

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6295261号
(P6295261)

(45) 発行日 平成30年3月14日 (2018. 3. 14)

(24) 登録日 平成30年2月23日 (2018. 2. 23)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 8/60 (2006. 01)	A 6 1 K 8/60
A 6 1 K 8/67 (2006. 01)	A 6 1 K 8/67
A 6 1 K 8/49 (2006. 01)	A 6 1 K 8/49
A 6 1 K 8/34 (2006. 01)	A 6 1 K 8/34
A 6 1 Q 19/00 (2006. 01)	A 6 1 Q 19/00

請求項の数 17 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-536914 (P2015-536914)	(73) 特許権者	391023932
(86) (22) 出願日	平成25年10月11日 (2013. 10. 11)		ロレアル
(65) 公表番号	特表2015-533170 (P2015-533170A)		フランス国パリ, リュ ロワイヤル 1 4
(43) 公表日	平成27年11月19日 (2015. 11. 19)	(74) 代理人	110002077
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/064466		園田・小林特許業務法人
(87) 国際公開番号	W02014/059228	(72) 発明者	ラウテン, エリザベス ハンター
(87) 国際公開日	平成26年4月17日 (2014. 4. 17)		アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 0 1
審査請求日	平成28年9月27日 (2016. 9. 27)		2, ニューヨーク, トムソン ストリ
(31) 優先権主張番号	13/650, 933		ート 1 6 4, アパートメント 2 番
(32) 優先日	平成24年10月12日 (2012. 10. 12)	(72) 発明者	シモネ, ジャンーティエリ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 5 4
(31) 優先権主張番号	13/651, 038		3, ママロネック, ウッド ストリー
(32) 優先日	平成24年10月12日 (2012. 10. 12)		ト 6 1 8
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 少なくとも一種のヒドロトロブ及び少なくとも一種の活性化化合物を含む化粧品組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 0. 1 から 5 重量%のバイカリン;(b) 0. 1 から 1 0 重量%のニコチンアミド及びカフェイン; 及び(c) 1 から 6 0 重量%の水

を含む水性化粧品組成物。

【請求項 2】

さらにビタミン C を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

(a) 0. 1 から 1 0 重量%のアデノシン;(b) 0. 1 から 1 0 重量%のニコチンアミド及びカフェイン; 及び(c) 1 から 6 0 重量%の水

を含む水性化粧品組成物。

【請求項 4】

(d) 増粘剤、香料、真珠光沢剤、保存料、日焼け防止剤、陰イオン若しくは非イオン若しくは陽イオンあるいは両性ポリマー、タンパク質、タンパク質加水分解物、脂肪酸、ビタミン、パンテノール、シリコン、植物油、動物油、鉱物油、合成油、ゲル化剤、酸化防止剤、溶媒、香料、フィラー、スクリーニング剤、臭気吸収剤及び着色料からなる群から選択される少なくとも一つの添加剤をさらに含む、請求項 1 から 3 の何れか一項に記載の水性化粧品組成物。

【請求項 5】

添加剤の総量が 5 から 40 重量%である、請求項 4 に記載の水性化粧品組成物。

【請求項 6】

ローション、セラム、乳液、分散液、懸濁液、ゲル、クリーム又は泡の形態である、請求項 1 から 5 の何れか一項に記載の水性化粧品組成物。

【請求項 7】

2 から 12 の間の pH を有する、請求項 1 から 6 の何れか一項に記載の水性化粧品組成物。

【請求項 8】

3 から 9 の間の pH を有する、請求項 1 から 7 の何れか一項に記載の水性化粧品組成物。

10

【請求項 9】

乳液の形態である、請求項 1 から 8 の何れか一項に記載の水性化粧品組成物。

【請求項 10】

(a) 0.1 から 5 重量%のバイカルリン；

(b) 0.1 から 10 重量%のニコチンアミド及びカフェイン；及び

(c) 1 から 60 重量%の水

を混合することを含む、請求項 1 に記載の水性化粧品組成物の調製方法。

【請求項 11】

(a) 0.1 から 10 重量%のアデノシン；

(b) 0.1 から 10 重量%のニコチンアミド及びカフェイン；及び

(c) 1 から 60 重量%の水

を混合することを含む、請求項 3 に記載の水性化粧品組成物の調製方法。

20

【請求項 12】

皮膚へのバイカルリンの経皮浸透を増加させるための、請求項 1、2 及び 4 から 9 の何れか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

皮膚へのバイカルリン及びビタミン C の経皮浸透を増加させるための、請求項 2 及び 4 から 9 の何れか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

皮膚へのバイカルリンのバイオアベイラビリティを高めるための、請求項 1、2 及び 4 から 9 の何れか一項に記載の組成物。

30

【請求項 15】

皮膚へのバイカルリン及びビタミン C のバイオアベイラビリティを高めるための、請求項 2 及び 4 から 9 の何れか一項に記載の組成物。

【請求項 16】

皮膚へのアデノシンのバイオアベイラビリティを高めるための、請求項 3 から 9 の何れか一項に記載の組成物。

【請求項 17】

皮膚の老化又は皮膚のダメージの影響を処置するための、請求項 1 から 9 の何れか一項に記載の組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

本発明は、少なくとも一種のヒドロトロップ及び少なくとも一種の活性化合物を含む水性化粧品組成物に関する。本発明の組成物において有用な活性化合物は、フェノール化合物（例えば、ポリフェノール）、アデノシン及びアデノシン類似体、並びに老化及び皮膚のダメージの影響を抑制するのを助けるのに有用なその他の化合物を含む。

【0002】

フェノール化合物である活性化合物

50

フリーラジカルの形成は、広く受け入れられている極めて重要な、皮膚の老化を引き起こすメカニズムである。フリーラジカルは、不対電子を持つ非常に反応性に富む分子であり、種々の細胞膜、脂質、タンパク質、RNA及びDNAに直接的にダメージを与えることがある。これらの活性酸素種のダメージの影響は、正常代謝中に内部的に、及び、種々の酸化ストレスを通じて外部的に誘発される。UV照射及び環境汚染は、皮膚でフリーラジカルを生じさせることにより、皮膚の老化を早めることがある。酸化防止剤は、フリーラジカルを除去すること及び続く酸化反応を阻害することにより酸化ストレスのダメージから細胞を保護する。酸化防止剤の局所適用は、皮膚の老化を予防するためのスキンケア商品に広く使用されている。

【0003】

10

食事中に最も豊富に含まれる酸化防止剤であるフェノール／ポリフェノールは、非常に有効な酸化防止剤としてよく知られている。それらは、変性疾患、特に、心血管疾患及びがんの予防において、広く研究されている。多くのフェノール／ポリフェノールが、栄養剤及び消費者製品に製剤化されている。しかしながら、大抵のフェノール／ポリフェノールの溶解度、特に水への溶解度は、非常に限られており、このことは、化粧品におけるそれらの適用及び生物学的潜在力を減少させる。したがって、フェノール／ポリフェノールの水溶性を高める方法が必要とされている。

【0004】

化粧品における多くのフェノール／ポリフェノールの適用及び生物学的潜在力は、それらの低い溶解度によって限られている。ゲル担体（米国特許出願公開第20020086042号）、又はナノ結晶（米国特許出願公開第2010/0047297号）、又はポリフェノールの化学修飾（米国特許出願公開第20090233876号、第20080095866号及び第20080176956号）等の様々な送達システムが、フェノール／ポリフェノールのより高い溶解度を得るために使用されてきた。しかしながら、これらのアプローチには欠点がある。幾つかは特定の送達システムに関係している。フェノール／ポリフェノールの修飾はコストを増大させ、溶解度の改善は依然として限られており、修飾はフェノール／ポリフェノールの活性を減少させ得る。

20

【0005】

低い溶解度についての問題に対するその他の解決策は、強力な有機溶媒（米国特許第5532012号）及びジテルペン配糖体（米国特許出願公開第2011/0033525号）等の可溶化剤の使用を含む。それでも、これらの解決策は、安全性が高くなく、必ずしも化粧品製剤に適合するわけではない。その上、そのような組成物に水が添加される場合、大抵、フェノール／ポリフェノールの溶解度は激減する。

