

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7084567号

(P7084567)

(45)発行日 令和4年6月15日(2022.6.15)

(24)登録日 令和4年6月7日(2022.6.7)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	8/46 (2006.01)	A 6 1 K	8/46
A 6 1 K	8/06 (2006.01)	A 6 1 K	8/06
A 6 1 Q	19/00 (2006.01)	A 6 1 Q	19/00
A 6 1 Q	19/08 (2006.01)	A 6 1 Q	19/08
A 6 1 K	8/44 (2006.01)	A 6 1 K	8/44

請求項の数 14 (全30頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-528650(P2019-528650)

(86)(22)出願日 平成29年12月18日(2017.12.18)

(65)公表番号 特表2020-502071(P2020-502071
A)

(43)公表日 令和2年1月23日(2020.1.23)

(86)国際出願番号 PCT/CN2017/117015

(87)国際公開番号 WO2018/113637

(87)国際公開日 平成30年6月28日(2018.6.28)

審査請求日 令和2年10月16日(2020.10.16)

(31)優先権主張番号 PCT/CN2016/111295

(32)優先日 平成28年12月21日(2016.12.21)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(31)優先権主張番号 17156128.5

(32)優先日 平成29年2月14日(2017.2.14)

最終頁に続く

(73)特許権者 521042714

ユニリーバー・アイピー・ホールディング
グス・ベスローテン・ヴェンノーツハッ
プオランダ国、3 0 1 3・エイエル・ロッ
テルダム、ヴェーナ 4 5 5

(74)代理人 100114188

弁理士 小野 誠

(74)代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(74)代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ニコチンアミドとアミノ酸とを含むグルタチオン前駆体を含むパーソナルケア組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

a. 重量で、組成物の

i. 0.001% ~ 2%のシスチン、シスチンの塩もしくはシスチンのエステル、または
シスチンのエステルの塩と、ii. 0.01 ~ 5%のグルタメート源と、iii. 0.01 ~ 5%のグリシンと、iv. 0.01 ~ 5%のニコチンアミドと

を含むグルタチオン前駆体と、

b. 水と油とのエマルションの形態の、化粧品として許容される担体と

を含み、

c. pHが3.5 ~ 8.5の範囲内である、

局所用パーソナルケア組成物。

【請求項2】

ニコチンアミドリボシドをさらに含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記グルタメート源が、グルタミン、グルタミン酸及び/若しくはピログルタミン酸並び
に/又はそれらの塩、並びに/又はそれらの混合物からなる群から選択される、請求項1
又は2に記載の組成物。

【請求項4】

前記グルタメート源が、ピログルタミン酸又はその塩である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

水性相中にシスチンを含む油中水型エマルジョンの形態であり、水滴の 90% が、100 nm ~ 20 ミクロンのサイズ範囲内の直径を有する、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

0 ~ 0.1% のセレン源を含む請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

リープオン非固体皮膚化粧品組成物である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

パニングクリームである、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

4 - アルキルレゾルシノールをさらに含む、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

12 - ヒドロキシステアリン酸をさらに含む、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の組成物を皮膚に塗布する工程を含む、皮膚の外観を改善する方法。

【請求項 12】

請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の組成物を皮膚に塗布する工程を含む、均一な皮膚の色を得、且つ色素沈着、年齢によるしみ及び変色を軽減する方法。

【請求項 13】

前記シスチンエステルが、L - シスチンジエチル二塩酸塩、L - シスチンジメチルエステル二塩酸塩および L - シスチンジtert - ブチル二塩酸塩からなる群より選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記シスチンエステルが、L - シスチンジエチル二塩酸塩である、請求項 13 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、皮膚細胞内のグルタチオン産生を増加させる原料を含む局所用パーソナルケア組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

