物可追加地包含在一般的化妆品中可使用的所有种类的成分,例如甘油、丁二醇、丙二醇、己二醇、甲基葡萄糖-20、双甘油、乙基己基甘油这样的保湿剂;乙基己基甲氧基肉桂酸酯、水杨酸乙基己酯、乙基己基三嗪宗、奥克立林、双-乙基己氧苯酚甲氧苯基三嗪这样的防晒霜;三乙醇胺这样的pH调节剂;卡波姆、黄原胶、丙烯酸酯/C10-30丙烯酸烷基酯交联聚合物、玻尿酸这样的增稠剂;苯氧乙醇、苯甲酸甲酯、对羟苯甲酸丙酯这样的防腐剂;BHT、乙基抗坏血酸醚、抗坏血酸这样的抗氧化剂; β -葡聚糖这样的皮肤调节剂;鲸蜡硬脂基葡萄糖苷、山梨醇硬脂酸酯这样的表面活性剂;香料或色素,对其成分不作限定。

[0064] 包含在本发明的化妆料组合物中的上述的成分分别优选在不超过中国政府所规定的「化妆品安全·技术规范」中规定的最大使用量的范围内包含在本发明的化妆料组合物中。

[0065] 本发明的化妆料组合物可制备成本领域中通常所制备的任何剂型。例如,上述化妆料组合物可具备弹性化妆水或营养化妆水等这样的化妆水、喷雾类型的化妆水、保湿乳液、身体乳等这样的乳液、营养霜、保湿霜、眼霜等这样的霜、膏、精华、化妆软膏、喷雾、啫喱、面膜、防晒霜、底妆、液体类型或喷雾类型等粉底霜、粉体、洁面乳、截面油这样的彩妆去除剂、洁面泡沫、香皂、沐浴露等这样的清洗剂等剂型,但不限于此。

[0066] 在一个具体例中,上述化妆料组合物的剂型为香脂油(balm)、油包水型(W/O)、水包油型(O/W)、可溶化剂型或油剂型。

[0067] 在本发明中,上述“可溶化剂型”是指,少量的油成分透明地溶解到水中的剂型,是

油滴(drop)的直径比可视光的波长小而不存在散射或反射而不会妨碍光的直线性,由此表示透明性相的剂型。作为具备上述可溶化剂型的化妆料组合物,可以是透明的柔肤水、爽肤水、生发香水、或护发液,但不限于其种类。

[0068] 本发明的化妆料组合物可按照一般的使用方法而使用,并可根据使用者的皮肤状态或爱好而改变其使用次数。

[0069] 另外,本发明提供上述化妆料组合物的制备方法。

[0070] 在一个具体例中,上述化妆料组合物包含:将纯净水、氨基酸及 α -羟基酸混合而制备共晶混合物的步骤;及

[0071] 制备包含上述共晶混合物的化妆料组合物的步骤。

[0072] 在上述制备方法中,关于纯净水、氨基酸及 α -羟基酸、共晶混合物及化妆料组合物,可直接应用上述的内容。

[0073] 另外,制备上述共晶混合物的步骤在600至4000rpm及45至70°C的均质化条件下进行。根据本发明,在上述这样的均质化条件下构成共晶混合物的成分均匀地混合而实现上述这样的共晶混合物的皮肤改善效果、对皮肤的低刺激性及优异的剂型安全性。

[0074] 在其他具体例中,上述化妆料组合物包含:将第1氨基酸及第2氨基酸混合而制备共晶混合物的步骤;及

[0075] 制备包含上述共晶混合物的化妆料组合物的步骤。

[0076] 另外,制备上述共晶混合物的步骤包含追加纯净水的步骤。

[0077] 在上述制备方法中,关于第1氨基酸、第2氨基酸、纯净水、共晶混合物及化妆料组合物,可直接应用上述的内容。

[0078] 另外,制备上述共晶混合物的步骤在600至4000rpm及45至70°C的均质化条件下进行。根据本发明,在上述这样的均质化条件下将构成共晶混合物的成分均匀地混合而实现上述这样的共晶混合物的皮肤改善效果、对皮肤的低刺激性及优异的剂型安全性。

[0079] 通过参照后述的实施例及制备例可清楚地理解本发明的优点及特征、达到这些优点的方法。但本发明不限于下面公开的实验例及制备例,可以彼此不同的各种形态体现,本实施例及制备例仅仅是为了完整地公开本发明,并向本领域的技术人员完整地提供发明的范围而提供。

[0080] 发明效果

[0081] 本发明的化妆料组合物以共晶混合物的形态包含 α -羟基酸(AHA)、氨基酸及纯净水或将2种氨基酸,从而在弱酸性乃至中性的pH中,在没有皮肤刺激的情况下提高AHA及/或氨基酸的皮肤透过率,由此实现优异的角质剥离效果、毛孔数减少效果、皮肤弹性增强效果及皮肤再生促进效果,在低温下没有析出氨基酸而稳定且均匀地保持。

附图说明

[0082] 图1作为在-20°C下确认根据共晶混合物的形成而产生的最低熔点的结果,(A)表示包含高含量的丝氨酸的丝氨酸水溶液(比较例1)的结果,(B)表示丝氨酸和苹果酸的混合物(比较例2)的结果,(C)表示本发明的共晶混合物(实施例1)的结果,(D)表示包含低含量的丝氨酸的丝氨酸水溶液(比较例3)的结果,(E)表示本发明的共晶混合物水溶液(实施例2)的结果。

[0083] 图2是对根据本发明的共晶混合物的形成与否而确认皮肤透过程度的结果。

[0084] 图3的A表示根据丝氨酸和精氨酸的摩尔比而实现的粘度变化,B表示根据丝氨酸和精氨酸的摩尔比而实现的电导率(conductivity)的变化。

[0085] 图4a的A表示丝氨酸(Ser)的NMR分析结果,B表示精氨酸(Arg)的NMR分析结果。

[0086] 图4b的C表示由丝氨酸和精氨酸构成的共晶混合物的NMR分析结果,D表示向由丝氨酸和精氨酸构成的共晶混合物添加柠檬酸时的NMR分析结果,E表示向由丝氨酸和精氨酸构成的共晶混合物添加柠檬酸,并在恶劣条件(40℃)下保管1个月之后的NMR分析结果。

[0087] 图5的A表示丝氨酸(Ser)的IR光谱分析结果,B表示精氨酸(Arg)的IR光谱分析结果,C表示丝氨酸和精氨酸的共晶混合物的IR光谱分析结果。

[0088] 图6是通过使用包含丝氨酸-精氨酸共晶混合物的精华(乳液)而达到的20岁~40岁参加者的各个年龄段的毛孔数减少效果的确认结果。

[0089] 图7表示通过使用包含丝氨酸-精氨酸共晶混合物的精华(乳液)而达到的20岁~40岁参加者的毛孔数减少效果的感官评价(体验效果评价)结果。

[0090] 图8是通过使用包含丝氨酸-精氨酸共晶混合物的精华(乳液)而达到的20岁~40岁参加者的真皮密度检测结果。

[0091] 图9表示通过使用包含丝氨酸-精氨酸共晶混合物的精华(乳液)而达到的20岁~40岁参加者的真皮密度增加(皮肤弹性增加)的感官评价(体验效果评价)结果。

[0092] 图10是对源自人的角质形成细胞细胞株即HaCaT细胞涂敷精氨酸-谷氨酸共晶混合物而确认皮肤再生促进效果的结果。

具体实施方式

[0093] 下面,通过实施例而对本发明进行详细说明。但是,以下实施例仅对本发明进行例示,本发明的内容不限于以下实施例。

[0094] 实施例1及2.制备包含AHA和氨基酸的共晶混合物水溶液

[0095] 通过如下的方法制备了共晶混合物水溶液。

[0096] 关于实施例1的共晶混合物,以100重量份的共晶混合物为基准,准备具备约130℃的熔点的苹果酸(DL-malic acid,FUSO,Japan:DL-苹果酸,日本扶桑)18重量份,并将上述苹果酸加热到熔点为止而制备成液态。在上述液态苹果酸中添加20重量份的丝氨酸(L-serine,EVONIK,Germany:L-丝氨酸,德国赢创)之后保持温度并在1,300rpm下搅拌30分钟而使其完全地溶解。利用NaOH将完全溶解的液态进行中和,使pH成为6.5。之后,在常温下自然冷却,利用卡尔·费歇尔(Karl Fischer)滴定法而添加水,直到全部共晶混合物内的水分含量为53重量份为止,然后进行搅拌,从而最终使丝氨酸含量为20重量份,苹果酸含量为18重量份。

[0097] 实施例2的共晶混合物是以全部100重量份的共晶混合物为基准,将之前制备的实施例1的25重量份的共晶混合物添加到纯净水而进行制备的。此时,上述水溶液内的丝氨酸为5重量份,苹果酸为4.5重量份。

[0098] 表1

[0099]

成分(重量份)	实施例1	实施例2
纯净水	53	88.25

苹果酸	18	4.5
丝氨酸	20	5
NaOH	9	2.25
总和	100	100

[0100] 比较例1.制备包含高含量的丝氨酸的丝氨酸水溶液

[0101] 以全部100重量份的水溶液为基准,以包含20重量份的丝氨酸(L-Serine,EVONIK,Germany)的方式混合到纯净水而制备了丝氨酸水溶液。

[0102] 比较例2.制备包含高含量的丝氨酸和苹果酸的丝氨酸及苹果酸的水溶液

[0103] 在纯净水中混合丝氨酸和苹果酸并利用NaOH进行调整,以pH成为6.5。最终制备的混合物水溶液以全部100重量份的混合物为基准,包含20重量份的丝氨酸(L-Serine,EVONIK,Germany)、18重量份的苹果酸(DL-Malic acid,FUSO,Japan)。

[0104] 比较例3.制备包含低含量的丝氨酸的丝氨酸水溶液

[0105] 以全部100重量份的水溶液为基准,以包含5重量份的丝氨酸(L-Serine,EVONIK,Germany)的方式混合到纯净水而制备了丝氨酸水溶液。

[0106] 比较例4.制备包含低含量的丝氨酸和苹果酸的丝氨酸及苹果酸的水溶液

[0107] 在纯净水中混合丝氨酸及苹果酸并利用NaOH进行调整,以pH成为6.5。最终的混合物水溶液为以全部100重量份的混合物为基准,以包含5重量份的丝氨酸(L-Serine,EVONIK,Germany)、4.5重量份的苹果酸(DL-Malic acid,FUSO,Japan)的方式混合到纯净水而制备了丝氨酸及苹果酸的水溶液。

[0108] 比较例5.制备苹果酸水溶液

[0109] 以全部100重量份的水溶液为基准,以包含4.5重量份的苹果酸(DL-Malic acid,FUSO,Japan)的方式混合到纯净水而制备了苹果酸水溶液。

[0110] 实施例3及4.制备包含2种氨基酸的共晶混合物水溶液

[0111] 通过如下的方法制备了由2种氨基酸构成的共晶混合物水溶液。

[0112] 实施例3的共晶混合物是通过如下方法制得的:以100重量份的共晶混合物为基准,准备21重量份的具备约220°C的熔点的精氨酸(L-arginine,DAESANG,Republic of Korea:L-精氨酸,大象,韩国),并向其中添加26重量份的丝氨酸(L-serine,EVONIK,Germany),然后添加10重量份的纯净水,在保持90°C温度的情况下在1,300rpm下搅拌30分钟而使其完全地溶解。实施例4的共晶混合物是通过如下的方法而制得的:在实施例3的共晶混合物中添加6重量份的用于进行pH调节的含水柠檬酸(Citric acid,CIBA SPECIALITY CHEMICALS,Switzerland:柠檬酸,汽巴精化股份有限公司,瑞士),并保持90°C温度,在1,300rpm下搅拌30分钟而使其完全地溶解。之后,在常温下自然冷却,在实施例3和4的共晶混合物中利用卡尔·费歇尔(Karl Fischer)滴定法而添加水,直到在全部共晶混合物内的水分含量为50至55重量份为止,然后进行了搅拌。上述实施例3和4的pH分别示出了8.7和6.5的值。