30

【0006】

したがって、化粧用途又は他用途のポリフェノールを含むフェノール化合物の水溶性を改善するための方法が依然として必要である。

【0007】

アデノシン又はアデノシン類似体である活性化化合物

アデノシンは、多くの生理学的プロセスを調節する内因性プリンヌクレオシドである。ストレス又は傷害に関して、アデノシンは主に、低酸素症、虚血及び発作等の疾患における組織損傷を予防する細胞保護作用を提供することが知られている（Sebastiao AM, Ribeiro JA(2009), 「Adenosine receptors and the central nervous system」, Handb Exp Pharmacol. 193:471-534）。アデノシンはまた、細胞シグナル伝達受容体、A₂Aの一つでの抗炎症薬であると考えられている（Trevethick MA, Mantell SJ, Stuart EF, Barnard A, Wright KN, Yeadon M(October 2008), 「Treating lung inflammation with agonists of the Adenosine A₂A receptor: promises, problems and potential solutions」. Br. J. Pharmacol. 155(4)463-74）。創傷部位におけるアデノシンでの局所療法は、組織修復及び再構成を著しく増大し得る（Hasko G, Linden J, Cronstein B, Pacher P(September 2008). 「Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases」. Nat Rev Drug Discov 7(9): 759-70; Nakav S, Chaimovitz C, Sufaro

40

50

Y(2008). Bozza, Patricia, ed. 「Anti-Inflammatory Preconditioning by Agonists of Adenosine A₁ Receptor」. PLoS ONE 3(5): e2107)。

【0008】

化粧品領域において、アデノシン及びその類似体は、真皮細胞中でのDNA／タンパク質合成を増加させるその機能により、皮膚のアンチエイジングにとって重要な活性化合物である。アデノシンは、小皺を柔らかくする、皮膚の皺を減らす、顔の動き及び表情に関わる筋肉をリラックスさせる等、皮膚の外観を改善するため、多くのスキンケア製品に広く適用されてきた。

【0009】

しかしながら、アデノシンの溶解度、特に水への溶解度は、非常に限られており、このことは、化粧品におけるその生物学的潜在力を抑制する。したがって、化粧用途のアデノシンの水溶性を改善するための方法が依然として必要である。

10

【0010】

米国特許出願公開第20040146474号、L'Oréalは、アデノシン及びアデノシン類似体を用いて、皺を柔らかくし、皮膚をリラックスさせるための方法を開示している。米国特許第6423327号及び第6645513号、University of Massachusettsは、アデノシン又はアデノシン類似体を用いた皮膚の治療を開示している。米国特許出願公開第20070232561号、King Pharmaceuticals Inc. は、創傷治癒を促進させるための薬学的組成物を開示している。該薬学的組成物は、高濃度（10から70%w/w）のグリコール及び増粘剤を含んでおり、アデノシン類似体に関して0.00001から0.10%w/wの最終濃度を達成した。

20

【0011】

米国特許出願公開第20080219927号、A. B. Thakur et al. は、医用画像のためのアデノシン誘導体制剤を開示している。該製剤は、水及びヒドロキシプロピルーβ-シクロデキストリンで構成されている溶媒を含み、心筋血流イメージングに使用され得るアデノシン類似体又は誘導体の安定した組成物を形成する。米国特許出願公開第20110152214号、Trustees of Tufts Collegeは、てんかんの治療の治療可能性がある、シルクポリマーをベースとしたアデノシン放出システムを開示している。

30

【0012】

その他活性化合物

化粧品市場は、老化及び皮膚のダメージの影響を抑制するのを助けるために、多くの活性成分を製剤に含み始めた。不幸なことに、幾つかのこれらの分子の有効性は、皮膚膜の天然バリアの特性により減少させられる。特に、最も外側の角質層は、親水性であるか、高親油性であるか、高分子量であるか又は荷電された化合物の低い皮膚浸透性を示す。

【0013】

例えば、活性分子の経皮浸透は、紫外線による老化から皮膚を保護するように設計された製品に特に関連がある。この場合、長い紫外線A波は、表皮に深く浸透し、健康への長期的な影響を引き起こし得るフリーラジカルを産生する。酸化防止剤は、フリーラジカルを除去し、酸化反応を阻害することにより、このダメージから細胞を保護することができる。しかしながら、研究では、酸化防止剤等の活性分子の多くが効果的であるためには、それらは表皮中に存在している必要もあることが示されている。

40

【0014】

経皮送達を増加させるための最も一般的な技術は、浸透促進剤を使用することである。溶媒等の多くの化学浸透促進剤が、皮膚のラメラ脂質構造を破壊するために十分に作用する一方、それらの多くは、毒性があり、刺激性があり、アレルギー性があるか、又は広範囲をカバーする化粧品製剤には適していない（典型的な薬学的経皮パッチとは異なる）。

【0015】

活性物質の経皮送達を増加させるためのその他の技術は、溶媒と組み合わせたリポソーム

50

ム等の送達システムに依拠する。米国特許出願公開第2006/0110439号は、活性化合物の浸透を増加させるためのリポソーム及び溶媒を含む送達システムを開示している。米国特許第6355657号は、有機溶媒と脂肪酸／脂肪アルコール浸透促進剤、例えば、オレイン酸、オレインアルコール、エトキシグリコール、ラウロカプラム、アルカンカルボン酸、ジメチルスルホキシド、極性脂質又はn-メチルー2ピロリドンとを組み合わせるオピオイド・ロペラミドの経皮送達のためのシステムを開示している。

【0016】

多くの化粧品の適用が有効な活性のための浸透促進剤の添加を要する一方、促進剤は、安全で、可逆であり、且つ化粧品の形態又は用量で作用できることの追加の課題及び必要性を克服しなければならない。加えて、これらの促進剤は、分子の活性に支障をきたす方法において、活性分子を妨げてはならない。したがって、活性化合物の経皮バイオアベイラビリティを高める組成物が必要とされる。

【発明の概要】

【0017】

本発明は、少なくとも一種のヒドロトロップ及び少なくとも一種の活性化合物を含む水性化粧品組成物に関する。本発明の組成物において有用な活性化合物は、フェノール化合物（例えば、ポリフェノール）、アデノシン及びアデノシン類似体、並びに老化及び皮膚のダメージの影響を抑制するのを助ける有用なその他の化合物を含む。

【0018】

フェノール化合物である活性化合物

本発明の一態様は、（a）少なくとも一種のフェノール化合物及び（b）前記少なくとも一種のフェノール化合物を水に可溶化する十分量で、少なくとも一種のヒドロトロップを含む水性組成物を提供する。ヒドロトロップは、ニコチンアミド、カフェイン、PCAナトリウム、サリチル酸ナトリウム、尿素又はヒドロキシエチル尿素等の美容的に許容されるヒドロトロップであり得る。フェノール化合物は、フェノール又はポリフェノールのあらゆるタイプであり得る。

【0019】

本発明の別の態様は、少なくとも一種のフェノール化合物及び前記フェノール化合物を水に可溶化する十分量で、少なくとも一種のヒドロトロップを前記組成物中に含む水性組成物を調製するための方法を提供する。

【0020】

本発明の更なる態様は、皮膚に水性組成物を適用することを含む方法であって、該水性組成物が、（a）少なくとも一種のフェノール化合物及び（b）前記少なくとも一種のフェノール化合物を水相に可溶化する十分量で、少なくとも一種のヒドロトロップを含む方法を提供する。

【0021】

アデノシン又はアデノシン類似体である活性化合物

本発明の一態様は、（a）アデノシン及びアデノシン類似体からなる群より選択される少なくとも一種の化合物、及び（b）前記少なくとも一種の化合物（a）を水に可溶化する十分量で、少なくとも一種のヒドロトロップを含む水性組成物を提供する。成分（a）の化合物は、アデノシン、アデノシン類似体、又はアデノシン類似体若しくはアデノシンとアデノシン類似体とのあらゆる組み合わせであり得る。ヒドロトロップは、ニコチンアミド、カフェイン、PCAナトリウム、サリチル酸ナトリウム、尿素又はヒドロキシエチル尿素等の美容的に許容されるヒドロトロップであり得る。

【0022】

本発明の別の態様は、（a）アデノシン及びアデノシン類似体からなる群より選択される少なくとも一種の化合物、及び（b）前記少なくとも一種の化合物（a）を水に可溶化する十分量で、少なくとも一種のヒドロトロップを前記組成物中に含む水性組成物を調製するための方法を提供する。

【0023】

本発明の更なる態様は、皮膚に水性組成物を適用することを含む方法であって、該水性組成物が、(a) アデノシン及びアデノシン類似体からなる群より選択される少なくとも一種の化合物、及び(b) 前記少なくとも一種の化合物(a)を水相に可溶化する十分量で、少なくとも一種のヒドロトロープを含む方法を提供する。