グルタチオン (GSH) は、グルタメート、システイン及びグリシンからなるトリペプチドである。GSH は、すべての哺乳類の組織中に存在する。GSH は、生体内の主な酸化防止剤であり、活性酸素種を失活させることにより細胞を酸化から保護する。GSH は、電離放射線、熱、ある種の化学物質、顕著には、太陽の紫外線の細胞毒性効果からの細胞を保護するのに重要な役割を果たすと考えられている (Tyrell et al., Photochem. Photobiol. 47: 405 - 412, 1988; Meister, J. Biol. Chem. 263: 205 - 217, 1988; Meister, Science 200: 471 - 477, 1985)。身体の全領域にあてはまるが、これは皮膚において特に重要であり、皮膚は、放射線、特に紫外線、及び環境汚染物質の損傷作用を非常に強く受ける。皮膚内のグルタチオンの細胞内濃度の低下は、紫外線への曝露、生理的老化などによって引き起こされる細胞損傷、炎症、皮膚の暗色化、変色、しみ又はそばかすに関連する。したがって、皮膚内のグルタチオンの生成を促進させることは

10

20

30

40

50

非常に望ましい。

【0003】

論理的なアプローチは、(例えば、摂取又は局所送達により) GSHの外部の源を細胞に供給することと思われる。残念ながら、GSHは、外部から投与されたとき生体利用可能ではなく、すなわち、細胞外で局在した場合、GSHトリペプチドの細胞取込み及び合成のためにその構成アミノ酸(グルタメート、システイン及びグリシン)に分解される。したがって、GSHは、細胞内に直接輸送されず、したがって、それ自体、細胞内のグルタチオンを増加させない。GSHの生合成は、細胞内で緻密に制御されて起こる。細胞内のグルタチオンの量は、細胞内のシステインの利用可能性に大きく依存する。GSHの複合アミノ酸であるシステインは、GSHの細胞濃度を増加させることができるが、システインの露出したスルフヒドリル基は、システインを不安定且つ反応性にし、強い不快な臭いの原因にもなる。システインとは異なり、シスチンは安全に投与することができて、シスチンは、細胞内に輸送されて細胞内でシステインに変換され、そこでシステインは、細胞内GSH産生に利用可能になる。

10

【0004】

様々なアミノ酸と他のスキンケア活性物質とを含む局所用組成物が記述されており、例えば、Tanojoの米国特許第7300649(B)号、Laboratoire Filorga製品、Schlachterの国際公開第00/03689号、Ermolinet al.のUS2011183040、Garlen et al.の米国特許第4707354号、Muller et al.の米国特許第8361446号、Hermann et al.の米国特許第8241681号を参照されたい。細胞内のグルタチオン産生を増強するための組成物が記述されている。例えば、Chiba et al.の米国特許第7740831号、Crum et al.(USRE37934、USRE42645、国際公開第2016/033183号及び米国特許出願公開第20050271726号); Mammonneの米国特許第6149925号及びPerriconeの米国特許出願公開第20060063718号を参照されたい。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【文献】米国特許第7300649(B)号
国際公開第00/03689号
US2011183040
米国特許第4707354号
米国特許第8361446号
米国特許第8241681号
米国特許第7740831号
USRE37934
USRE42645
国際公開第2016/033183号
米国特許出願公開第20050271726号
米国特許第6149925号
米国特許出願公開第20060063718号

30

40

【非特許文献】

【0006】

【文献】Tyrell et al., Photochem. Photobiol. 47: 405-412, 1988
Meister, J. Biol. Chem. 263: 205-217, 1988
Meister, Science 200: 471-477, 1985

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

50

【 0 0 0 7 】

シスチンは通常食事から得られる。しかし、局所用組成物からのシスチンの送達は、局所塗布に必要な pH 範囲である中性の pH 範囲における生物学的に許容されるピヒクル中のその溶解度が極めて低いために困難である。水へのシスチンの溶解度は、25 で 0.112 mg/ml であり、シスチンは、2 未満の pH 又は 8 超の pH の水性溶液に、より溶けやすい。

【 0 0 0 8 】

本発明は、アミノ酸とニコチンアミドとの組合せが、細胞内のグルタチオン濃度を相乗的に増加させ、したがって、中性の pH におけるシスチンの低溶解度の欠点をなくすという驚くべき知見に部分的に基づいている。