[0113] 表2

成分(重量份)	实施例3	实施例4
纯净水	53	52
精氨酸	21	15

丝氨酸	26	27
含水柠檬酸	0	6
总和	100	100

[0115] 实验例1. 确认共晶混合物水溶液的熔点、低温稳定性及稳定度

[0116] 1) 熔点确认

[0117] 对上述实施例1中制备的共晶混合物水溶液、比较例1的丝氨酸水溶液及比较例2的丝氨酸及苹果酸的水溶液的根据熔点下降导致的性状进行了比较。上述实验中在-20℃下静置实施例1、比较例1及2的溶液并确认了相的变化,由此检测了熔点。其结果如图1所示。图1中,A、B及C分别依次表示比较例1、比较例2及实施例1。

[0118] 根据图1可确认,在如实施例1这样由丝氨酸、苹果酸及纯净水形成的共晶混合物的情况下,形成-20℃以下的熔点而在-20℃下保持液态。在实施例3和4中制备的共晶混合物水溶液也通过共晶混合物的形成而引起熔点下降,由此具备比具有0℃的熔点的水更低的-20℃左右或其以下的熔点。

[0119] 2) 确认低温安全性

[0120] 为了确认添加了共晶混合物的水溶液的低温安全性,反复地进行7次的将上述比较例3及实施例2的水溶液在低温(-20℃)下冷冻保管而使其完全地凝固之后在常温(25℃)下溶解的过程,由此通过肉眼确认了安全性。其结果如图1所示,图1的D表示比较例3的水溶液的结果,E表示实施例2的水溶液的结果。

[0121] 根据图1的D及E可确认,在比较例3的丝氨酸水溶液的情况下,在低温下通过溶解度减少而析出丝氨酸,在溶解之后析出的丝氨酸被沉淀,如实施例2这样包含共晶混合物的水溶液中未发生析出。由此可知,在包含共晶混合物的水溶液中,在-20℃这样的低温下可保持安全性。

[0122] 另外,确认了在实施例3和4中制备的共晶混合物水溶液未发生析出或在常温下静置之后通过轻轻的搅拌发生再熔化。由此可知,在包含含有2种氨基酸的共晶混合物的实施例3和4中,在-20℃这样的低温下可保持安全性。

[0123] 3) 确认稳定性

[0124] 为了确认共晶混合物水溶液的稳定性,将与实施例1相同的丝氨酸含量的比较例1的丝氨酸水溶液和实施例1、3及4的共晶混合物水溶液装入50ml的测试管中并在常温(25℃)及-20℃下分别放置12小时而静置了4周。根据试料内的析出与否来确认了上述溶液的稳定性,其结果如下面的表3所示。

[0125] 表3

[0126]

		比较例 1	实施例 1	实施例 3	实施例 4
第一周	常温	保持水溶液	保持水溶液	保持水溶液	保持水溶液
	-20℃	析出试料	保持水溶液	保持水溶液	保持水溶液
第二周	常温	保持水溶液	保持水溶液	保持水溶液	保持水溶液
	-20℃	析出试料	保持水溶液	保持水溶液	保持水溶液
第三周	常温	保持水溶液	保持水溶液	保持水溶液	保持水溶液
	-20℃	析出试料	保持水溶液	保持水溶液	保持水溶液
第四周	常温	保持水溶液	保持水溶液	保持水溶液	保持水溶液
	-20℃	析出试料	保持水溶液	保持水溶液	保持水溶液

[0127] 如上述表3所示,虽然在常温和-20℃下反复静置,但在本发明的实施例1、3、4的共晶混合物水溶液中未析出试料,保持水溶液相,从而确认了在各种环境变化下也能够保持安全性。相反地,在与实施例1相同的浓度的丝氨酸水溶液即比较例1的情况下,显示出在-20℃下析出试料的结果。

[0128] 实验例2.共晶混合物水溶液的角质剥离效果

[0129] 为了确认上述实施例2的丝氨酸的根据浓度而改变的共晶混合物水溶液的角质剥离效果,在猪背皮肤涂敷了上述水溶液。具体地,在1mm厚度的猪背皮肤上利用活体检测(biopsy)工具取了6mm直径的样本。将此放入96-孔板,用磷酸盐缓冲盐水(PBS)清洗1次,然后添加了100 μl 的上述实施例2的共晶混合物水溶液。此时,为了比较角质剥离效果,通过相同的方法向猪背皮肤添加了100 μl 的比较例4的丝氨酸-苹果酸混合物。将用各个水溶液处理的猪背皮肤样本在37℃的温度、50%的湿度条件下保管16小时,然后用细胞计数器检测脱离的角质的数量,由此确认了角质剥离效果。此时,作为阴性对照群,添加纯净水而使用,作为1次阳性对照群,添加角质剥离成分中的一个成分即pH4的10%葡萄糖酸内酯(polyhydroxy acid,PHA,多羟基酸)而使用,作为2次阳性对照群,添加pH6的10%葡萄糖酸内酯而使用。在2次阳性对照群的情况下,以相对1次阳性对照群达到15至20%的功效的条件为基准,对角质剥离效果进行了评价。在此,1次阳性对照群作为用于比较实际实验例之间的值的基准而应用,通过[(样本的结果值)/(1次阳性对照群的值)×100]计算角质剥离相对值(%)而进行了记载。其结果如表4所示。

[0130] 表4

[0131]	应用物质	pH	角质剥离 相对值 (%)
	[实施例 2]的水溶液:丝氨酸-苹果酸共晶混合物(丝氨酸 5 重量份, 苹果酸 4.5 重量份)	6.5	92.6
	[比较例 4]的组合物:丝氨酸-苹果酸单纯混合物(丝氨酸 5 重量份, 苹果酸 4.5 重量份)	6.5	82.3
	[1 次阳性对照群]PHA (pH4.0)	4.0	100
	[2 次阳性对照群]PHA (pH6.0)	6.0	18.8
	[阴性对照群]纯净水	-	7.1

[0132] 如上述表4所示,与丝氨酸水溶液相比,在使用本发明的共晶混合物水溶液的实施例2的结果中显示出较高的角质剥离效果。另外,与pH4的角质剥离成分即10%的葡萄糖酸内酯(PHA)(1次阳性对照群)进行比较可确认,虽然在本发明的实施例2的水溶液中具备更高的pH值,但显示出与(pH6.5)类似的水平的角质剥离效果。即,本发明的实施例2的水溶液在刺激少的弱酸性或中性的pH条件下也能够显示出与具备较低的pH的以往的角质剥离成分类似水平乃至更优异的角质剥离效果。另外,与苹果酸水溶液和丝氨酸-苹果酸单纯混合液相比,在本发明的共晶混合物水溶液中角质剥离功效得到增强,由此可确认包含纯净水的共晶混合物具备更优异的角质剥离功效。

[0133] 实验例3. 确认弱酸性条件下的共晶混合物水溶液的皮肤透过度

[0134] 对弱酸性条件(pH6.5)下的共晶混合物水溶液的皮肤透过度进行了确认。分别准备10 μ g的比较例1、2及实施例1的水溶液而涂敷到均匀的面积的猪皮肤。在6孔-板上放置用磷酸盐缓冲盐水(PBS)打湿的纸巾,并在纸巾上放置猪皮肤的状态下在37 $^{\circ}$ C的温度、50%的湿度条件下保管了12小时。之后,用棉棒及角质胶带去除未渗透到皮肤的试料并检测了猪皮肤的重量。用均质器将猪皮肤打碎,然后添加1ml的水,将试料内的氨基酸和共晶混合物充分地溶解之后在12,000rpm下进行了10分钟的离心分离。离心分离之后将0.5ml的上清液分离并利用在本实验中使用的标准试料的液体色谱法对透过皮肤的试料(丝氨酸)的浓度定量,然后除以猪皮肤重量,由此将每个g组织的试料(丝氨酸)的质量与初期投入的丝氨酸的质量进行比较而求出了透过率。上述皮肤透过度的结果如图2图示。

[0135] 根据图2可确认,在pH6.5条件下,与丝氨酸水溶液(图2的L-丝氨酸)相比,在使用本发明的共晶混合物水溶液的实施例2(图2的共晶体)的结果中显示出更高的猪皮肤透过率。另外,根据图2和参考文献可确认,与AHA的一种即乳酸(乳酸;参考文献1)和 β -羟酸(β -hydroxy acid,以下称为BHA)的一种即水杨酸(参考文献2)相比,实施例2显示出优异的皮肤透过功效。不仅如此,与丝氨酸-苹果酸的单纯混合液(图2的丝氨酸-苹果酸)相比,在包含纯净水的本发明的共晶混合物中显示出较高的猪皮肤透过度。即,根据本发明的共晶混合物所具有的较高的皮肤透过度可知,可达到之前的实验例2中确认的那样的优异的角质剥离效果。

[0136] [参考文献]

[0137] 1.S.E Wolverton, α -Hydroxy acids.In Comprehensive Dermatologic Drug Therapy,3rdet.,Elsevier,2012,570.

[0138] 2.S.E.Wolverton, α -hydroxy acids,In Comprehensive Dermatologic Drug Therapy,3rdedition,Elsevier,570(2012)

[0139] 实施例5至7.制备共晶混合物水溶液

[0140] 用下面的表5这样的组成及含量制备了实施例5至7的共晶混合物水溶液。首先,准备具有130°C的熔点的苹果酸(DL-Malic acid,FUSO,Japan),并加热到熔点为止而制备成液态。在制备的液态苹果酸中分别添加脯氨酸(L-Proline,Sigma Aldrich,USA:L-脯氨酸,美国西格玛奥德里奇)、苏氨酸(L-Threonine,Sigma Aldrich,USA:L-苏氨酸,美国西格玛奥德里奇)及半胱氨酸(L-cystein,SigmaAldrich,USA:L-半胱氨酸,美国西格玛奥德里奇),并在保持温度的情况下,在1,300rpm下搅拌30分钟而使其完全地溶解。当上述溶液完全地溶解时,利用NaOH而中和成pH6.5,然后在常温下自然冷却,并利用卡尔·费歇尔(Karl Fischer)滴定法而检测全部共晶混合物内的水分含量,并确认了共晶混合物的形成与否、保管4周之后的试料的析出与否。其结果如下面的表6所示。此时,将添加了脯氨酸的共晶混合物水溶液记载为实施例5,将添加了苏氨酸的共晶混合物水溶液记载为实施例6,将添加了半胱氨酸的共晶混合物水溶液记载为实施例7。

[0141] 表5

成分 (重量份)	实施例 5	实施例 6	实施例 7
纯净水	56	54	52
苹果酸	16	16	16
脯氨酸	20	-	-
苏氨酸	-	20	-
半胱氨酸	-	-	20
NaOH	8	10	12
总和	100	100	100