【0024】

その他活性化化合物

本発明の一態様は、a) 少なくとも一種のヒドロトロープ及びb) 少なくとも一種の活性化化合物を含む水性組成物であって、少なくとも一種のヒドロトロープが該活性化化合物の経皮浸透を増加させる有効量で存在する水性組成物を提供する。好ましくは、ヒドロトロープは、ニコチンアミド、カフェイン、PCAナトリウム又はサリチル酸ナトリウム等の美容的に許容されるヒドロトロープである。活性化化合物は、水溶性が低い可能性があり、ヒドロトロープ自体(若しくはヒドロトロープの組み合わせ)、又は容易に溶解される親水性分子により可溶化される必要がある。したがって、本発明の水性組成物は、局所適用のための少なくとも一種の活性化化合物又は活性分子のバイオアベイラビリティを高めるために有効である。

10

【0025】

本発明の別の態様は、皮膚に水性組成物を適用することを含む、(例えば、局所適用において) 活性分子のバイオアベイラビリティを高めるための方法であって、該組成物が、a) 少なくとも一種のヒドロトロープ及びb) 少なくとも一種の活性化化合物を含む水性組成物であって、少なくとも一種のヒドロトロープが該活性化化合物の経皮浸透を増加させる有効量で存在する方法を提供する。

20

【0026】

本発明の更なる態様は、少なくとも一種のヒドロトロープ及び少なくとも一種の活性化化合物又は分子を該組成物中に含む水性組成物を調製するための方法であって、少なくとも一種のヒドロトロープが該活性化化合物の経皮浸透を増加させる有効量で存在する方法を提供する。

【0027】

本発明のこれらの態様及びその他の態様は、添付の特許請求の範囲に記され、発明を実施するための形態において、より詳細に説明される。

【図面の簡単な説明】

30

【0028】

【図1】図1は、ニコチンアミド濃度に応じたバイカリンの溶解度のグラフを示す。

【図2】図2は、カフェイン濃度に応じたバイカリンの溶解度のグラフを示す。

【図3】図3は、モデル脂質二重層アッセイの図表示を示す。

【図4A】図4Aは、ヒドロトロープ存在中の脂質からのグルコース放出の表、及びヒドロトロープ存在後のグルコース放出のグラフを示す。

【図4B】図4Bは、ヒドロトロープ存在中の脂質からのグルコース放出の表、及びヒドロトロープ存在後のグルコース放出のグラフを示す。

【図5A】図5Aは、ヒト生体外皮膚におけるビタミンC及びバイカリンの浸透の深さのグラフを示す。

40

【図5B】図5Bは、ヒト生体外皮膚におけるビタミンC及びバイカリンの浸透の深さのグラフを示す。

【0029】

発明の詳細な説明

本発明は、少なくとも一種のヒドロトロープ及び少なくとも一種の活性化化合物を含む水性化粧品組成物に関する。本発明の組成物において有用な活性化化合物は、フェノール化合物(例えば、ポリフェノール)、アデノシン及びアデノシン類似体、並びに老化及び皮膚のダメージの影響を抑制するのを助けるのに有用なその他の化合物を含む。

【0030】

ヒドロトロープ

50

ヒドロトロープ（又はヒドロトロープ剤）は、両親媒性分子構造及び水溶性が低い有機分子の水溶性を著しく高める能力により特徴づけられた水溶性化合物の多様な種類である。

【0031】

多くのヒドロトロープは、イオン部分を持つ芳香族構造を有する一方、以下の表に示されるように、いくつかは直線アルキル鎖である。ヒドロトロープは界面活性剤に酷似し、表面張力を低下させる能力を有するが、その小さな疎水性ユニット及び比較的短いアルキル鎖は、それらを両親媒性物質の別個のクラスとして区別する。そのため、ヒドロトロープの疎水性は、高濃度であっても、ミセル等の高度に組織化された自己会合構造を生み出すのに十分ではない。

10

【0032】

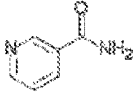
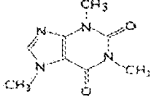
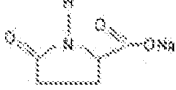
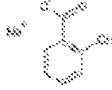
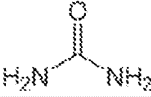
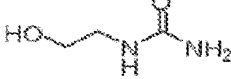
一般的なヒドロトロープ分子は以下を含む：1, 3-ベンゼンジスルホン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、4-ピリジンカルボン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、ベンゼンスルホン酸ナトリウム、カフェイン、p-トルエンスルホン酸ナトリウム、ブチルモノグリコール硫酸ナトリウム、4-アミノ安息香酸HCl、クメンスルホン酸ナトリウム、N, N-ジエチルニコチンアミド、N-ピコリルニコチンアミド、N-アリルニコチンアミド、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン、レゾルシノール、ブチル尿素、ピロガロール、N-ピコリルアセトアミド、3, 5, プロカインHCl、プロリンHCl、ニコチンアミド、ピリジン、3-ピコリルアミン、イブプロフェンナトリウム、キシレンスルホン酸ナトリウム、カルバミン酸エチル、塩酸ピリドキサル、安息香酸ナトリウム、2-ピロリドン、エチル尿素、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルアセトアミド、及びイソニアジド。ヒドロトロープは、Lee J. et al., 「Hydrotropic Solubilization of Paclitaxel: Analysis of Chemical Structures for Hydrotropic Property」, Pharmaceutical Research, Vol. 20, No. 7, 2003; Lee S. et al., 「Hydrotropic Polymers: Synthesis and Characterization of Polymers Containing Picolynicotinamide Moieties」, Macromolecules, 36, 2248-2255, 2003;及びHodgon T.K., Kaler E. W., 「Hydrotropic Solutions」, Current Opinion in Colloid and Interface Science, 12, 121-128, 2007で確認できる。

20

【0033】

美容的に受け入れられるヒドロトロープとは、化粧品組成物に使用することができるヒドロトロープを指す。ヒドロトロープが種々の分野で使用される広範なクラスの分子を示す一方、化粧用途は、安全性及び耐容制限のため、限定されるであろう。化粧品での使用のために適したヒドロトロープは、以下に記載のヒドロトロープを含むが、これらに限定されない。

30

ヒドロトロップの名称	構造
ニコチンアミド(ビタミンB3)	
カフェイン	
PCAナトリウム	
サリチル酸ナトリウム	
尿素	
ヒドロキシエチル尿素	

10

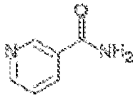
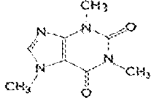
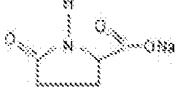
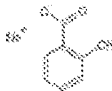
【0034】

20

化粧品組成物での使用のためのヒドロトロップの適性は、皮膚への化合物の影響及びヒトへの毒性を決定するための、当技術分野で知られる試験を使用して決定され得る。ある一定の場合、ヒドロトロップの存在中に皮膚へ適用する場合の組成物中における活性化合物のバイオアベイラビリティを測定又は推定する試験を使用して、化粧品組成物での使用のためのヒドロトロップの適性又は望ましさを決定することも有益であり得る。

【0035】

化粧品における好ましいヒドロトロップは、以下に記載する：

ヒドロトロップの名称	構造
ニコチンアミド(ビタミンB3)	
カフェイン	
PCAナトリウム	
サリチル酸ナトリウム	

30

40

【0036】

フェノール化合物である活性化合物

本発明の一態様は、化粧用途及び他用途の、少なくとも一種のフェノール化合物及び少なくとも一種のヒドロトロップを含む水性組成物を提供する。美容的に許容されるヒドロトロップ等のヒドロトロップは、フェノール化合物の水溶性を改善する。ヒドロトロップは、水を含んでいる全ての化粧品処方において、局所適用又は注射、及び食品用途、例えば飲料のための、フェノール化合物、特にポリフェノールを製剤化するために使用され得る。

【0037】

50

ポリフェノールを含む大抵のフェノール化合物の水溶性は、非常に限定されており（＜0.1%）、それらの様々な構造に依拠する。出願人は、ヒドロトロップがこれらの水溶性が低いフェノール化合物の溶解度を数量の比較により著しく高め得ることを発見した。したがって、水性組成物は、ヒドロトロップが存在しない水性組成物よりも大きなパーセンテージの量でフェノール化合物を含む。出願人はまた、カフェインとニコチンアミドとの組み合わせ等のヒドロトロップの組み合わせは、フェノール化合物の水溶性を高めるためには、どちらか一つのみよりも効率的であることを発見した。

【0038】

少なくとも一種のヒドロトロップとは、一のヒドロトロップ又は二以上のヒドロトロップの組み合わせを指す。一のヒドロトロップ又は二以上のヒドロトロップの組み合わせは、フェノール化合物の水溶性を改善するために使用され得る。