10

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 9 】

一実施形態において、本発明によるパーソナルケア組成物は、

a . 重量で、組成物の

i . 約 0.001% ~ 約 2% のシスチンと、

ii . 約 0.01 ~ 約 10% のグルタメート源と、

iii . 約 0.01 ~ 約 10% のグリシンと、

iv . 約 0.01 ~ 約 5% のニコチンアミドと

を含むグルタチオン前駆体と、

b . 化粧品として許容される担体と

20

を含み、

c . 組成物の pH は約 3.5 ~ 約 8.5 の範囲内である。

【 0 0 1 0 】

一実施形態において、局所用化粧品皮膚組成物は、リーブオン組成物、特にリーブオン非固体組成物である。

【 0 0 1 1 】

一実施形態において、本発明は、皮膚外観を改善する方法であって、パーソナルケア組成物を皮膚に塗布する工程を含む、方法を提供する。

【 0 0 1 2 】

一実施形態において、本発明は、均一な皮膚の色を得、且つ色素沈着、年齢によるしみ及び変色を軽減する方法であって、組成物を皮膚に塗布する工程を含む、方法を提供する。

30

【 0 0 1 3 】

本発明の組成物は、皮膚細胞内のグルタチオンの合成を促進させ、したがって、紫外光 / 日光又は環境汚染物質への曝露の結果生じる経年老化又は光老化の皮膚外観を改善するために使用することができる。組成物の利益を得る好ましい方法は、活性酸素種を発生させる紫外光又は他の環境障害への日常的な曝露によっても生じ得る皮膚損傷の発生を防ぐための組成物の定期的 / 長期的局所塗布による。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 4 】

本明細書及び特許請求の範囲の全体にわたって、以下の用語は、文脈により特に明確に定められていない限り、本明細書において明示的に関連する意味を有する。

40

【 0 0 1 5 】

本明細書において使用される「一実施形態において」及び「いくつかの実施形態において」という語句は、指すこともあるが、必ずしも (1 又は複数の) 同じ実施形態を指さない。さらに、本明細書において使用される「別の実施形態において」及び「いくつかの他の実施形態において」という語句は、指すこともあるが、必ずしも異なる実施形態を指さない。したがって、以下で説明する通り、本発明の様々な実施形態は、本発明の範囲又は趣旨から逸脱することなく容易に組み合わせることができる。さらに、本発明の様々な実施形態に関連して記載された例のそれぞれは、例示するためのものであって、制限するためのものではない。

50

【 0 0 1 6 】

例、又は特に明示的に記載されている場合を除き、本説明において、材料の量若しくは反応の条件、材料の物理特性及び/又は使用を示す数はすべて、「約 (a b o u t) 」という語によって修飾されるものと理解されるべきである。量はすべて、別段の指定がない限り、最終組成物の重量による。本明細書で見出されるような本発明の開示は、特許請求の範囲に多数項従属形式も冗長性もないことが見出される事実とは無関係に、特許請求の範囲において互いに多数項従属であることが見出されるようなすべての実施形態を含むと考えられるものとする。濃度又は量の任意の範囲の指定において、任意の特定の上側の濃度は、任意の特定の下側の濃度又は量に関連し得る。

【 0 0 1 7 】

「を含む (c o m p r i s i n g) 」は、「を含む (i n c l u d i n g) 」を意味するものとし、必ずしも「からなる (c o n s i s t i n g o f) 」又は「から構成される (c o m p o s e d o f) 」を意味するものではない。言い換えれば、記載したステップ又はオプションは網羅的である必要はない。

【 0 0 1 8 】

「皮膚」は、顔、首、胸、背中、腕 (脇の下を含む。)、手、脚、臀部及び頭皮の皮膚を含むことを意図する。

【 0 0 1 9 】

「リーブオン組成物」は、塗布後すぐ又は数分後にすすぎ落とされたり、洗い落とされたりする皮膚クレンジング又はウォッシュオフ若しくはリンスオフ組成物とは対照的に、皮膚に塗布され、ある期間、具体的には数時間洗い落とされたり、すすぎ落とされたりしないことが意図される組成物を指す。