[0143] 表6

	实施例 5	实施例 6	实施例 7
pH	6.5	6.5	6.5
共晶混合物形成与否	形成	形成	形成
共晶混合物水溶液内的水分含量 (全部水溶液 100 重量份基准)	56 重量份	54 重量份	52 重量份
4 周之后的试料析出与否	未析出	未析出	未析出

[0145] 制备例1.制备香脂油(balm)剂型的化妆料组合物

[0146] 用下面的表7的组成制备了包含上述共晶混合物水溶液的香脂油剂型的化妆料组

合物。具体地,将下面的成分中的水相部(纯净水、1,2-己二醇、实施例1的组合物)在常温下均匀地溶解,在全部成分中将除了水相部之外的油相部在90℃下均匀地溶解,然后将水相部混合,并在常温下进行冷却凝固而制备了香脂油剂型的化妆料组合物。

[0147] 表7

[0148]	成分(重量份)	制备例 1
	1, 2-己二醇	0.5
	环戊硅氧烷	30
	聚二甲基硅氧烷/乙烯基聚二甲基硅氧烷交联聚合物	13
	地蜡	10
	己基癸醇乙基己酸酯	15
	二甲硅油/多晶硅-11	10
	PEG-10 二甲硅油	3
	山梨醇油酸酯	0.5
	实施例 1 (丝氨酸-苹果酸-水共晶混合物水溶液)	18
	纯净水	-
	总和	100

[0149] 实施例8及比较例6、7.制备水包油(Oil in Water)剂型的丝氨酸化妆料组合物

[0150] 用下面的表8的组成制备了包含共晶混合物或丝氨酸水溶液的水包油(O/W)剂型的化妆料组合物。具体地,将下面的成分中的水相部在常温下均匀地溶解,将油相部在90℃下均匀地溶解。之后,在溶解的水相部中混合油相部并进行冷却,由此制备了水包油剂型的化妆料组合物。

[0151] 表8

[0152]	成分(重量份)	实施例8	比较例6	比较例7
	纯净水	47.3	67.1	72.1
	1,2-己二醇	2	2	2
	甘油	10	10	10
	丁二醇	2	2	2
	环戊硅氧烷	7	7.2	7.2
	二甲硅油	4.5	4.5	4.5
	聚山梨酯60	1.5	1.5	1.5
	卡波姆	0.35	0.35	0.35
	氨丁三醇	0.35	0.35	0.35
	实施例1(括号内为丝氨酸含量重量份)	25(5)	-	-
	丝氨酸	-	5	-

总和	100	100	100
----	-----	-----	-----

[0153] 实验例4. 确认皮肤透过效果

[0154] 利用上述水包油剂型的化妆料组合物即实施例8、比较例6及比较例7, 通过如下的方法确认了皮肤透过效果。

[0155] 分别准备10 μ g的实施例8及比较例6、7而涂敷到均匀的面积的猪皮肤。在6孔-板上放置用酸盐缓冲盐水(PBS)打湿的纸巾, 并在纸巾上放置猪皮肤的状态下, 在37 $^{\circ}$ C的温度、50%的湿度条件下保管了12小时。之后, 利用棉棒及角质胶带去除未渗透到皮肤的试料, 对猪皮肤的重量进行了检测。利用均质器将猪皮肤打碎, 然后追加1ml的水而使试料内的氨基酸和共晶混合物充分地溶解, 然后在12,000rpm下进行了10分钟的离心分离。在离心分离之后, 使0.5ml的上清液分离并利用在本实验中使用的标准试料的液体色谱法而对透过到皮肤的试料(丝氨酸)的浓度进行定量, 然后除以猪皮肤重量, 将每g组织的试料(丝氨酸)的质量与初期投入的丝氨酸的质量进行比较而求出了透过率。其结果如表9所示。

[0156] 表9

	实施例 8	比较例 6	比较例 7
[0157] 每个单位面积的丝氨酸猪皮透过量 [μ g/cm ²]	1.81 $\pm$ 0.054	1.02 $\pm$ 0.042	未检测到

[0158] 根据上述表9可确认, 在实施例8的情况下, 与包含相同量的丝氨酸的比较例6相比, 皮肤透过度提高了约77%。

[0159] 制备例2. 制备油包水(Water in Oil)剂型的化妆料组合物

[0160] 用下面表10的组成制备了包含共晶混合物水溶液的油包水(W/O)剂型的化妆料组合物。具体地, 将下面成分中的水相部在常温下均匀地溶解, 将油相部在90 $^{\circ}$ C下均匀地溶解。之后, 在溶解的油相部中混合水相部而进行冷却, 由此制备了油包水剂型的化妆料组合物。

[0161] 表10

[0162] 成分(重量份)	制备例2
纯净水	45.4
实施例1(丝氨酸-苹果酸-水共晶混合物水溶液)	15
氯化钠	1
1,2-己二醇	0.7
甘油	17
二丙二醇	5
二甲硅油	9.5
二苯基甲硅烷氧基苯基三甲硅油	1
PEG-10二甲硅油	0.2
二甲硅油, 二甲硅油/PEG-10/15交联聚合物	5.2
总和	100

[0163] 实施例9及比较例8.制备水包油 (Oil in Water) 剂型的化妆料组合物

[0164] 用下面的表11的组成制备了包含共晶混合物水溶液的水包油 (O/W) 剂型的化妆料组合物。具体地,将下面的成分中的水相部及油相部分别在常温下均匀地溶解,之后在溶解的水相部中混合油相部而制备了水包油剂型的化妆料组合物。

[0165] 表11

成分 (重量份)	实施例9	比较例8
纯净水	58.3	73.3
实施例1 (丝氨酸-苹果酸-水共晶混合物水溶液)	15	-
1,2-己二醇	1	1
甘油	10	10
丁二醇	2	2
环戊硅氧烷	7	7
二甲硅油	4.5	4.5
聚山梨酯60	1.5	1.5
丙烯酸酯/C10-30丙烯酸烷基酯交联聚合物	0.35	0.35
氨丁三醇	0.35	0.35
总和	100	100

[0167] 实施例10及比较例9.制备可溶化剂型的化妆料组合物

[0168] 用下面的表12的组成制备了包含共晶混合物水溶液的可溶化剂型的化妆料组合物。具体地,将下面的成分中的水相部及少量的油相部分别在常温下均匀地溶解,之后在溶解的水相部混合少量的油相部而制备了可溶化剂型的化妆料组合物。

[0169] 表12

成分 (重量份)	实施例10	比较例9
纯净水	79.7	87.7
实施例3 (丝氨酸-精氨酸共晶混合物水溶液)	8	-
改性酒精	2	2
甘油	4	4
丁二醇	2	2
1,2-己二醇	2	2
PEG-40氢化蓖麻油	0.6	0.6
卡波姆	0.8	0.8
氨丁三醇	0.8	0.8
香料	0.1	0.1
总和	100	100

[0171] 实施例11及比较例10.制备油剂型的化妆料组合物

[0172] 用下面的表13的组成制备了包含共晶混合物水溶液的油剂型的化妆料组合物。具体地,将下面的成分中的少量的水相部及油相部分别在常温下均匀地溶解,之后将溶解的少量的水相部混合到油相部而制备了油剂型的化妆料组合物。

[0173] 表13

[0174]	成分(重量份)	实施例11	比较例10
	实施例3(丝氨酸-精氨酸共晶混合物水溶液)	0.5	-
	矿物油	8	8
	橄榄油	10	10
	己酸十六烷基酯	76.6	76.6
	PEG-30失水山梨醇四油酸酯	4.9	4.9
	纯净水	-	0.5
	总和	100	100

[0175] 实验例5. 确认皮肤改善效果

[0176] 将如上述这样制备的实施例9和比较例8的化妆料组合物涂敷到皮肤9周而对皮肤改善效果(肤色、肤质、毛孔数及黑头数)进行了评价。用经过鼻子的假想的线而将接受试验者的脸部分成一半,分别在右侧皮肤涂敷实施例9的化妆料组合物,在接受试验者的左侧皮肤涂敷了比较例8的化妆料组合物。之后,在第3周及第9周照着镜子比较了右侧和左侧的皮肤改善效果,利用5分标准进行了感官评价。其结果如表14所示。在下面的表14中,利用5分标准而示出了第0周时对各个相应项目烦恼的分数。为了排除季节、个人身体状态、心情等根据时间而不同的外部要素,对各个周的满意度的变化未进行评价,仅通过在各个时点对右侧和左侧的状态进行比较来对共晶混合物的功效进行了评价。

[0177] [皮肤改善效果评价基准]

[0178] <第0周>

[0179] 5分:该项目的皮肤状态非常优异,完全无烦恼

[0180] 4分:该项目的皮肤状态比较好,几乎无烦恼

[0181] 3分:该项目是普通的皮肤状态,稍微存在烦恼

[0182] 2分:该项目的皮肤状态不好,具有烦恼

[0183] 1分:该项目的皮肤状态非常不好,具有很大的烦恼

[0184] <第3周及第9周>

[0185] 5分:相对左侧,右侧的皮肤改善效果非常优异

[0186] 4分:相对左侧,右侧的皮肤改善效果优异

[0187] 3分:难以体验右侧和左侧的皮肤改善效果

[0188] 2分:相对右侧,左侧的皮肤改善效果优异

[0189] 1分:相对右侧,左侧的皮肤改善效果非常优异

[0190] 表14

[0191]

消费者体验项目	第 0 周 (n=25)	第 3 周 (n=25)	第 9 周 (n=5)
整体的毛孔状态变好	-	3.0	3.8
照镜子时明显的黑头减少	2.84	3.1	4.0
照镜子时明显的毛孔数减少	2.32	3.0	4.2
像黑点一样的毛孔的数量减少	2.92	3.1	4.0
用手触摸时皮肤粗糙感减少	2.72	3.3	3.4
皮肤的光滑度得到改善	2.72	3.3	3.4
肤色的均匀度得到改善	2.88	3.0	3.2

[0192] 在第3周及第9周的情况下,以3分为平均,分数值越高,表示消费者涂敷了共晶混合物之后右侧的皮肤改善体验效果明显。对此,根据上述表14可确认,在涂敷9周的本发明的化妆料的情况下,可体验到皮肤改善效果,特别地,如黑头、毛孔数及黑色的毛孔等这样的相对消费者的烦恼难以获得体验功效的皮肤烦恼得到戏剧性改善。

[0193] 实验例6. 确认冲洗(wash-off)类型的体验效果的增强

[0194] 将如上述制备的实施例10及11和比较例9及10的化妆料组合物涂敷到皮肤之后用温水擦洗,从而对在冲洗(wash-off)类型下通过短期涂敷实现的体验改善效果进行了评价。第一天使接受试验者使用在实施例10或比较例9中随意选择的产品,第二天使接受试验者使用实施例10或比较例9中的在第一天未选择的其他产品,由此在实验第一天和第二天分别对涂敷产品之前和用温水擦掉产品之后的体验效果的变化进行盲测,然后以5分为标准进行了感官评价。在该评价中实验执行者即发明人知道接受试验者所选择的产品是哪一个产品,接受试验者直到结束问卷调查为止进行了盲测。对于实施例11或比较例10,也通过与上述相同的方式进行了评价。通过上述实验,在彼此不同的两个剂型即可溶化剂型(实施例10及比较例9)及油剂型(实施例11及比较例9)中确认了消费者根据共晶混合物的有无而是否体验到短期功效。其结果分别示于表15及表16。

[0195] [皮肤改善效果评价基准]

[0196] ○:皮肤改善体验效果优异

[0197] △:一般的皮肤改善体验效果

[0198] ×:无皮肤改善体验效果

[0199] 表15

[0200]