10

【0039】

少なくとも一種のヒドロトロップが、フェノール化合物の水溶性を高める有効量で水性組成物中に存在する。ヒドロトロップの量は、ヒドロトロップ並びにフェノール化合物のタイプ及び量により様々であろう。水性組成物中に存在するヒドロトロップの量は、組成物の総重量に基づき、約0.1%から約20%；約0.1%から約10%；又は約1%から約50%である。

【0040】

フェノール化合物の水溶性を高めるとは、（一又は複数の）ヒドロトロップが存在しない場合のフェノール化合物の水溶性と比較して、フェノール化合物の溶解度を高めることを指す。

20

【0041】

ヒドロトロップを使用することの優位性は、一度安定した溶液が得られると更なる希釈は溶液の安定性に影響しないことである。これは、ポリフェノール等、フェノール化合物の水溶性を高めるために一般的に使用される有機溶媒とは非常に異なる。典型的には、事前溶解したポリフェノール等、フェノール化合物を伴う有機溶媒の水性希釈は、結晶化又は沈殿をもたらす。

【0042】

フェノール化合物は、一又は複数のフェノール構成要素を有する天然、合成及び半合成の有機化合物の構造的なクラスである。多数のフェノール基（又はフェノール構成要素）を含むフェノール化合物は、ポリフェノールとして知られている。ポリフェノール自体は、天然、合成及び半合成の有機化合物の構造的なクラスである。ポリフェノールは、通常、植物において入手可能であり、通常、健康疾患及び老化の影響から植物及び動物を保護するのに非常に役に立つ。ポリフェノールは、それらのアルコール性水素又はそれらの非局在化電子の一つを提供することにより、強力なフリーラジカル除去剤として作用する。ポリフェノールの二つのクラスは、フラボノイドと非フラボノイドである。

30

【0043】

フラボノイドはポリフェノールの特定群であり、消費供給物中全フェノールの約3分の2を占め、ポリフェノール化合物中で最も多く存在する群である。フラボノイドは、化学構造によって、カルコン、フラボン、フラバノン、フラバノール、フラボノール、ジヒドロフラボノール、イソフラボノイド、ネオフラボノイド、カテキン、アントシアニン、及びタンニンに更に分類される。4000を超えるフラボノイドが同定され、その多くは、果物、野菜及び飲料（茶、コーヒー、ビール、ワイン及び果実飲料）に生じる。フラボノイドは、抗ウイルス、抗アレルギー、抗血小板、抗炎症、抗腫瘍及び酸化防止活性を有すると報告されてきた。フラボノイドは、フリーラジカルを効率的に除去することにより、ダメージを与える酸化ストレスから、脂質及び生活細胞成分を保護する。

40

【0044】

非フラボノイドポリフェノールは、リグナン、オーロン、スチルベノイド、クルクミノイド及びその他フェニルプロパノイドを含む。それらの多くは、レスベラトロール、フェルラ酸、クルクミン及びピノレジノールのような、よく知られた酸化防止剤である。

50

【0045】

ポリフェノールに加えて、その他のフェノール化合物は、アルキルフェノール、ベタシアニン、ヒドロキシベンゾケトン、メトキシフェノール、ナフトキノン、及びフェノールテルペンを含む。幾つかのよく知られた例は、フェルラ酸、ヒドロキシチロソール、桂皮酸、コーヒー酸及びクマル酸である。

【0046】

少なくとも一種のフェノール化合物は水性組成物中で可溶化され、フェノール化合物の量は、特定のフェノール化合物並びに該水性組成物中に存在するヒドロトロップのタイプ及び量に依拠する。水性組成物中に存在するフェノール化合物の量は、組成物の総重量に基づき、約0.01%から約20%；約0.1%から約20%；又は約0.1%から約10%である。

10

【0047】

該組成物は、組成物の総重量に関し、約1から99.9重量%の水を含む。組成物中の水の量は、組成物の総重量に基づき、約1から99.5%；約1から60%；又は約1から50%である。

【0048】

水性組成物のpHは、限定されないが、一般的には2から12の間、又は3から9の間である。pHは、例えば、アンモニア又はモノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、イソプロパノールアミン若しくは1,3-プロパンジアミン等の第1級、第2級若しくは第3級（ポリ）アミンの塩基（有機又は無機）を組成物に添加することにより、あるいは、無機酸若しくは有機酸、有利には、例えばクエン酸等のカルボン酸を添加することにより、目標値に調製され得る。

20

【0049】

本発明の別の態様は、少なくとも一種のフェノール化合物及びポリフェノール等の該フェノール化合物を水に可溶化する十分量で、少なくとも一種のヒドロトロップを該組成物中に含む水性組成物を調製するための方法を提供する。ヒドロトロップ溶液は、一又は複数のヒドロトロップ剤を完全に水に溶解させることにより調製される。次いで、少なくとも一種のフェノール化合物が添加され、攪拌子又はその他のミキサーを使用して混合される。フェノール化合物の可溶化は、数分内に生じ、最大濃度が達成されるまで攪拌は継続され、これはその条件下のフェノール化合物の溶解度として定義された。溶解度を超えない濃度の、透明で安定した溶液は、1時間以上攪拌した後、すぐに適用できる。フェノール化合物を溶解させるためのこの手順の後には加熱は必要ない。フェノール化合物の安定性を保持するため、室温で全て調製される。これは、特定の化合物の活性を保護するのに大いに有用であり、プロセスを非常に容易にもする。

30

【0050】

アデノシン又はアデノシン類似体である活性化合物

本発明の一態様は、化粧用途の、（a）アデノシン及びアデノシン類似体からなる群より選択される少なくとも一種の化合物、及び（b）前記少なくとも一種の化合物（a）を水に可溶化する十分量で、少なくとも一種のヒドロトロップを含む水性組成物を提供する。美容的に許容されるヒドロトロップ等のヒドロトロップは、アデノシン及び／又はアデノシン類似体の水溶性を改善する。ヒドロトロップは、水を含んでいる全ての化粧品処方において、局所適用、注射又は経口投与のためのアデノシン及び／又はアデノシン類似体を製剤化するために使用され得る。

40

【0051】

アデノシン及び／又はアデノシン類似体を含む組成物の化粧用途は、アンチエイジング製品、スキンケア製品、及び小皺を柔らかくする、皮膚の皺を減らす、及び顔の筋肉をリラックスさせる等の皮膚の外観を改善するための製品を含む。

【0052】

アデノシン及びアデノシン類似体は、水への溶解度が低い。出願人は、ヒドロトロップがこれらの水溶性が低い化合物の溶解度を数量の比較により著しく高め得ることを発見し

50

た。水性組成物は、ヒドロトロープが存在しない水性組成物よりも大きなパーセンテージの量でアデノシン及び／又はアデノシン類似体を含む。出願人はまた、カフェインとニコチンアミドとの組み合わせ等のヒドロトロープの組み合わせは、アデノシンの水溶性を高めるためには、どちらか一つのみよりも効率的であることを発見した。

【0053】

少なくとも一種のヒドロトロープとは、一のヒドロトロープ又は二以上のヒドロトロープの組み合わせを指す。一のヒドロトロープ又は二以上のヒドロトロープの組み合わせは、アデノシン及び／又はアデノシン類似体の水溶性を改善するために使用され得る。

【0054】

少なくとも一種のヒドロトロープが、アデノシン及び／又はアデノシン類似体の水溶性を高める有効量で水性組成物中に存在する。ヒドロトロープの量は、ヒドロトロープ並びにアデノシン及び／又はアデノシン類似体のタイプ及び量により様々であろう。水性組成物中に存在するヒドロトロープの量は、組成物の総重量に基づき、約0.1から約20%；約0.1から約10%；又は約1%から約50%である。

【0055】

アデノシン及び／又はアデノシン類似体の水溶性を高めるとは、（一又は複数の）ヒドロトロープが存在しない場合のアデノシン及び／又はアデノシン類似体の水溶性と比較して、アデノシン及び／又はアデノシン類似体の溶解度を高めることを指す。

【0056】

ヒドロトロープを使用することの優位性は、一度安定した溶液が得られると更なる希釈は安定性に影響しないことである。これは、アデノシンの水溶性を高めるために一般的に使用されるグリコールのような有機溶媒とは非常に異なる。典型的には、事前溶解したアデノシンを伴う有機溶媒の水性希釈は、結晶化又は沈殿をもたらす。

【0057】

アデノシン及びアデノシン類似体からなる群より選択される少なくとも一種の化合物は、アデノシン、アデノシン類似体、又はアデノシン類似体若しくはアデノシンとアデノシン類似体のあらゆる組み合わせであり得る。適切なアデノシン類似体は、アデノシンレセプターのアゴニスト及び細胞内若しくは細胞外アデノシンレベルを増加させる化合物を含む。