【 0 0 2 0 】

組成物に関して「非固体」は、組成物が、1 P a s ~ 5 0 0 P a s、好ましくは2 P a s ~ 1 0 0 P a s、より好ましくは3 P a s ~ 5 0 P a sの範囲内の測定可能な粘度 (例えば、ブルックフィールド粘度計 D V - I + (2 0 R P M、R V 6、3 0 秒、2 0 で測定可能) を有することを意味する。

【 0 0 2 1 】

「パーソナルケア組成物」は、外観の改善、日焼け防止、クレンジング、匂いの抑制、加湿又は一般的な美しさのために人体に塗布された任意の生成物を指す。パーソナルケア組成物の非限定的な例には、スキンローション、クリーム、ジェル、ローション、フェイシャルマスク、スティック、シャンプー、コンディショナー、シャワージェル、固形化粧石鹸、制汗剤、デオドラント、シェービングクリーム、脱毛剤、口紅、ファンデーション、マスカラ、サンレスタナー及び日焼け止めローションが含まれる。

【 0 0 2 2 】

「皮膚化粧品組成物」は、外観の改善、日焼け防止、皺のある外観若しくは光老化の他の徴候の軽減、匂いの抑制、皮膚美白、均一な皮膚の色合い又は一般的な美しさのために人体に塗布された任意の生成物を指す。局所用化粧品皮膚組成物の非限定的な例には、スキンローション、クリーム、フェイシャルマスク、ジェル、スティック、制汗剤、デオドラント、口紅、ファンデーション、マスカラ、液体又はジェルボディウォッシュ、固形石鹸、サンレスタナー及び日焼け止めローションが含まれる。

【 0 0 2 3 】

本技術のパーソナルケア組成物は、好ましくは、リーブオン非固体皮膚化粧品組成物であるが、その理由は、そのような組成物は、その低い溶解度のためにシスチンの取込みが最も困難なためである。

【 0 0 2 4 】

グルタチオン (「 G S H 」) 前駆体

本発明による G S H 前駆体は、アミノ酸 (グルタメート及びシスチン、任意選択的にはグリシン) 及び 4 - 置換 r e s o n i c o t i n a m i d e r c i n o l を含む。一実施形態において、G S H 前駆体中のアミノ酸は、シスチン及びグルタメート源である。一実施

10

20

30

40

50

形態において、G S H前駆体中のアミノ酸は、シスチン及びグルタメート源及びグリシンである。

【0025】

本発明の組成物中に含まれるアミノ酸はL立体異性体として存在し、その理由は、これが、天然に存在する最も豊富な天然の異性体型であるからである。ヒトの皮膚、毛及び爪に見られる天然に存在するタンパク質の構成要素はL異性体型のアミノ酸であるため、本発明のパーソナルケア生成物中に含まれるL立体異性体のアミノ酸は、性質上D立体異性体型と比べて本質的に生体適合性が高いこれらのタンパク質とより強く相互作用し得ることが予想される。さらに、L立体異性体のアミノ酸の商業生産及び供給は、D立体異性体型と比べて著しく多い。最後に、L立体異性体のアミノ酸はまた、D立体異性体のアミノ酸と比べて生産の費用効果がより高く、より持続可能であり、より環境に優しく、より低いコストで入手できる。

10

【0026】

本発明に含まれるアミノ酸のいずれかは、塩、エステル又はその塩の形態であってもよく、本明細書において使用される「シスチン」、「グルタメート源」及び「グリシン」という用語は、塩、エステル及びそのようなエステルの塩も包含する。塩、エステル及びそのようなエステルの塩は、局所塗布に許容される限り特に限定されない。例えば、無機酸若しくは有機酸との塩又はアニオン性界面活性剤を挙げることができる。無機酸として、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などを挙げることができ、有機酸として、非置換であるか又はヘテロ原子で置換された直鎖、分岐鎖又は環状の飽和又は不飽和C₁-C₁₈、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、フマル酸、コハク酸、マレイン酸、クエン酸、マロン酸、メタンスルホン酸、ステアリン酸、オレイン酸、1,2-ヒドロキシステアリン酸、リシノール酸などを挙げることができる。