消费者体验项目	实施例10	比较例9
整体毛孔状态变好	○	×
照镜子时明显的黑头减少	△	×
照镜子时明显的毛孔的数量减少	△	×
像黑头一样的毛孔的数量减少	△	×
用手触摸时皮肤粗糙感减少	○	△
皮肤的光滑度被改善	○	×

	肤色的均匀度被改善	○	△
[0201]	表16		
[0202]	消费者体验项目	实施例11	比较例10
	整体毛孔状态变好	△	×
	照镜子时明显的黑头减少	△	×
	照镜子时明显的毛孔的数量减少	△	×
	像黑头一样的毛孔的数量减少	△	×
	用手触摸时皮肤粗糙感减少	△	△
	皮肤的光滑度被改善	○	×
	肤色的均匀度被改善	△	△

[0203] 如上述表15及16所示,通过感官评价可确认到在本发明的化妆料组合物的情况下,在使用之后整体体验的皮肤改善效果增强。

[0204] 实施例12.制备包含丝氨酸和精氨酸的共晶混合物

[0205] 作为构成共晶混合物的成分,以摩尔比2:1准备丝氨酸:精氨酸,并准备了与总重量相同的量的纯净水。即,纯净水的量为,相对总重量,纯净水的含量为50wt%。均质分散器的速度为1000rpm,将温度加热成50℃。在反应20分钟之后确认均质性时停止加热并进行自然冷却。

[0206] 实验例7.确认包含丝氨酸和精氨酸的共晶混合物的特性

[0207] 1) 确认共晶混合物的物性

[0208] 在制备上述实施例12的共晶混合物时,对根据丝氨酸和精氨酸的摩尔比而实现的组合物的特性及长期安全性进行了比较。具体的摩尔比和特性及长期安全性如下面的表17所示。

[0209] 表17

	试料	组成 (摩尔比)	特性	安全性
	丝氨酸:精氨酸	4:1	黄色的流动液体 (fluidic liquid)	不稳定; 3日之内析出固体
		3:1	黄色的粘性液体 (viscous liquid)	21日之内析出固体
[0210]		2:1 (共晶混合物形成)	黄色的粘性液体	2个月之内未析出
		1:1	黄色的粘性液体	不稳定; 21日之内析出固体
		1:2	黄色的流动液体	不稳定; 14日之内析出固体
		1:3	黄色的流动液体	不稳定; 3日之内析出固体
		1:4	黄色的流动液体	不稳定; 1日之内析出固体

[0211] 根据上述表17可确认,在以2:1的摩尔比混合丝氨酸和精氨酸时保持稳定,在保管

2个月之后也未发生析出。由此可知,在以2:1的摩尔比包含丝氨酸和精氨酸时构成共晶混合物。

[0212] 2) 确认共晶混合物的粘度及电导率

[0213] 确认上述表17的丝氨酸和精氨酸的根据摩尔比而改变的组合物的粘度及电导率并示于图3。

[0214] 首先,参照确认粘度的图3的A可知,形成共晶混合物的2:1的摩尔比下粘度最高。这是因为在共晶混合物中发生溶解度以上的溶解而成为过溶解状态而导致粘度增加。另外,参照电导率结果(B)可确认,因表面电荷的稳定化(即,脂质亲和度提高),在丝氨酸和精氨酸具备2:1的摩尔比的情况下形成共晶混合物而减少电导率。

[0215] 3) NMR分析

[0216] 为了分析共晶混合物的NMR,分别进行了丝氨酸和精氨酸的NMR分析(图4a的A及B)。另外,图4a及图4b示出了丝氨酸和精氨酸共晶混合物的NMR分析结果(图4b的C)、作为具备对剂型内的结合产生影响的较强的表面电荷且使化妆品剂型带弱酸性的pH调节剂添加柠檬酸(citric acid)的丝氨酸-精氨酸共晶混合物的NMR分析结果(图4b的D)及在共晶混合物中添加柠檬酸而在恶劣条件(40℃)下保管1个月之后的NMR分析结果(图4b的E)。

[0217] 其结果,随着在精氨酸的NMR分析结果(图4a的B)中观察到的单峰(single peak)形成丝氨酸-精氨酸共晶混合物而分离(split)成2个峰值。即,在丝氨酸-精氨酸共晶混合物中观察到通过分子之间的结合而与精氨酸的胍最近的主链(main chain)的氢峰的分离(split),对此可解释为阻碍主链的旋转运动而实现了分子之间的结合。另外,在丝氨酸-精氨酸共晶混合物中添加柠檬酸而执行了NMR分析(图4b的D),其结果即便是在因柠檬酸的添加而共晶混合物被打破的条件下也同样地观察到丝氨酸-精氨酸共晶混合物的峰值,即便将此在恶劣条件(40℃)下保管1个月之后,也示出了相同的分析结果(图4b的E)。由此证明了本发明的丝氨酸-精氨酸共晶混合物在恶劣条件下也能够稳定地保持。

[0218] 4) IR光谱分析

[0219] 对丝氨酸和精氨酸(图5的A及B)及丝氨酸-精氨酸共晶混合物的IR光谱进行了分析(图5)。其结果,随着丝氨酸和精氨酸构成共晶混合物,从而在IR光谱上确认到特别的红移(red shift)。这表示精氨酸的胍和丝氨酸的羧基基团被红移(red-shift),通过分子之间的结合,分子内的结合变松(即,结合长度增加)而发生红移(red-shift)。因此,通过上述结构分析结果而确认共晶混合物的分子之间的结合,并确认了结构上的稳定。

[0220] 实验例8. 确认皮肤改善效果

[0221] 1) 确认毛孔数减少效果

[0222] 对60名的20~40岁接受试验者,将在上述实施例12中制备的包含丝氨酸和精氨酸共晶混合物的精华(乳液)涂敷到皮肤,然后在6周期间检测毛孔数量而确认了毛孔数减少效果。此时,毛孔数减少效果为机器所识别的毛孔数,如果因单一毛孔的大小、颜色、突出性下降而机器不识别为毛孔的情况下,判断为毛孔数减少。使用Antera 3D® CS skin analyzing camera(Miravex),由相同的评价者在恒温恒湿环境下通过接受试验者的皮肤进行20分钟的适应而达到相同的皮肤条件之后对左右脸部的相同的部位检测而进行了评价。即,毛孔数减少效果表示扩大的毛孔改善效果。按照各个年龄段而将其结果分别示于图6及下面的表18中。

[0223] 表18

周次	评价内容	所有参加者 (20~40岁)		20岁参加者		30岁参加者		40岁参加者	
		实施例12	安慰剂	实施例12	安慰剂	实施例12	安慰剂	实施例12	安慰剂
0	毛孔数	254.0	232.3	144.5	135.3	249.0	227.8	342.2	310.4
3	毛孔数	223.8	227.9	114.5	127.2	211.4	221.7	320.8	311.4
	减少率 (%)	15.177***	2.060	21.764***	4.491	17.769***	2.956	6.501**	-1.174
6	毛孔数	213.9	226.9	106.0	122.1	205.9	208.4	300.7	322.4
	减少率 (%)	19.317***	2.930	25.924***	6.633	21.376**	8.039	11.301***	-4.836

[0225] **:p<0.01,***:p<0.001

[0226] 由上述表18及图6可知,在所有年龄段的实验参加者中,在涂敷了包含丝氨酸-精氨酸的共晶混合物的精华(乳液)的皮肤上持续地显示出了毛孔数减少效果。

[0227] 2) 对毛孔数减少的感官评价

[0228] 另外,对通过使用包含上述实施例12的丝氨酸和精氨酸共晶混合物的精华而达到的毛孔数减少实施了感官评价。其结果示于下面的图7。

[0229] 与1)的结果同样地,可确认到在包含丝氨酸和精氨酸共晶混合物的精华处理群中实现优异的毛孔数减少效果的参加者更多。

[0230] 3) 弹性改善效果确认-真皮密度确认

[0231] 与1)相同的方法,对20~40岁的参加者按照年龄段确认真皮密度改善效果而示于图8。

[0232] 如图8所示,在所有年龄段中在涂敷了包含丝氨酸和精氨酸共晶混合物的精华的实验群中的真皮密度高。即,由此可知,随着使用上述丝氨酸-精氨酸共晶混合物,通过真皮密度增加而实现了弹性改善效果。

[0233] 4) 关于弹性改善的感官评价

[0234] 另外,关于随着使用包含上述实施例12的丝氨酸和精氨酸共晶混合物的精华而增加真皮密度的情况实施了感官评价。其结果如图9所示。

[0235] 与3)的结果同样地,在使用了包含丝氨酸和精氨酸共晶混合物的精华的实验群中实现优异的真皮密度增加效果的参加者更多。

[0236] 比较例11. 制备丝氨酸和精氨酸的单纯混合物

[0237] 相对100重量份的混合物,将5重量份的丝氨酸和4.1重量份的精氨酸添加到90.5重量份的纯净水并利用均质分散器进行了单纯混合,直到不存在沉淀物为止。单纯混合是指,没有另外的加热工序的室温混合。

[0238] 实验例9. 共晶混合物的角质剥离效果

[0239] 为了确认上述实施例12的丝氨酸-精氨酸共晶混合物和比较例11的丝氨酸及精氨酸的单纯混合物的角质剥离效果,在猪背皮肤上涂敷了上述共晶混合物及单纯混合物。具

体的实验方法与实验例2.相同。其结果如下面的表19所示。

[0240] 表19

[0241]	应用物质	pH	角质剥离相对值 (%)
	[实施例 12]:丝氨酸-精氨酸共晶混合物 (丝氨酸 5 重量份, 精氨酸 4.1 重量份)	9.1	96.4
	利用柠檬酸而将[实施例 12]的共晶混合物的 pH 调整为弱酸性的试料 (丝氨酸 5 重量份, 精氨酸 4.1 重量份)	6.0	96.2
	[比较例 11]:丝氨酸-精氨酸单纯混合物 (丝氨酸 5 重量份, 精氨酸 4.1 重量份)	9.1	78.2
	利用柠檬酸而将[比较例 11]的单纯混合物的 pH 调整为弱酸性的试料 (丝氨酸 5 重量份, 精氨酸 4.1 重量份)	6.0	81.5
	[1 次阳性对照群]PHA (pH4.0)	4.0	100
	[2 次阳性对照群]PHA (pH6.0)	6.0	25.5
	[阴性对照群]纯净水	-	2.1

[0242] 根据上述表19可确认,与丝氨酸和精氨酸的单纯混合物相比,在本发明的丝氨酸-精氨酸共晶混合物中显示出更高的角质剥离效果。与1次阳性对照群相比,与实验例2同样地,虽然本发明的共晶混合物具备更高的pH值 (pH9.1),但显示出与PHA类似的水平的角质剥离效果。另外,在利用柠檬酸而将pH调整为6.0的实验群中也显示出与调整前的共晶混合物类似的水平的角质剥离效果。

[0243] 实验例10. 确认皮肤透过度

[0244] 对实施例12中制备的共晶混合物的皮肤透过度进行了确认。具体的实验方法与实验例3.相同。实施例12的结果如表20所示。

[0245] 表20

[0246]	应用物质	pH	皮肤透过度相对值 (将最大值换算成 100%)
	[实施例 12]:丝氨酸-精氨酸共晶混合物 (丝氨酸 5 重量份, 精氨酸 4.1 重量份)	9.1	96.4
	利用柠檬酸而将[实施例 12]的共晶混合物的 pH 调整为弱酸性的试料 (丝氨酸 5 重量份, 精氨酸 4.1 重量份)	6.0	100
	[比较例 11]:丝氨酸-精氨酸单纯混合物 (丝氨酸 5 重量份, 精氨酸 4.1 重量份)	9.1	46.2
	利用柠檬酸而将[比较例 11]的单纯混合物的 pH 调整为弱酸性的试料 (丝氨酸 5 重量份, 精氨酸 4.1 重量份)	6.0	82.4
	丝氨酸 (5 重量份)	6.0	71.7