【0058】

アデノシン類似体の例は、2'-デオキシアデノシン；2', 3'-イソプロポイルリデンアデノシン；トヨカマイシン；1-メチルアデノシン，N-6-メチルアデノシン；アデノシンN-オキシド；6-メチルメルカプトプリンリボシド；6-クロロプリンリボシド；5'-アデノシンモノホスフェート；5'-アデノシンジホスフェート及び5'-アデノシントリホスフェートを含む。

【0059】

その他のアデノシン類似体は、アデノシンレセプターのアゴニスト、フェニルイソプロピルアデノシン（PIA），1-メチルイソグアノシン，N⁶-シクロヘキシルアデノシン（CHA），N⁶-シクロペンチルアデノシン（CPA），2-クロロ-N-6-シクロペンチルアデノシン，2-クロロアデノシン，N⁶-フェニルアデノシン，2-フェニルアミノアデノシン，MECA，N⁶-フェネチルアデノシン，2-p-（2-カルボキシエチル）-フェネチル-アミノ-5'-N-エチルカルボキシアミド-アデノシン（CGS-21680），N-エチルカルボキサミド-アデノシン（NECA），5'-（N-シクロプロピル）-カルボキサミドアデノシン，DPMA（PD 129, 944）及びメトリフジルを含む。

【0060】

その他のアデノシン類似体は、エリトロ-9-（2-ヒドロキシ-3-ノニル）アデニン（EHNA）及びヨードツベルシジン等のアデノシンの細胞内濃度を高める化合物を含む。

【0061】

その他のアデノシン類似体はまた、アデノシンの塩及びエステルを含む。

【0062】

アデノシン及び／又はアデノシン類似体は、水性組成物中で可溶化され、アデノシン及び／又はアデノシン類似体の量は、該水性組成物中に存在するヒドロトロップのタイプ及び量、並びに特定のアデノシン類似体に依拠するであろう。水性組成物中に存在するアデノシン及び／又はアデノシン類似体の量は、組成物の総重量に基づき、約0.01%から約20%；約0.1から約10%；又は約0.1%から約5%である。

【0063】

該組成物は、組成物の総重量に関し、約1から99.9重量%の水を含む。組成物中の水の量は、組成物の総重量に基づき、約1から99.5%；約1から60%；又は約1から50%である。

【0064】

水性組成物のpHは、限定されないが、一般的には2から12の間、又は3から9の間である。pHは、例えば、アンモニア又はモノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、イソプロパノールアミン若しくは1,3-プロパンジアミン等の第1級、第2級若しくは第3級（ポリ）アミンの塩基（有機又は無機）を組成物に添加することにより、あるいは、無機酸若しくは有機酸、有利には、例えばクエン酸等のカルボン酸を添加することにより、目標値に調製され得る。

【0065】

本発明の別の態様は、アデノシン及びアデノシン類似体からなる群より選択される少なくとも一種の化合物及び該アデノシン及び／又はアデノシン類似体を水に可溶化する十分量で、少なくとも一種のヒドロトロップを該組成物に含む水性組成物を調製するための方法を提供する。ヒドロトロップ溶液は、一又は複数のヒドロトロップ剤を完全に水に溶解させることにより調製される。次いで、アデノシン及び／又はアデノシン類似体が添加され、攪拌子又はその他のミキサーを使用して混合される。アデノシン及び／又はアデノシン類似体の可溶化は、数分内に生じ、最大濃度が達成されるまで攪拌は継続され、これはその条件下の化合物の溶解度として定義された。溶解度を超えない濃度の、透明で安定した溶液は、1時間以上攪拌した後、すぐに適用できる。アデノシン及び／又はアデノシン類似体を溶解させるためのこの手順の後には加熱は必要ない。全て室温で調製される。これは、ある一定の化合物の活性を保護するのに大いに有用であり、プロセスを非常に容易にもする。

【0066】

その他活性化化合物

本発明の一態様は、a)少なくとも一種のヒドロトロップ及びb)少なくとも一種の活性化合物を含む水性組成物であって、少なくとも一種のヒドロトロップが活性分子の経皮浸透を増加させる有効量で存在する水性組成物を提供する。本発明の本態様の活性化化合物は、先に述べたフェノール化合物、アデノシン及びアデノシン類似体の多く（全てでない場合）、並びにその他の化合物又は分子を含む。

【0067】

出願人は、化粧品製剤におけるヒドロトロップは活性分子のバイオアベイラビリティを強化することを発見した。強化されたバイオアベイラビリティの機能は、皮膚を通じた浸透の深さを増加させるヒドロトロップの能力による。ヒドロトロップは、局所適用及び注射の両方のための、5%以上の水を含む化粧品製剤の全てにおいて使用され得る。

【0068】

化粧品組成物での使用に適したヒドロトロップは、化粧品製剤の活性化化合物のバイオアベイラビリティを効率的に送達し、増加させるために、安全に且つ可逆的に、角質層のラメラ脂質結晶層を破壊する。溶解度が低く、浸透性が低い活性化合物、例えば、ポリフェノール、アデノシン、砂糖、及び親水性分子等を組み合わせた場合、ヒドロトロップは、皮膚を通じた活性化化合物の浸透を増加させる。

【0069】

本明細書で使用される場合、活性化合物又は分子のバイオアベイラビリティを高めるとは、請求項に係る水性組成物中に存在する（一又は複数の）ヒドロトロップを含まない組成物と比較して、皮膚の活性化合物の量を増加させることを指す。

【0070】

本明細書で使用される場合、活性化合物又は分子の経皮浸透を増加させるとは、請求項に係る水性組成物中に存在する（一又は複数の）ヒドロトロップを含まない、又は経皮浸透を増加させる有効量のかかるヒドロトロップを含まない組成物と比較して、皮膚、好ましくはヒトの皮膚を通じた活性化合物の浸透の量若しくは深さ又はその両方を増加させることを指す。

【0071】

10

少なくとも一種のヒドロトロップとは、一のヒドロトロップ又は二以上のヒドロトロップの組み合わせを指す。一のヒドロトロップ又は二以上のヒドロトロップの組み合わせは、活性化合物のバイオアベイラビリティを改善させるため、又は活性化合物の経皮浸透を増加させるために使用され得る。

【0072】

ヒドロトロップを使用することの優位性は、一度安定した溶液が得られると更なる希釈は溶液の安定性に影響しないことである。これは、活性剤の水溶性を高めるために一般的に使用される有機溶媒とは非常に異なる。典型的には、事前溶解した活性剤を伴う有機溶媒の水性希釈は、結晶化又は沈殿をもたらす。

【0073】

20

皮膚の活性分子の浸透を増加させるように作用するヒドロトロップは、皮膚のモデル、例えば実施例中で開示されるモデル脂質二重層アッセイを使用して選択され得る。有効なヒドロトロップ溶液は、化粧品ヒドロトロップの用量及び強力な組み合わせを考慮し、脂質の可逆的な破壊を可能にする。

【0074】

水性組成物中に存在するヒドロトロップの量は、ヒドロトロップ並びに活性化合物のタイプ及び量により様々であり、好ましくは、組成物の総重量に関し、0.01%から20%の範囲である。

【0075】

本発明の水性組成物は、水溶性が低い（溶解度<0.1%）化合物等、例えばポリフェノール等の化合物、及び親水性の化合物、例えばビタミンC等の化合物の様々なクラスの化合物からの少なくとも一種の活性化合物を含む。

30

【0076】

水性組成物中の活性化合物の量は、該活性化合物の同一性及びその水溶性、並びに該水性組成物中に存在するヒドロトロップのタイプ及び量に依拠するであろう。好ましくは、その量は、組成物の総重量に基づき、0.01%から20%の範囲である。

【0077】

少なくとも一種の活性化合物が少なくとも一種のポリフェノールを含む場合、少なくとも一種のポリフェノールは、水性組成物中に可溶化され、ポリフェノールの量は、特定のポリフェノール並びに該水性組成物中に存在するヒドロトロップのタイプ及び量に依拠するであろう。水性組成物中に存在するポリフェノールの量は、組成物の総重量に基づき、0.01%から20%；約0.1%から約10%；又は約0.1%から約5%である。

40

【0078】

ポリフェノールの水溶性を高めるとは、（一又は複数の）ヒドロトロップが存在しない場合のポリフェノールの水溶性と比較して、ポリフェノールの溶解度を高めることを指す。

【0079】

活性化合物の水溶性が低い場合、少なくとも一種のヒドロトロップが、活性化合物、例えばポリフェノールの水溶性を高める有効量で水性組成物中に存在する。ヒドロトロップの量は、ヒドロトロップ並びに活性化合物のタイプ及び量により様々であろう。水性組成