20

【0027】

塩基との塩として、例えば、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩などを挙げることができる。

【0028】

塩基との塩として、例えば、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩などを挙げることができる。

30

【0029】

アミノ酸のエステルは、典型的には、C₁-C₈エステル又はそれらの塩、或いはC₁-C₅エステル、或いはC₁-C₃エステルである。そのようなエステルは、直鎖若しくは分岐鎖又は環状であってもよい。特にシスチンのエステルは、シスチンと比べてそれらの高い溶解度のために有益である。グルタチオン産生を増加させ、且つ抗酸化活性を与えるそれらの効力のために、シスチンのメチルエステル及びエチルエステル又はそれらの塩が最も好ましい。エステルの塩が使用されるとき、上に挙げたものと同じ塩が適している。

【0030】

グルタメート源は、その機能的等価物の形態で存在することができる - グルタミン、グルタミン酸及び/若しくはピログルタミン酸並びに/又はそれらの塩を使用することができる。ピログルタミン酸(及び/又はその塩)は、グルタミン又はグルタミン酸よりも安定であるため好ましい。一実施形態において、G S H前駆体中のアミノ酸は、シスチン及びピログルタミン酸(及び/又はそれらの塩)である。一実施形態において、G S H前駆体中のアミノ酸は、シスチン及びピログルタミン酸及びグリシン(並びに/又はそれらの塩若しくはそれらのエステル)である。

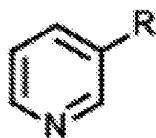
40

【0031】

ニコチンアミドは、本発明に含まれるG S H前駆体の成分である。本発明において使用されるニコチンアミドは、以下の式Iにより記述される：

50

【化 1】



【 0 0 3 2 】

式 I

(式中、Rは -CONH₂である。)

本発明において使用されるニコチンアミド化合物は、塩、複合体、水和物及び溶媒和物を生成することができる。適した塩は、フッ化物、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、炭酸塩、クエン酸塩、カルバミン酸塩、ギ酸塩、グルコン酸塩、乳酸塩、脂肪酸カルボン酸塩、脂肪酸ジカルボン酸塩、シュウ酸塩、臭化メチル、硫酸メチル、硝酸塩、リン酸塩、ニリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩又はトリフルオロ酢酸塩から選択される。

10

【 0 0 3 3 】

本明細書に記載のアミノ酸とニコチンアミドとを含むことにより、グルタチオン産生が相乗的に増加し、したがって、シスチンの限られた溶解度の欠点を克服することが明らかになった。

20

【 0 0 3 4 】

一実施形態において、本発明の組成物は、シスチンと、グルタメート(特にピログルタミン酸又はその塩、例えば、ピログルタミン酸ナトリウム)と、ニコチンアミドを含むグルタチオン前駆体を含むパーソナルケア局所用エマルジョン、ローション、ジェル、クリーム又はバニシングクリームの形態のpH 3.5 ~ 8.5のリーブオン非固体組成物である。

【 0 0 3 5 】

一実施形態において、本発明の組成物は、シスチンと、グリシンと、ニコチンアミドとを含むグルタチオン前駆体を含むパーソナルケア局所用エマルジョン、ローション、ジェル、クリーム又はバニシングクリームの形態のpH 3.5 ~ 8.5、特にpH 5 ~ 8のリーブオン非固体組成物である。

30

【 0 0 3 6 】

一実施形態において、本発明の組成物は、シスチンと、グルタメート(特にピログルタミン酸又はその塩、例えば、ピログルタミン酸ナトリウム)と、グリシンと、ニコチンアミドとを含むグルタチオン前駆体を含むパーソナルケア局所用エマルジョン、ローション、ジェル、クリーム又はバニシングクリームの形態のpH 3.5 ~ 8.5、特にpH 5 ~ 8のリーブオン非固体組成物である。