[0247] 在将本发明的共晶混合物中添加柠檬酸而将pH调整为6.0的情况换算成100时,本发明的实施例12的共晶混合物即便在未调整pH的pH9.1的条件下,也显示出了优异的皮肤透过度。相反地,在丝氨酸和精氨酸的单纯混合物中显示出比实施例12显著地低的皮肤透过度,即便将pH调整为6.0,也显示出比本发明的共晶混合物低的结果。

[0248] 实施例13.制备包含精氨酸和谷氨酸的共晶混合物

[0249] 作为构成共晶混合物的成分,以摩尔比1:1准备精氨酸:谷氨酸,并准备了与总重量相同的量的纯净水。即,相对总重量,纯净水的含量为50wt%。均质分散器的速度为1000rpm,将温度加热保持为50℃。在反应20分钟之后,当确认到均质性时停止加热,并自然冷却,通过与上述实施例12相同的方法制备了共晶混合物。

[0250] 实验例11.确认包含精氨酸和谷氨酸的共晶混合物的特性

[0251] 对精氨酸和谷氨酸的共晶混合物的形成进行了总体评价。确认谷氨酸和精氨酸/谷氨酸的单纯混合物及精氨酸-谷氨酸共晶混合物对水的溶解度,关于可否溶解1%以上显示于下面的表21。

[0252] 表21

[0253]	溶解于水(溶剂)的溶质	是否可溶解1%以上
	谷氨酸	X(溶解度<0.5%)
	精氨酸/谷氨酸单纯混合物	X(溶解度<0.5%)
	精氨酸-谷氨酸共晶混合物	○(溶解度约15.2%)

[0254] 其结果,如上述表21所示,在谷氨酸及精氨酸/谷氨酸单纯混合物的情况下,对水的溶解度非常低,小于0.5%,在油及水相等实际剂型内难以溶解0.5%以上。相反地,在精氨酸-谷氨酸共晶混合物的情况下,对水的溶解度为15.2%,可以水溶液相存在,并且通过共晶结合,还可实现追加溶解。

[0255] 实验例12.确认皮肤再生促进效果

[0256] 利用添加10%的胎牛血清(fetal bovine serum,Gibco,Waltham,MA,USA:胎牛血

清,Gibco,美国马萨诸塞州沃尔瑟姆)、100mg/ml的青霉素及100mg/ml的链霉素的DMEM培养基(ADDEXBIO TECHNOLOGIES, San Diego, CA, USA; ADDEXBIO TECHNOLOGIES, 美国加利福尼亚州圣地亚哥)而在37°C、5%CO₂条件下培养了源自人类的角质形成细胞(keratinocyte)细胞株HaCaT细胞。将培养的细胞以各个孔中存在 2.0×10^5 个的方式接种(seeding)到24-孔板,然后培养24小时,然后利用PBS清洗一次细胞,并利用200 μ l小吸管(pipet tip)刮出细胞,从而在中间制备了垂直线形状的刮痕。为了去除被掉落的细胞碎片(cell debris),利用PBS清洗2次,并利用包含各个实验物质的PBS-free DMEM更换了培养基。在拍摄照片时为了始终拍摄相同的部分,在孔中间进行了微小的标记,在开始实验(0小时)的同时对标记部分的细胞拍摄了照片。同样地,对2,4及24小时之后的细胞也拍摄了照片。利用图像分析程序(ImageJ)对0小时和24小时之后的照片检测单一层细胞上形成的刮痕面积,然后根据下面的一般式1,通过伤口恢复率(Wound healing percentage, %)而示出了包含刮痕面积的区域。其结果如下面的表22及图10所示。此时,Arg/Glu(10:1)单纯混合物的浓度以精氨酸的浓度为基准。

[0257] [一般式1]

$$[0258] \quad \text{伤口恢复率 (\%)} = \left\{ \frac{(\text{0小时的刮痕之间的距离} - \text{24小时的刮痕之间的距离})}{\text{0小时的刮痕之间的距离}} \right\} \times 100$$

[0259] 表22

[0260]

	经过24小时之后的伤口恢复率(%)
FBS0% (阴性对照群)	48.6
FBS10% (阳性对照群)	72.7
Arg-Glu共晶混合物1ppm*	88.9
Arg-Glu共晶混合物10ppm	92.2
Arg10ppm	73.5
Glu1ppm	70.1
Arg/Glu(10:1)单纯混合物10ppm*	80.6

[0261] 如上述表22及图10所示,以FBS-free DMEM培养基为阴性对照群,并以相当于细胞株的最佳生长条件的10%FBS-DMEM为阳性对照群,对精氨酸-谷氨酸共晶混合物(Arg-Glu共晶混合物)和各自的单一氨基酸精氨酸及谷氨酸、两个氨基酸的单纯混合物进行了比较,其结果Arg-Glu共晶混合物1ppm处理群与FBS10%处理群(阳性对照群)相比,伤口恢复率更加优异。另外,Arg-Glu共晶混合物10ppm(精氨酸的浓度基准)的伤口恢复率为92.2%,在显微镜图像上也可确认到因刮痕而空缺的空间大部分被细胞覆盖。Arg-Glu共晶混合物10ppm的这样的效果比两个氨基酸的单纯混合物即精氨酸10ppm/谷氨酸1ppm(可制备的谷氨酸最大浓度为1ppm)处理群及精氨酸1ppm处理群优异,由此可知,Arg-Glu共晶混合物与分别单独应用时或单纯混合时相比,更能促进细胞再生而有助于皮肤再生。

[0262] 实验例13. 确认胶原总量增加效果

[0263] 为了确认上述实施例13的共晶混合物的胶原总量增加效果,在人类成纤维细胞上涂敷精氨酸-谷氨酸共晶混合物,然后对在人类成纤维细胞中生成的胶原的总量进行了检测。具体地,在人类成纤维细胞的培养液添加精氨酸-谷氨酸共晶混合物(Arg-Glu共晶混合

物)、精氨酸(Arg)、谷氨酸(Glu)及精氨酸-谷氨酸单纯混合物(Arg/Glu单纯混合物)而确认了细胞水平上的胶原总量增加程度。利用PICP EIA试剂盒(Procollagen Type I C-Peptide Enzyme ImmunoAssay KIT:I型前胶原c肽酶免疫分析试剂盒)而对胶原总量进行了定量化。在实验之前,以源自人类的成纤维细胞为对象,改变Arg-Glu共晶混合物的浓度($\mu\text{g}/\text{ml}$)而评价了细胞毒性,选择没有细胞毒性的浓度($100\mu\text{g}/\text{ml}$)而评价了胶原总量的增加程度。

[0264] 具体地,将各个试料添加到人类成纤维细胞的培养基而培养1天,然后取出培养液而利用PICP EIA试剂盒,并利用分光光度计而在450nm下检测了各个浓度下的胶原的总量增加程度。为了比较效果,利用相同的方法而对完全未添加的成纤维细胞的培养基(阴性对照群)和添加成TGF- β fmf最终浓度为10mg/ml的试料(阳性对照群)确认了胶原总量的增加程度。利用UV吸光度检测了胶原的总量,以相对对照群的相对的胶原总量的比率来计算胶原总量的增加率,将其结果示于下面的表23。此时,Arg-Glu共晶混合物及Arg/Glu(1:10)单纯混合物的浓度以精氨酸的浓度为基准。

[0265] 表23

试料	吸光度平均	胶原增加率(%)
对照群(无添加)	2.036	-
TGF- β 10ng/ml	2.335	14.7
Arg-Glu共晶混合物10ppm	2.728	34.0
Arg10ppm	2.429	19.3
Glu10ppm	2.240	10.0
Arg/Glu(1:10)单纯混合物10ppm	2.531	24.3

[0267] 胶原总量增加效果(反复次数=3)

[0268] 如上述表23所示,Arg-Glu共晶混合物根据浓度而促进胶原合成,达到增加胶原的总量的效果,在1ppm以上的浓度下,与相同的浓度的Arg/Glu(1:10)单纯混合物相比,胶原增加率优异。另外,Arg-Glu共晶混合物与单一氨基酸即Arg及Glu相比,胶原增加率也优异。

[0269] 实验例14. 确认皮肤弹性增强效果

[0270] 为了确认上述实施例13的共晶混合物在实际人的皮肤上的弹性增强效果,用下面的表24的组成将A和B制备成霜剂型而进行了实验。关于本实验,使用了精氨酸-谷氨酸共晶混合物(Arg-Glu共晶混合物)。具体地,使20名25~45岁女性每天早晚在脸上涂敷2次,利用皮肤弹性检测器(Cutometer SEM 575,C+K ElectronicCo.,Germany)而检测了皮肤弹性改善效果。其结果示于下面的表25。结果值表示皮肤弹性检测器的皮肤粘弹性(viscoelasticity)。

[0271] 表24

成分	A	B
Arg-Glu共晶混合物	1	0
纯净水	残余量	残余量
甘油	8.0	8.0
丁二醇	4.0	4.0
玻尿酸提取物	5.0	5.0

β -葡聚糖	7.0	7.0
卡波姆	0.15	0.15
辛酸/癸酸甘油三酯	8.0	8.0
角鲨烷	5.0	5.0
鲸蜡硬脂基葡萄糖苷	1.5	1.5
山梨醇硬脂酸酯	0.4	0.4
鲸蜡硬脂醇	2.0	2.0
防腐剂	适量	适量
色素	适量	适量
三乙醇胺	0.15	0.15
总和	100	100

[0273] 表25

[0274]		8周之后的皮肤弹性变化率(%)
	A	29
	B	12

[0275] 如上述表25所示,在使用了精氨酸-谷氨酸共晶混合物的实验群中皮肤弹性得到增强。由此可知,上述精氨酸-谷氨酸共晶混合物具有优异的皮肤弹性增强效果。

[0276] 实验例15. 确认共晶混合物的分离条件

[0277] 在一般情况下,在特定溶剂中形成共晶混合物的情况下,共晶混合物处于过溶化成各个成分种类的溶解度以上的状态。在本发明中,作为溶剂而使用水而形成共晶混合物的过溶化溶液的情况下,例如在如下的条件下通过不可逆的沉淀物的发生与否来确认共晶混合物的结合被解除:

[0278] i) 在50°C的温度条件下保管6周以上,或8周以上,或10周以上,或12周以上的情况;

[0279] ii) 在60°C的温度条件下保管4周以上或5周以上或6周以上或8周以上的情况;及/或

[0280] iii) 在80°C的温度条件下保管10天以上,或15天以上,或20天以上,或30天以上的情况。

[0281] 即,在上述i)至iii)条件下通过不可逆的沉淀物的产生与否而打破共晶混合物内的共晶物质之间的结合,并确认被打破。另外,使用可打破共晶物质之间的结合的物质,例如EDTA、质子溶剂(protic solvent)、高浓度的尿素(urea)或胍HCl这样的物质而确认共晶混合物的解离与否。