50

物中に存在するヒドロトロップの量は、組成物の総重量に基づき、0.1%から60%；約0.1%から約50%；又は約1%から約50%である。

【0080】

水性組成物は、組成物の残りを構成する水と、少なくとも一種の活性化合物及び該活性化合物の経皮浸透を増加させる有効量で少なくとも一種のヒドロトロップを含んでもよい。好ましくは、該組成物は、組成物の総重量に関し、5から99.5重量%の水を含む。

【0081】

水性組成物のpHは、限定されないが、一般的には2から12の間であり、好ましくは3から9の間である。pHは、例えば、アンモニア、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、又はモノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、イソプロパノールアミン若しくは1,3-プロパンジアミン等の第1級、第2級若しくは第3級（ポリ）アミンの塩基（有機又は無機）を組成物に添加することにより、又はリジン若しくはアルギニンのような塩基性アミノ酸若しくはポリアミノ酸を伴って、あるいは、無機酸若しくは有機酸、好ましくは、例えばクエン酸等のカルボン酸を添加することにより、目標値に調製され得る。

【0082】

本発明の別の態様は、少なくとも一種の活性化合物及び該活性化合物経皮浸透を増加させる有効量で、少なくとも一種のヒドロトロップを該組成物中に含む活性化合物を調製するための方法を提供する。ヒドロトロップ溶液は、活性化合物の経皮浸透を増加させる有効量で、一又は複数のヒドロトロップ剤を完全に水に溶解させることにより調製される。活性化合物の水溶性が低い場合、ヒドロトロップの量は、活性化合物を可溶化するために有効でなければならない。次いで、ポリフェノール等の活性化合物が添加され、攪拌子又はその他のミキサーを使用して混合される。活性化合物の溶解度を超えない濃度の、透明で安定した溶液は、1時間以上攪拌した後、すぐに適用できる。ポリフェノールを溶解させるためのこの手順の後には加熱は必要ない。ポリフェノールの安定性を保持するため、室温で全て調製される。これは、特定の化合物の活性を保護するのに大いに有用であり、プロセスを非常に容易にもする。

【0083】

水性化粧品組成物

水性組成物は、化粧品分野において従来から使用され、本発明による組成物の特性には影響を及ぼさない、少なくとも一種の添加剤、例えば、増粘剤、香料、真珠光沢剤、保存料、日焼け防止剤、陰イオン若しくは非イオン若しくは陽イオンあるいは両性ポリマー、タンパク質、タンパク質加水分解物、例えば18-メチルエイコサン酸、ビタミン、パンテノール、シリコン、植物油、動物油、鉱物油又は合成油等の脂肪酸、ゲル化剤、酸化防止剤、溶媒、香料、フィルター、スクリーニング剤、臭気吸収剤及び着色料も含んでもよい。これらの添加剤は、組成物の総重量に関し、限定されないが、好ましくは又は有利には0から50重量%、5から40重量%又は30から50重量%の範囲に収まる割合で、本発明の組成物中に存在し得る。

【0084】

一般的に、本発明の組成物は、経口摂取され、注入され、又は皮膚（体のあらゆる皮膚部位上）若しくは粘膜（口腔、頬骨、歯肉、生殖器、結膜等）に局所的に適用され得る。好ましくは、本発明の組成物は、皮膚又は粘膜に局所的に適用される。組成物は、対象となっている投与方法に応じて、通常使用されるあらゆる投薬形態で提供され得る。

【0085】

組成物は、皮膚への局所適用のために、特に、水性又は油性溶液、ローション又はセラム型の分散物、水相中への脂肪相の分散（O/W）又はその逆（W/O）によって得られる、ミルク型の液体又は半液体の稠度を有する乳液、水性若しくは無水ゲル又はクリーム型の軟稠度を有する懸濁液又は乳液、他にはマイクロカプセル若しくは微粒子、イオン及び／又は非イオン型の小胞分散物、或いは泡状の形態を有し得る。これらの組成物は、通常の方法に従って調製される。組成物は、5から99.5%の間の水相を有することが好

ましい。

【0086】

組成物は、注入用に、水性若しくは油性ローションの形態又はセラムの形態で提供され得る。組成物は、眼用に、滴の形態で提供され得、また、経口摂取用に、組成物は、カプセル、顆粒、シロップ又は錠剤の形態で提供され得る。

【0087】

本発明による組成物の種々の構成要素の量は、対象となっている分野において従来から使用される量である。

【0088】

化粧品分野において、これらの組成物は、特に、顔、手、足、主要な身体構造上のひだ若しくは体を、洗う、保護する、処理する若しくはケアするためのクリーム（例えば、デイクリーム、ナイトクリーム、アンチエイジングクリーム、保湿クリーム、メイクアップ除去用クリーム、ファンデーションクリーム、又はサンクリーム）、リキッドファンデーション、メイクアップ除去用ミルク、保護用若しくはケア用ボディミルク、サンミルク、ローション、皮膚をケアするためのゲル又はフォーム、例えばクレンジングローション、サンローション、人工日焼けローション、入浴用組成物、殺菌剤を含む脱臭組成物、アフターシェーブゲル又はローション、脱毛クリーム、虫刺されに対応するための組成物、鎮痛組成物、又は特定の皮膚病、例えば湿疹、酒さ、乾癬、苔癬若しくは重症の掻痒を治療するための組成物を構成する。

【実施例】

【0089】

実施例1

中国の葉草オウゴンの成分であるバイカリンは、フラボノイドの一種であるフラボンである。バイカリンは、酸化ストレス疾病、炎症、アレルギー、がん、細菌感染等に対する強力な効果を示す強力な酸化防止剤である。しかしながら、その水溶性は、以下に示されるように特に低いpHで非常に低く（通常のpH～4.5で<0.01%）、pH>5で分解が生じる。

PH	3	3.5	4	4.5	5
溶解度	0.0016%	0.0021%	0.0040%	0.0084%	0.035%

【0090】

3%のバイカリンを溶解し得るPEG-4等、ある一定の有機溶媒はバイカリンの溶解度を高め得るが、これらの溶液の水での希釈もまた、安定してはいない。結晶化又は沈殿は、グリコール相と水相を混合した後に生じる。

【0091】

バイカリンの溶解度は、ヒドロトロプの濃度を上げることにより高められ得る。また、有機溶媒中とは異なり、このような溶液は、水で希釈された場合でも、安定している。

【0092】

図1に示されるように、ニコチンアミドの濃度に応じて、バイカリンの水溶性を増加させた。

【0093】

水中2%（w/w）カフェインは、バイカリンの水溶性を<0.01%から0.11%へ改善し、図2に示されるように、更なるカフェインを10%ビタミンCを含む水中で溶解したとき、更に改善が認められた。

【0094】

実施例2—ニコチンアミドとカフェインとの組み合わせ

カフェインの水溶性はおよそ2%であり、これはヒドロトロプ剤としてのその機能を限定した。ニコチンアミドと混合することにより、カフェインの溶解度は、5%以上に高められ得る。また、カフェインとニコチンアミドとの組み合わせは、それら自体の何れか一つよりも効率的である。水中5%ニコチンアミドと5%カフェインの組み合わせは、水

中およそ１％バイカリンを可溶化し、これは、バイカリンの水溶性を１００倍以上著しく増加させた。

【００９５】

一又は複数のヒドロトロップ剤を水に完全に溶解させることによりヒドロトロップ溶液をある一定の濃度で調製した後、フェノール化合物を添加して攪拌子又はその他のミキサーを使用して混合し、数分内に可溶化が生じ、最高濃度が達成されるまで続けて、これを、その条件下のフェノール化合物の溶解度として定義した。溶解度を超えない濃度の、透明で安定した溶液は、＞１時間攪拌した後、すぐに適用できる。フェノール化合物を溶解させるためのこの手順の後には加熱は必要ない。フェノール化合物の安定性を保持するため、室温で全て調製される。これは、特定の化合物の活性を保護するのに大いに有用であり、プロセスを非常に容易にもする。

10

【００９６】

ヒドロトロップ、５％ニコチンアミド及び５％カフェインの会合体は、フラボノイド及び非フラボノイドポリフェノールを含む多くのポリフェノール並びにその他フェノール化合物の水溶性を高めるのに非常に効率的であることが発見された。

【００９７】

結果は以下の表に記載する。

フェノール化合物	タイプ	ヒドロトロップ非含有 水中溶解度％（w／w）	ヒドロトロップ含有 水中溶解度％（w／w）
バイカリン	フラボン	< 0. 0 1	> 1
タキシフォリン	ジヒドロフラボノール	< 0. 1	> 1
ネオヘスペリジン	ジヒドロカルコン	< 0. 0 5	> 1
レスベラトロール	スチルベノイド	< 0. 0 0 5	> 0. 7 5
エラグ酸	タンニン	< 0. 0 0 1	> 0. 0 1
フェルラ酸	フェノール酸	< 0. 1	> 2

20

【００９８】

実施例３－異なるシステムにおけるポリフェノール／ヒドロトロップ複合体の相溶性
調製物 A：セラム

30

相	成分	総重量％
A	プロピレングリコール	10
A	シプロピレングリコール	10
A	エタノール	10
B	水	59.5
B	ニコチンアミド	5
B	カフェイン	5
B	バイカリン	0.5

【００９９】

調製物 A を以下のように調製した。グリコール相（相 A）成分を室温で混合した。同時に、透明な溶液が得られるまで、水相（相 B）成分を室温で混合した。次いで、グリコール相を更に１時間持続的に攪拌しながら水相に添加し、所望のセラムを得た。

40

【０１００】

調製物 B：O／W（水中油型）乳液（クリーム）

相	成分	総重量%
A1	水	58.5
A1	ニコチンアミド	5
A1	カフェイン	5
A1	バイカリン	0.5
A2	グリセリン	10
A2	キサンタンガム	0.2
A2	保存料	1
B	炭酸ジカプリリル	3
B	ジメチコーン	3
B	ジカプリルアルコール及びセテアレスー 20	4
B	ステアリン酸グリセリル及びステアリン酸PEG-100	4.5
C	ジメチコーンアンモニウム	4
C	タウリン酸ポリアクリロイルジメチル	0.3
D	ナイロン-12	1

10

20

【0101】

調製物 B を以下のように調製した。透明な溶液が得られるまで、相 A 1 成分を室温で混合した。別々の容器中で、相 A 2 を事前懸濁させ、次いで、持続的に攪拌しながら相 A 1 に添加して 65℃ に加熱した。同時に、相 B 成分を混合し、65℃ で完全に溶解させた。次いで、相 B を相 A に添加し、10-15 分間乳化させた。加熱を停止し、混合を続け、相 C を添加して更に 10 分間混合した。温度が 40℃ 未満に下がった後、相 D を添加して、10-15 分間（サイドスウィープ）又は粉末が完全に分散されるまで混合し、所望の乳液を得た。

【0102】

調製物 C : W/S i 乳液 (ゲル)

30

相	成分	総重量%
A	BIS-PEG/PPG-14/14 ジメチコーン (及び)ジメチコーン	4
A	ジメチコーン (及び)ジメチコノール	1
A	ジメチコーン	10
B1	水	43.95
B1	ニコチンアミド	5
B1	カフェイン	5
B1	バイカリン	0.5
B2	グリセリン	15
B2	プロピレングリコール	5
B3	水	5
B3	保存料	0.25
B3	クエン酸ナトリウム	0.2
B3	塩化ナトリウム	0.8
C	エタノール	3
C	保存料	0.6
D	シリル化シリカ	0.7

40

【0103】

調製物 C を以下のように調製した。相 A 成分を室温で混合した。透明な溶液が得られるまで、相 B 1 及び相 B 2 を別々の容器中で室温で事前混合した。相 B 3 を 75-80℃ に

50

加熱中、透明になるまで混合した。混合中、相 B 2 及び相 B 3 を相 B 1 に添加した。次いで、混合中、相 B をゆっくりと相 A に添加した（粘度が増加するにつれて、適切に混合スピードを上げた）。添加を終了した後、事前混合した相 C を添加する前に、混合を更に 10 分間継続した。混合中、完全に分散するまで相 D をゆっくりと添加し、所望の乳液を得た。

【0104】

実施例 4－モデル脂質二重層アッセイ

このモデルシステムにおいて、脂質二重層は、検出可能な化合物を捕捉することができ、脂質疾患の場合（即ち、ヒドロトロープの存在中）、該化合物は構造から放出され、化学アッセイで測定され得る。

10

【0105】

代表的な脂質混合物（ポリグリセリル 3 セチルエーテル（47.5%）（及び）コレステロール（47.5%（及び）ジセチルホスフェート 5%）を脂質小胞のために選択し、グルコースを捕捉化合物として選んだ。グルコース放出は、Sigma HK アッセイキットを使用するグルコース－オキシダーゼアッセイにより測定され得る。ヒドロトロープ存在中のグルコースの高放出は、特定のヒドロトロープが浸透改善に大きな効果を有し得ることを示唆する。

【0106】

実験準備は以下の通りである：1%の脂質を 0.3 M のグルコース溶液に添加し、85℃で 6 時間（毎分 1100 回転）撹拌した。上清中のあらゆる遊離グルコースを除去するため、3.5 Kd 透析膜を使用して、最終脂質溶液を 0.7% の NaCl 浴中で 24 時間透析した。脂質小胞中で確実に残りのグルコースを完全に捕捉するため、上清をグルコース－オキシダーゼキットにより測定した。コントロールとしての脂質小胞は、n-オクチルグルコシドにより破壊され得、捕捉グルコースが測定され得る。

20

【0107】

図 4（4A 及び 4B）に示す結果は、ヒドロトロープで 20 時間インキュベートした脂質懸濁液を表す。グルコースの高放出は、より効率的なヒドロトロープ又はヒドロトロープの組み合わせを示唆する。カフェイン、ナイアシンアミド、NaPCA 及びサリチル酸ナトリウムと互いに組み合わせた場合の用量反応及び潜在的な相乗の両方に関して、以下のヒドロトロープを試験した。

30

【0108】

ヒドロトロープ又は >15% グルコース放出とヒドロトロープとの組み合わせを、製剤のための好ましいヒドロトロープとして選択した。

【0109】

実施例 5－浸透促進剤としてのヒドロトロープの生体外試験

ヒト皮膚に対する浸透促進剤の効果を更に評価するため、出願人は、CARS（コヒーレント反ストークスラマン分光法）実験を行った。この技術を使用して、出願人は、ヒト生体外皮膚における酸化防止剤の浸透の深さを観察することができ、ヒドロトロープ非含有製剤、一のヒドロトロープを含む製剤、及びヒドロトロープの組み合わせを含む製剤間の変動性を比較することができる。

40

【0110】

図 5（5A 及び 5B）に示す結果は、以下の製剤－製剤 A（10% ビタミン C 含有グリコールセラム）、製剤 B（10% ビタミン C、0.5% バイカリン及び 5% カフェイン含有グリコールセラム）、及び製剤 C（10% ビタミン C、0.5% バイカリン、5% カフェイン及び 5% ナイアシンアミド含有グリコールセラム）での、2、6 及び 16 時間後の生体外ヒト皮膚における酸化防止剤ビタミン C 及びバイカリン（ナイアシンアミド及びカフェインにより可溶化）の浸透の深さを示す。製剤 A は、水溶解性のためのいくつかのヒドロトロープの添加を必要とするため、バイカリンを含まない。図 5A において、製剤 A を左欄；製剤 B を中欄；及び製剤 C を右欄に表す。図 5B において、製剤 B を左欄；及び製剤 C を右欄に表す。

50

【0111】

結果は、製剤へのヒドロトロップの添加が酸化防止分子の浸透の深さを増加させることを端的に示す。この場合、ナイアシンアミドとカフェインとの相乗により、ビタミンC及びバイカリンの両方の浸透の深さは、最も高くなることが可能となる。

【0112】

興味深いことに、ビタミンCの親水性が非常に高い場合、水性環境において効率的なレベルを達成するために、バイカリンはヒドロトロップの会合を必要とするが、そうはしない。しかしながら、最終製剤におけるヒドロトロップの添加は、両方の分子の浸透の深さを改善する。

【0113】

実施例6－相溶性の処方組成物

6.1 セラム

以下の方法を使用して、セラムを調製した：

相	成分 (INCI US名称)	濃度 (総重量%)
A	ジプロピレングリコール	10
A	PEG-4	10
A	バイカリン	0.4
B	変性アルコール	10
C	水	49.5
C	アスコルビン酸	10
C	カフェイン	5
C	ナイアシンアミド	5
C	バイカリン	0.1
PH	水酸化ナトリウム	0