[0282] 此时,可逆沉淀是指,在观察到共晶混合物的沉淀物之后,通过约10至20次的单纯的混合(交换)而恢复到透明的(均质的)溶液状态的沉淀,在并非上述i)至iii)的解离条件而是静置于低温(-20°C)下的情况下,确认到临时发生沉淀,但通过单纯的混合而被均质化。不可逆的沉淀是指,在经过上述的过程时不被均质化的沉淀

[0283] 进而,对于包含在上述共晶混合物的分离条件下静置的实施例12的共晶混合物的化妆料(精华),通过肉眼观察性状(表27),并通过DSC(Differential scanning calorimetry)检测而确认熔点变化(表28)及角质剥离效果(表29),从而确认了共晶混合物

的解离与否。此时,包含上述共晶混合物的精华是指,在用下面的表26的组成制备的精华中添加共晶混合物而成的情况,与记载于上述实验例2的内容相同的方法确认了角质剥离效果。此时,利用功率补偿型差示扫描量热仪(Perkin Elmer Diamond DSC) (Differential Scanning Calorimeter; Perkin Elmer, Waltham, MA, USA) 而检测了熔点。熔点通过DSC内的试料的热流动来表示,其准确度为0.01℃。在纯氮环境中执行熔点检测,为了保持氮环境,以20cc/min的速度供给到检测腔内,腔的温度每分钟增加10℃。关于检测试料的质量,通过从包含全部试料的重量中减去用于装入DSC内的试料的盘(pan)的重量而确认。将盘静置在DSC内部,将温度设定为-50℃到90℃为止而进行加热,从而检测了热流动。之后,通过与DSC连接的数据分析程序而确认了结果。

[0284] 表26

[0285]

成分	含量(重量份)
异十六烷	5.0
甘油	3.6
纯净水	83.94
1,2-己二醇	1.0
丙二醇	6.0
黄原胶	0.1
丙烯酸酯/C10-30丙烯酸烷基酯交联聚合物	0.2
香料	0.06
氨丁三醇	0.1
合计	100

[0286] 表27

[0287]

分离条件	性状
在50℃下分离6周	不可逆的沉淀发生(共晶混合物分离)
在60℃下分离5周	不可逆的沉淀发生(共晶混合物分离)

[0288] 如上述表27所示,在50℃的温度条件下静置6周以上或在60℃的温度条件下静置5周以上的情况下发生不可逆的沉淀物,由此可确认共晶混合物被解离。在共晶混合物被解离的情况下,无法期待熔点下降及皮肤透过功效改善效果,因此通过下面的表28和表29而确认了形成或解离共晶混合物时的特征。

[0289] 表28

[0290]	精华内的应用试料	水相的熔点
	未添加共晶混合物的精华（对照群）	0°C
	应用[实施例 12]的共晶混合物（丝氨酸-精氨酸， 丝氨酸 5 重量份，精氨酸 4.1 重量份）	-3.83°C
	应用[比较例 11]的单纯混合物（丝氨酸-精氨酸， 丝氨酸 5 重量份，精氨酸 4.1 重量份）	0°C
	应用[实施例 12]的共晶混合物（丝氨酸-精氨酸， 丝氨酸 5 重量份，精氨酸 4.1 重量份）之后在 50°C下保管 6 周	0°C

[0291] 其结果,确认到包含未形成共晶混合物的单纯混合物的化妆料的熔点为水的熔点即0°C,包含共晶混合物的化妆料通过熔点下降现象而显示出-3.83°C的熔点。在表27的解离条件(50°C下保管6周)下保管的包含共晶混合物的化妆料的情况下,观察到的熔点为0°C,此时共晶混合物被解离而成为单纯混合物的形态。

[0292] 表29

[0293]	精华内的应用试料	角质剥离功效
	未添加共晶混合物的精华（对照群）	12.5
	应用[实施例 12]的共晶混合物（丝氨酸-精氨酸， 丝氨酸 5 重量份，精氨酸 4.1 重量份）	100.0
	应用[比较例 11]的单纯混合物（丝氨酸-精氨酸， 丝氨酸 5 重量份，精氨酸 4.1 重量份）	82.5
	应用[实施例 12]的共晶混合物（丝氨酸-精氨酸，丝氨酸 5 重量份，精氨酸 4.1 重量份）之后在 50°C下保管 6 周	86.2

[0294] 在上述表28中确认的共晶混合物被解离而构成单纯混合物的情况下,通过上述表29而确认了角质剥离效果的水平是否与单纯混合物类似。将包含共晶混合物的精华的角质剥离效果为100而相对比较时,包含单纯混合物或共晶混合物的解离物的精华均达到类似的效果。此时,包含[实施例12]的共晶混合物的精华与将包含[实施例12]的共晶混合物的精华在50°C下保管6周(恶劣条件)之后的精华(包含共晶混合物的解离物)相比,显示出约高20%以上的角质剥离效果。

[0295] 如上述表28及29所示,通过对包含共晶混合物的精华和包含共晶混合物的解离物的精华的熔点及角质剥离效果进行比较可确认,共晶混合物的解离物具有与包含单纯混合物的精华类似的熔点及角质剥离效果。即,证明了通过上述结果可确认共晶混合物的解离与否。