【0114】

相Aの化合物を組み合わせ、一定して攪拌しながら～65－75℃に加熱した。次いで、相Aを冷却し、相Bを添加した。これとは別に、相Cの化合物を、室温で一定して攪拌しながら組み合わせ、混合した。相A+Bを相Cに添加し、1時間攪拌してセラムを形成した。セラムのpHを水酸化ナトリウムを用いて4.5に調整した。

【0115】

6.2 水中油型乳液

以下の方法を使用して、水中油型乳液を調製した：

10

20

30

相	成分 (INCI US名称)	濃度 (総重量%)
A	水	46.78
A	ナイアシンアミド	2.7
A	カフェイン	2.7
A	バイカリン	0.27
A	ポリソルベート61	0.36
A	フェノキシエタノール	0.5
A	ステアロイルグルタミン酸ナトリウム	0.4
A	EDTAナトリウム	0.1
B	オクトクリレン	2.5
B	イソプロピルラウロイルサルコシネート	5
B	オクチルドデカノール (及び) オクチルドデシルキシロシド	0.86
B	ステアリン酸グリセリル	0.29
B	ステアリルアルコール	0.14
B	カプリリルグリコール	0.3
B	p-アニス酸	0.1
B	イソノナン酸イソトリデシル	32
B	BASF WRP	5

10

20

【0116】

相Aの化合物を組み合わせ、80-85℃に加熱し、全て溶解されるまでゆっくりと（毎分500-700回転）撹拌した。これとは別に、相Bの化合物を組み合わせ、～80-85℃に加熱し、全て溶解されるまでゆっくりと（毎分500-700回転）撹拌した。混合条件下で、相Bを相Aに添加した（Rayneri）。混合スピードを上げ、混合物を30分間乳化させた。次いで、粒度を顕微鏡下で検査した。撹拌スピードを下げて、得られた水中油型乳液を25℃に冷却した。次いで、乳液を高圧ホモジナイザーにかけた。

30

【0117】

実施例7

一又は複数のヒドロトロップ剤を水に完全に溶解させることによりヒドロトロップ溶液をある一定の濃度で調製した後、アデノシンを添加して撹拌子又はその他のミキサーを使用して混合し、すぐに可溶化が生じ、最高濃度が達成されるまで続けて、これを、その条件下のアデノシンの溶解度として定義した。溶解度を超えない濃度の、透明で安定した溶液は、>1時間撹拌した後、すぐに適用できる。アデノシンを溶解させるためのこの手順の後には加熱は必要ない。全て室温で調製される。

40

【0118】

カフェインの水溶性は～2%であり、これはヒドロトロップ剤としてのその機能を限定する。ニコチンアミドと混合することにより、カフェインの溶解度は、5%あるいはそれ以上に高められ得る。また、カフェインとニコチンアミドとの組み合わせは、それら自体の何れか一つよりも効率的である。ここで、水中5%ニコチンアミドと5%カフェインとの組み合わせを使用してアデノシンを可溶化し、3%（w/w）アデノシン含有の安定した透明な溶液を得た。

名称	タイプ	ヒドロトロップ 非含有水溶性 %(w/w)	ヒドロトロップ 含有水溶性 %(w/w)
アデノシン	ヌクレオシド	<0.5	>3

【0119】

上記の表で示す通り、アデノシンの水溶性は著しく増加した。更に、この水中アデノシン／ヒドロトロップ溶液は、ヒドロトロップとアデノシンとの間の割合を維持した時点で、更に希釈するか又は化粧品製剤中で濃縮するのに安定である。したがって、この溶解度は、化粧品製剤における最終重量濃度であり得る。

10

【0120】

実施例 8－調製物 A：

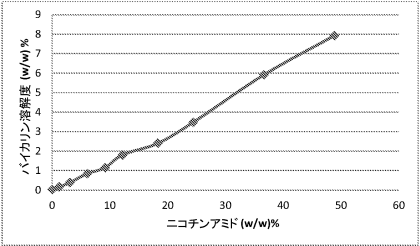
相	成分	総重量%
A	BIS-PEG/PPG-14/14 ジメチコーン(及び) ジメチコーン	4
A	ジメチコーン(及び)ジメチコノール	1
A	ジメチコーン	10
B1	水	43.95
B1	ニコチンアミド	5
B1	カフェイン	5
B1	アデノシン	3
B2	グリセリン	15
B2	プロピレングリコール	5
B3	水	5
B3	保存料	0.25
B3	クエン酸ナトリウム	0.2
B3	塩化ナトリウム	0.8
C	エタノール	3
C	保存料	0.6
D	シリル化シリカ	0.7

20

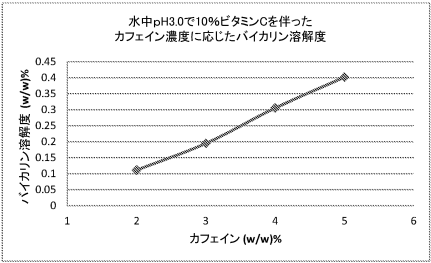
調製物 A を以下のように調製した。相 A 成分を室温で混合した。透明な溶液が得られるまで、相 B 1 及び相 B 2 を別々の容器中で室温で事前混合した。相 B 3 を 75－80℃に加熱中、透明になるまで混合した。混合中、相 B 2 及び相 B 3 を相 B 1 に添加した。次いで、混合中、相 B をゆっくりと相 A に添加した（粘度が増加するにつれて、適切に混合スピードを上げた）。添加を終了した後、事前混合した相 C を添加する前に、混合を更に 10 分間継続した。混合中、完全に分散するまで相 D をゆっくりと添加し、所望の乳液を得た。

30

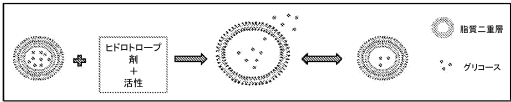
【図 1】



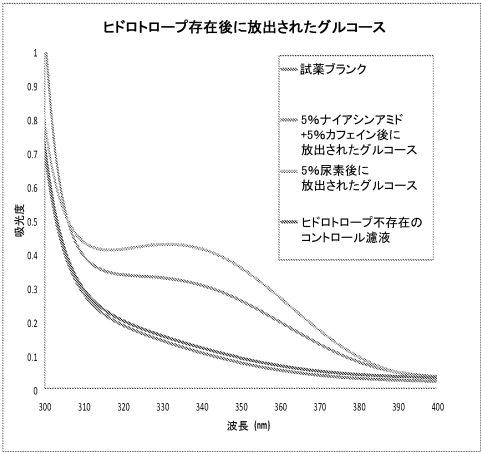
【図 2】



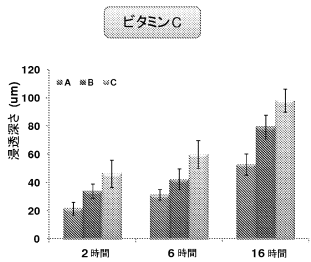
【図 3】



【図 4 B】



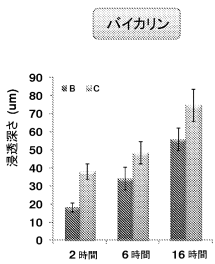
【図 5 A】



【図 4 A】

	脂質から放出されたグルコース
コントロール試料-ヒドロトロブなしの脂質	0%
5% サリチル酸ナトリウム	82%
3% サリチル酸ナトリウム	80%
1% カフェイン	73%
5% ヒドロバンス (hydrovance)	73%
3% ナイアシンアミド	71%
5% ナイアシンアミド	68%
3% ヒドロバンス (hydrovance)	67%
5% ナイアシンアミド+5% カフェイン	59%
5% ナイアシンアミド+5% カフェイン+5% 尿素	57%
3% PCA ナトリウム + 3% 尿素	57%
5% PCA ナトリウム + 3% 尿素	51%
5% PCA ナトリウム + 5% 尿素	48%
3% ナイアシンアミド+ 5% カフェイン	46%
5% PCA ナトリウム	19%

【図 5 B】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 Q 19/08 (2006.01) A 6 1 Q 19/08

(31)優先権主張番号 13/650,774

(32)優先日 平成24年10月12日(2012.10.12)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 パン, ツィ
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07024, フォート リー, マクラウド ドライブ
274

(72)発明者 バルーチ, グイヴ
アメリカ合衆国 ニューヨーク 10014, ニューヨーク, コマース ストリート 27,
アパートメント 1 エー

審査官 駒木 亮一

(56)参考文献 特開昭61-050918 (JP, A)
国際公開第2009/123098 (WO, A1)
特表2011-504891 (JP, A)
特表2002-502384 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 8/00- 8/99
A 6 1 Q 1/00-90/00
A 6 1 K 9/00- 9/72
A 6 1 K 47/00-47/48
A 6 1 P 1/00-43/00