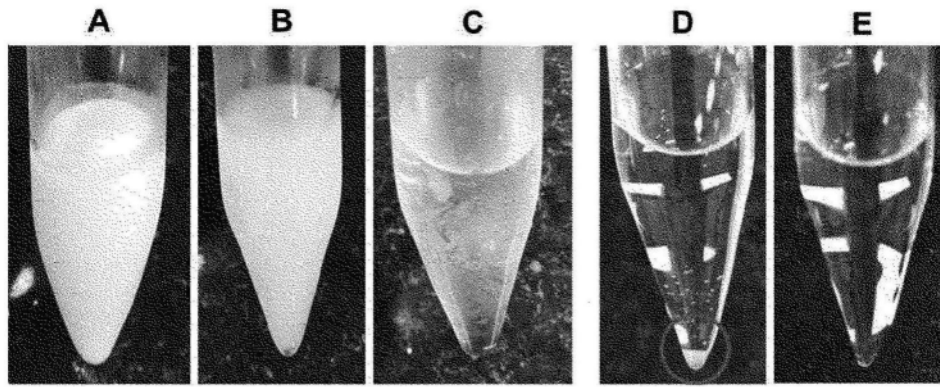


图1

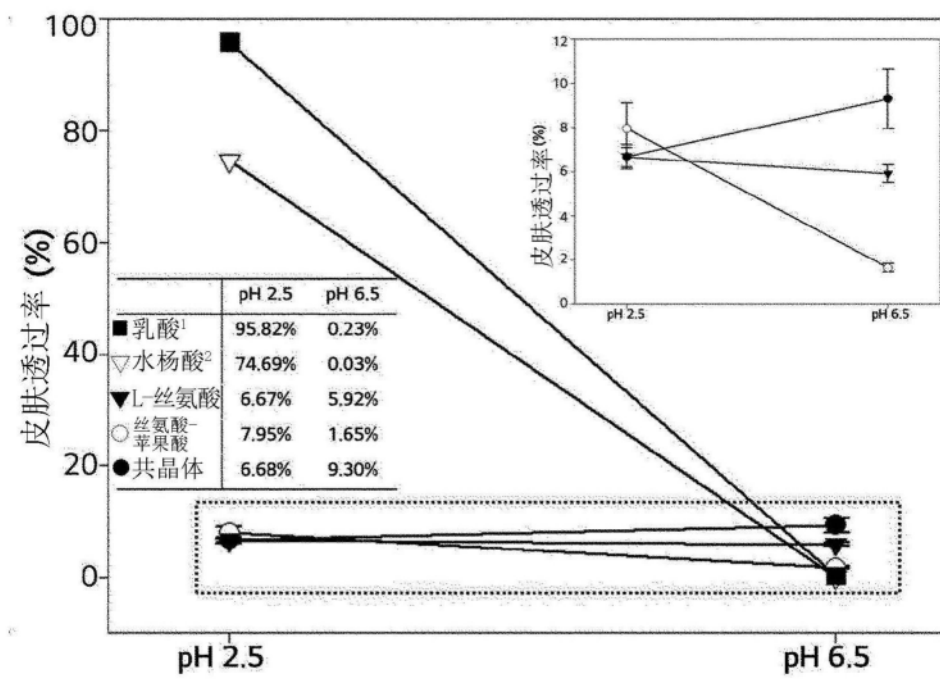


图2

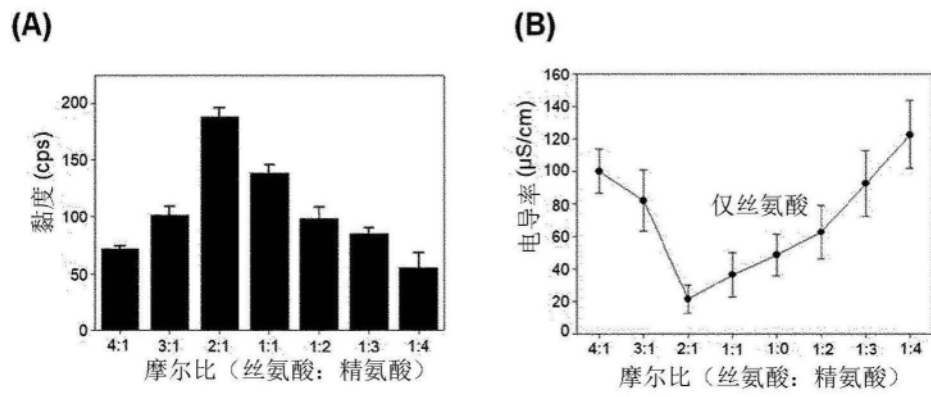


图3

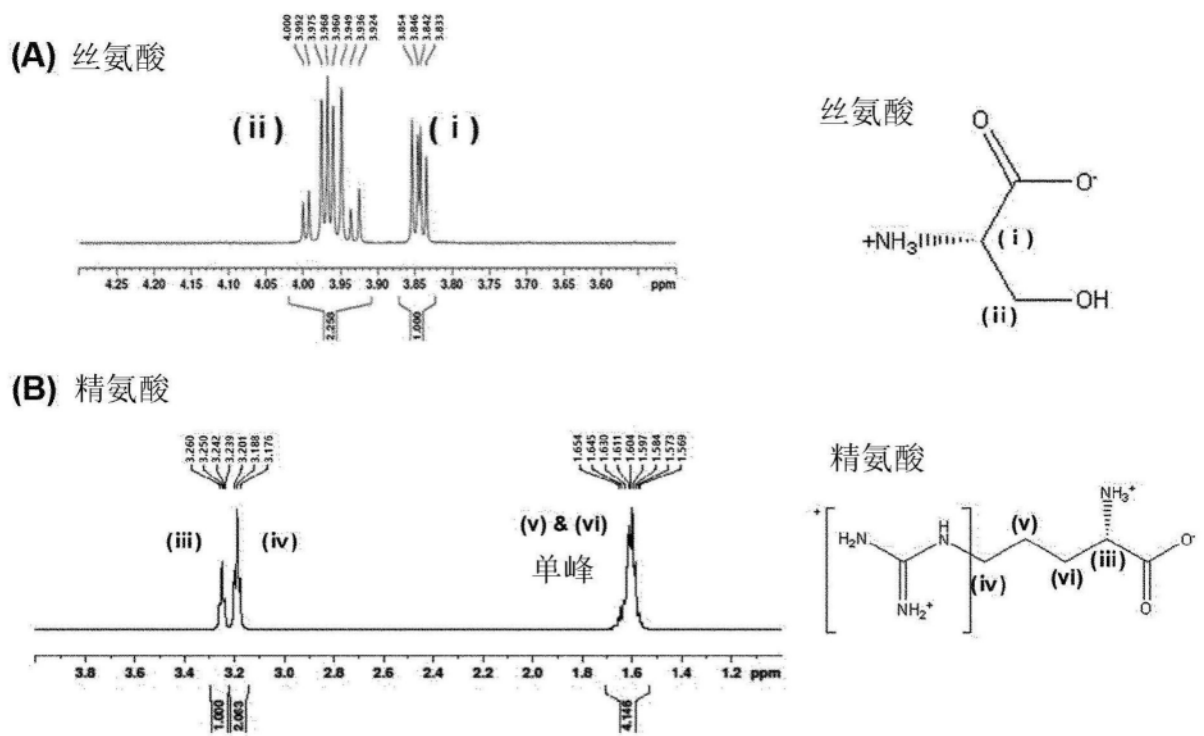


图4a

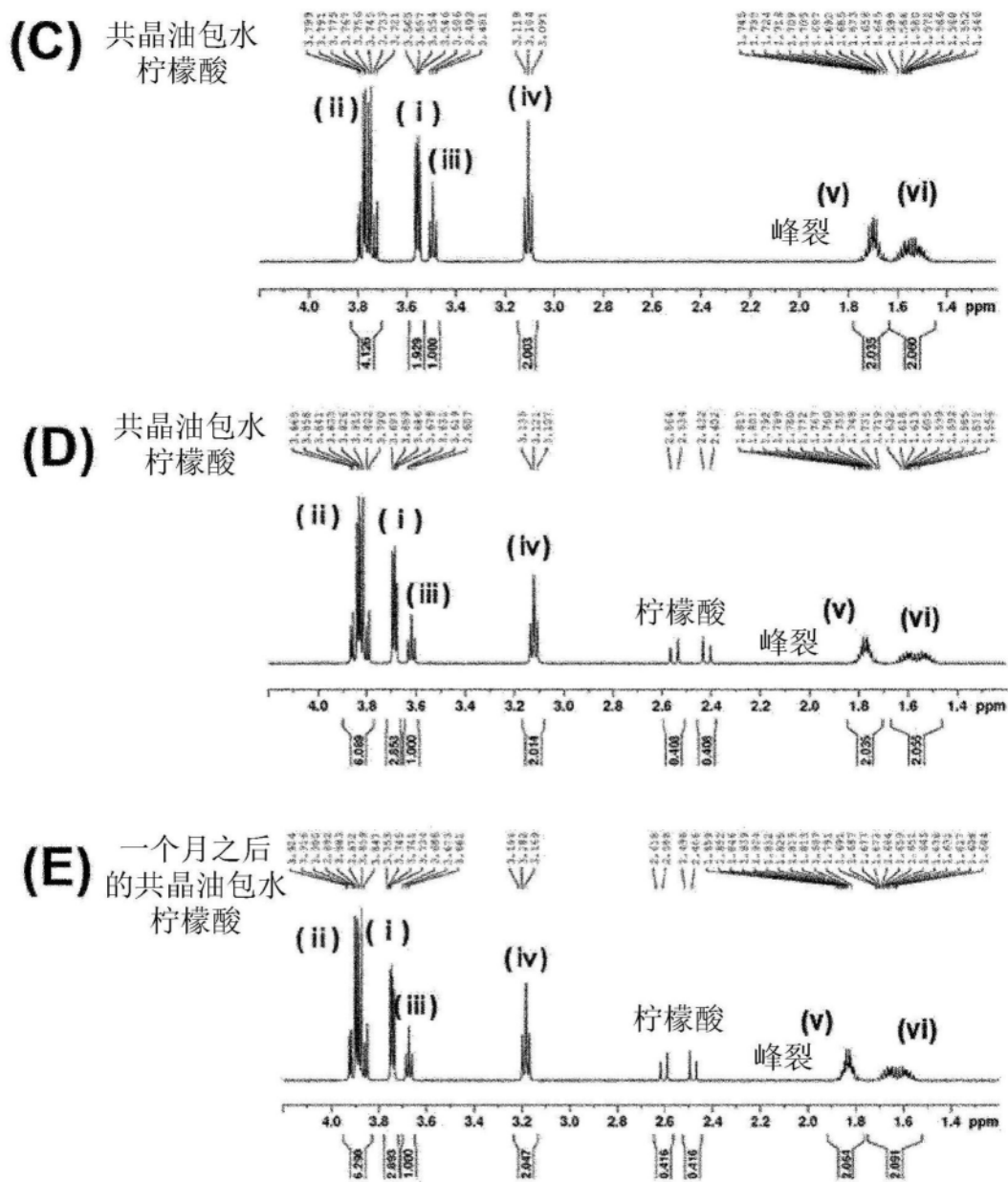


图4b

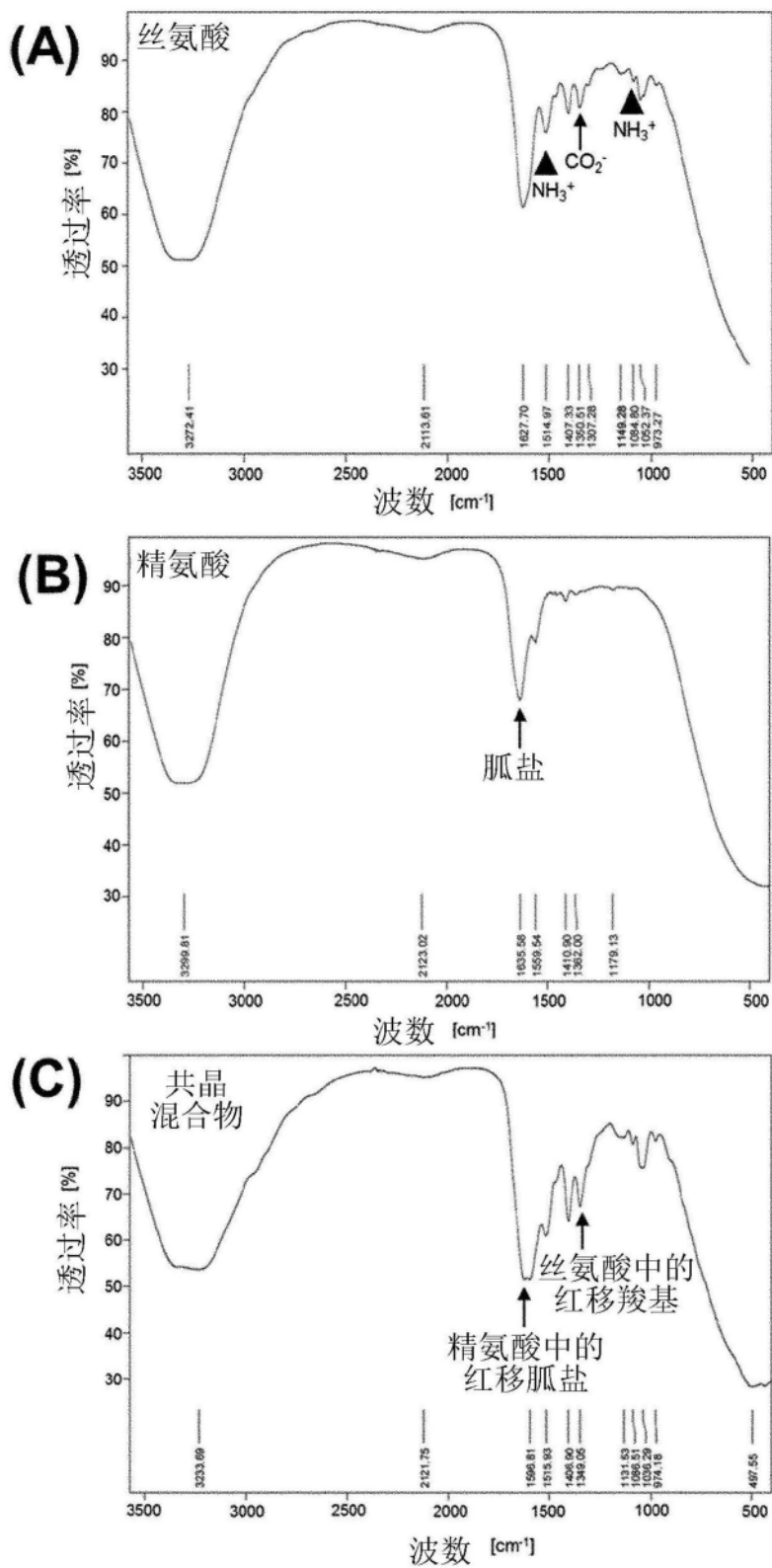


图5

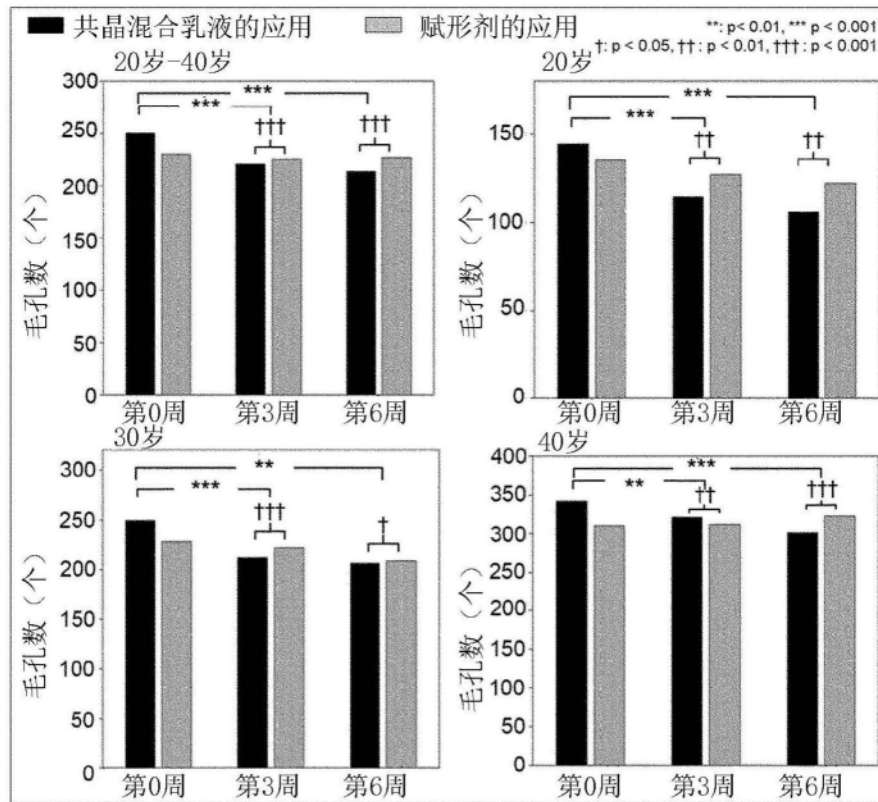


图6

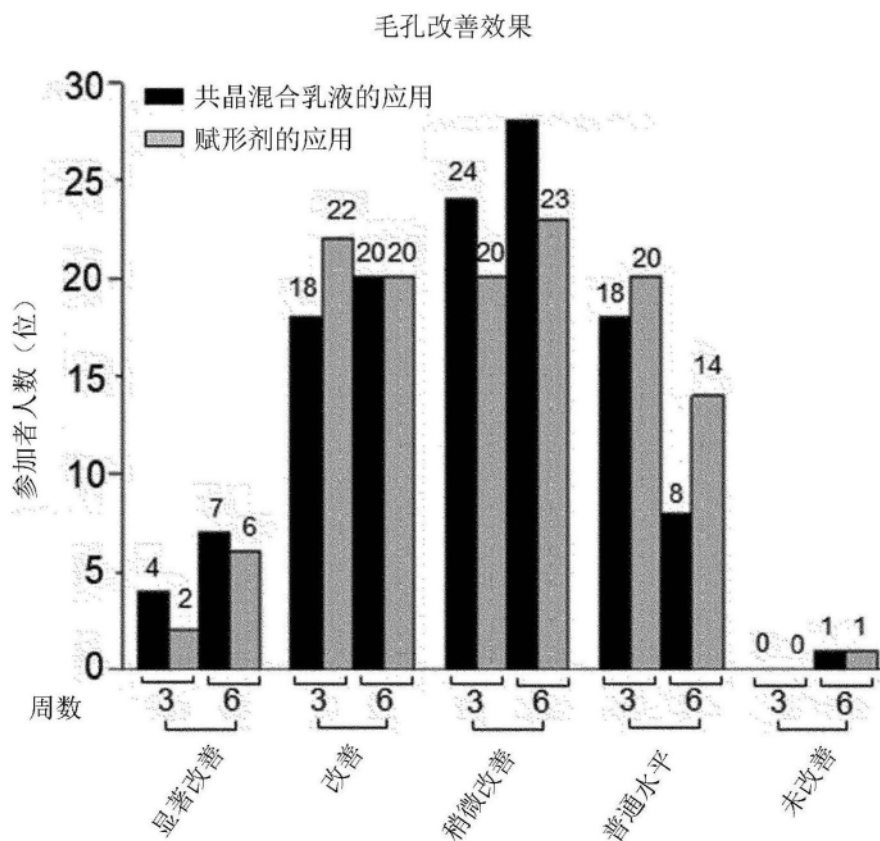


图7

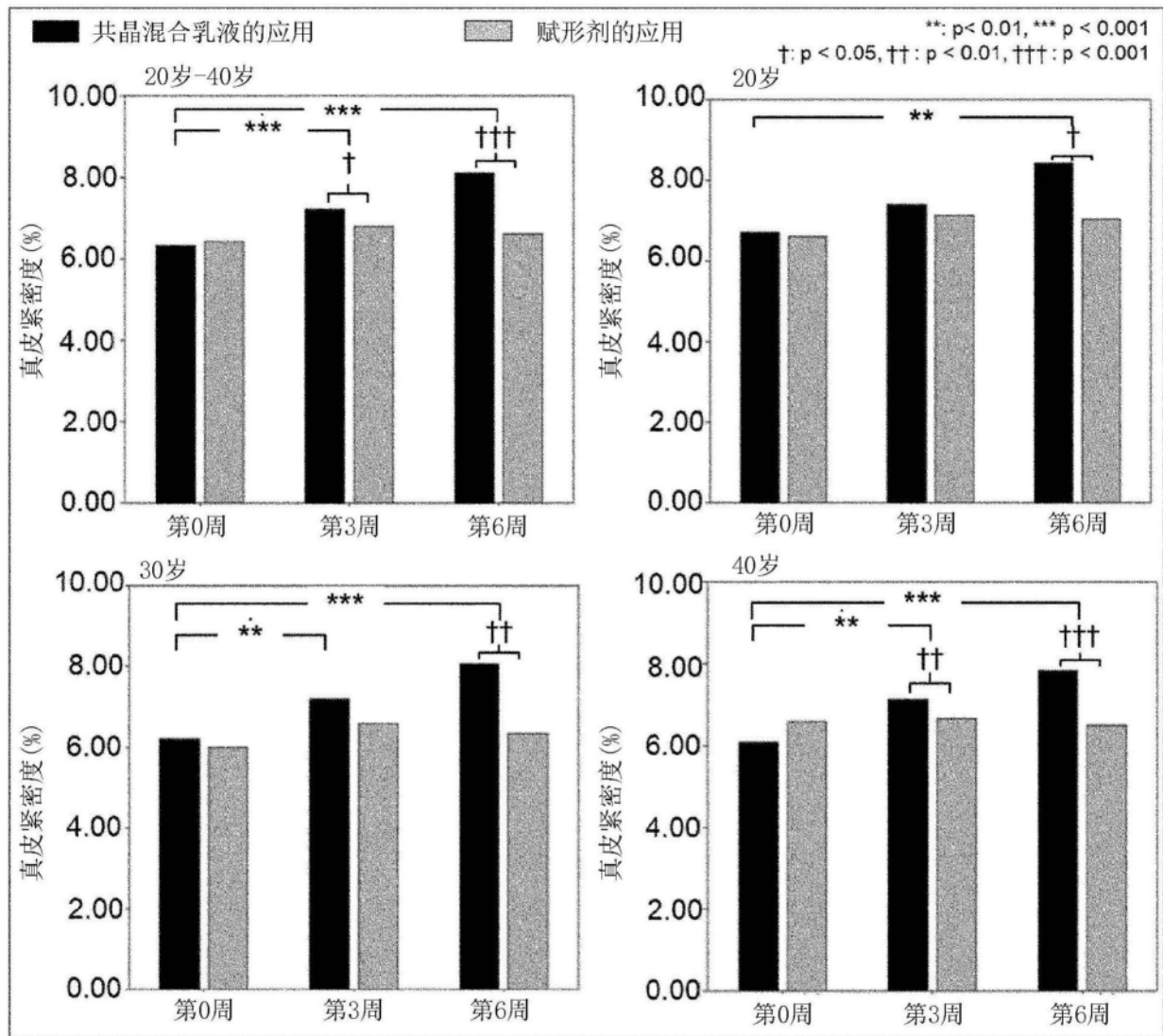


图8

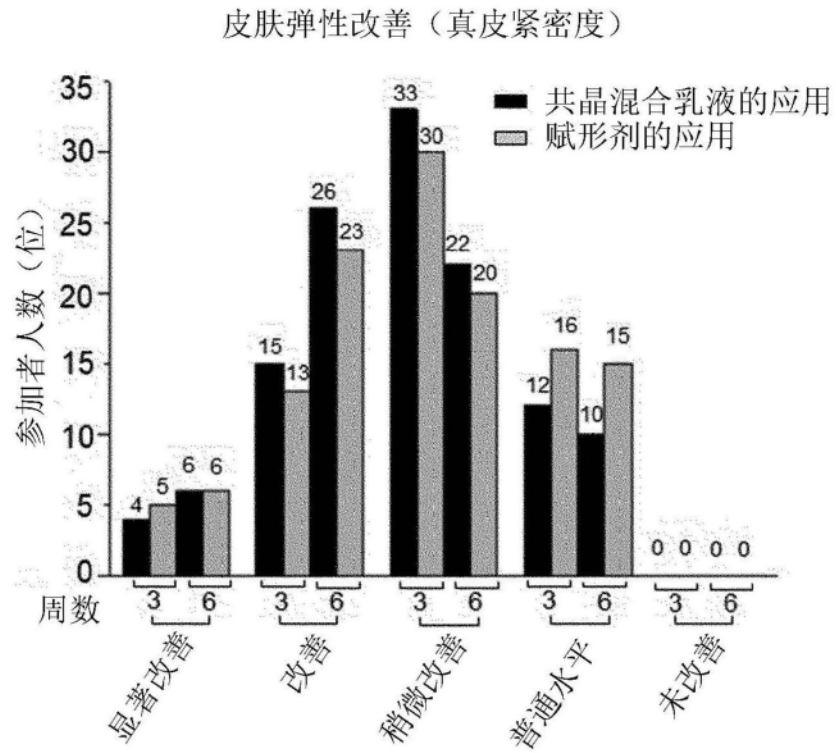


图9

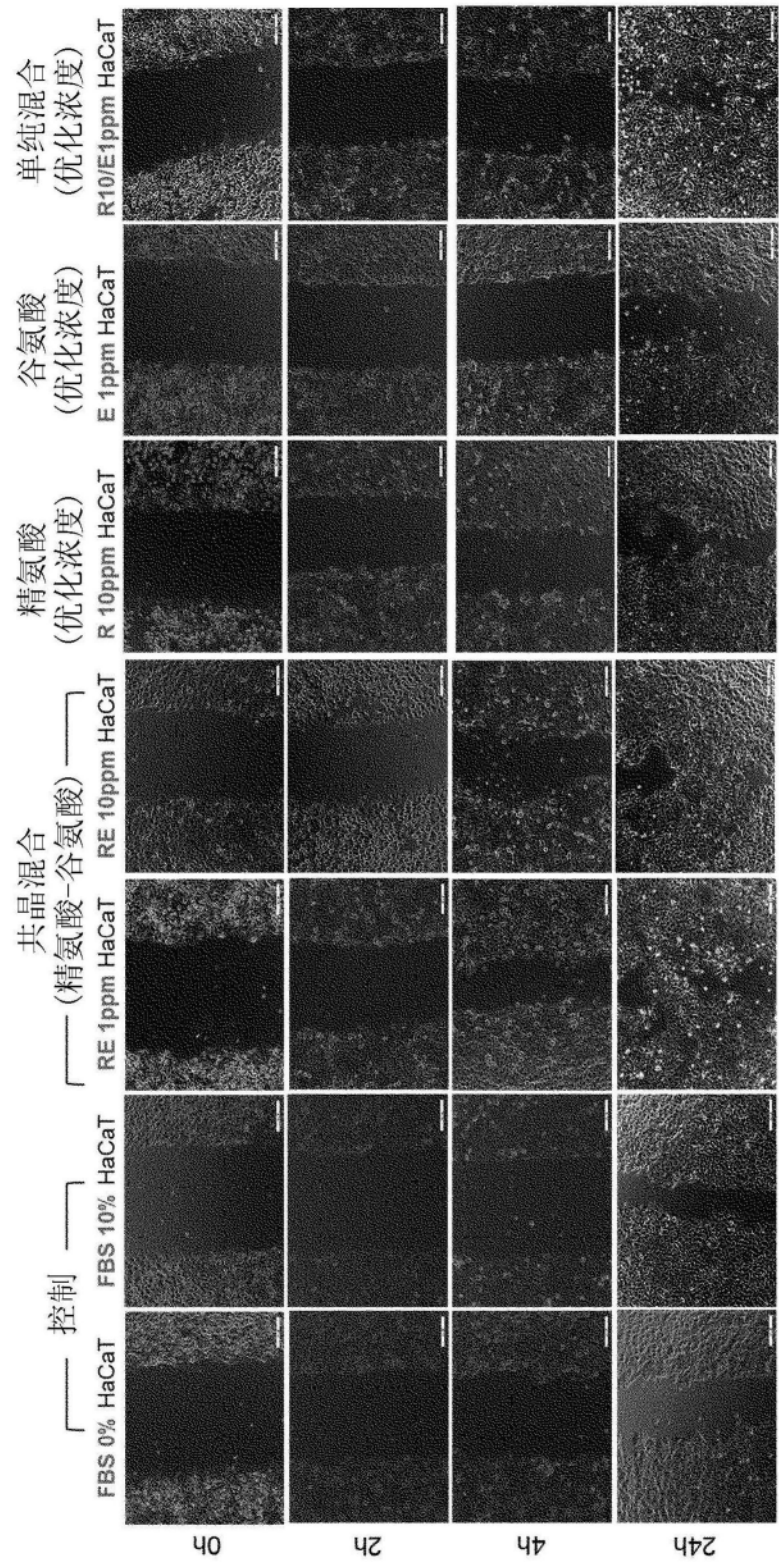


图10