【 0 0 3 7 】

量

一実施形態において、シスチンは、0.001 ~ 2%、或いは0.005 ~ 1%、又は0.008 ~ 0.5%、或いは0.008 ~ 0.4%の量で含まれている。一実施形態において、グルタメート源(好ましくはピログルタメート)は、0.01 ~ 10%、或いは0.01 ~ 5%、又は0.05 ~ 1%、或いは0.05 ~ 0.5%の量で含まれている。一実施形態において、グリシン源は、0.01 ~ 10%、或いは0.01 ~ 5%、又は0.05 ~ 1%、或いは0.05 ~ 0.5%の量で含まれている。一実施形態において、ニコチンアミドは、0.05% ~ 10%、或いは0.1 ~ 8%、又は0.2 ~ 5%の量で含まれている。

40

【 0 0 3 8 】

ニコチンアミドの量は、組成物中のアミノ酸の総量と比べて圧倒的に優勢である。一実施形態において、ニコチンアミド対全アミノ酸の重量比は20 : 1 ~ 50 : 1である。一実

50

施形態において、重量比は 25 : 1 ~ 45 : 1 である。

【0039】

担体

本発明の組成物は、化粧品として許容される担体も含む。担体の量は、1 ~ 99.9%、好ましくは 70 ~ 95%、最適には 80 ~ 90% の範囲であり得る。有用な担体には、水、軟化剤、脂肪酸、脂肪族アルコール、増粘剤及びそれらの組合せがある。担体は、水性、無水又はエマルションであってもよい。好ましくは、組成物は水性であり、特に油中水型若しくは水中油型の水と油のエマルション又は水中油中水型若しくは油中水中油型の複数のエマルションである。存在するとき、水は、5 ~ 95 重量%、好ましくは約 20 ~ 約 70 重量%、最適には 35 ~ 60 重量% の範囲の量であり得る。

10

【0040】

軟化物質が、化粧品として許容される担体として機能してもよい。これらは、シリコーン油、天然又は合成エステル、炭化水素、アルコール及び脂肪酸の形態であってもよい。軟化剤の量は、組成物の 0.1 ~ 95 重量%、好ましくは 1 ~ 50 重量% の間のどこかの範囲であり得る。

【0041】

シリコーン油は、揮発性及び不揮発性の種類に分けられる。本明細書において用いられる「揮発性」という用語は、周囲温度で測定可能な蒸気圧を有する材料を指す。揮発性シリコーン油は、好ましくは、3 個 ~ 9 個、好ましくは 5 個 ~ 6 個のケイ素原子を含む環状（シクロメチコン）又は直鎖状ポリジメチルシロキサンから選ばれる。軟化物質として有用な不揮発性シリコーン油には、ポリアルキルシロキサン、ポリアルキルアリールシロキサン及びポリエーテルシロキサンコポリマーが含まれる。本明細書において有用な実質的に不揮発性のポリアルキルシロキサンには、例えば、25 で $5 \times 10^{-6} \sim 0.1 \text{ m}^2 / \text{s}$ の粘度を有するポリジメチルシロキサンが含まれる。本組成物において有用な好ましい不揮発性の軟化剤には、25 で $1 \times 10^{-5} \sim \text{約} 4 \times 10^{-4} \text{ m}^2 / \text{s}$ の粘度を有するポリジメチルシロキサンがある。

20

【0042】

不揮発性シリコーンの別のクラスは、乳化性及び非乳化性シリコーンエラストマーである。このカテゴリーの代表は、Dow Corning 9040、General Electric SFE 839 及び Shin-Etsu KSG-18 として入手できるジメチコン/ビニルジメチコンクロスポリマーである。Silwax WS-L（ジメチコンコポリオールラウレート）などのシリコーンワックスも有用であり得る。

30

【0043】

エステル軟化剤には以下がある：

a) 10 個 ~ 24 個の炭素原子を有する飽和脂肪酸のアルキルエステル。その例には、ネオペンタン酸ベヘニル、イソノニルイソナノエート、ミリスチン酸イソプロピル及びステアリン酸オクチルが含まれる。

【0044】

b) エトキシ化飽和脂肪族アルコールの脂肪酸エステルなどのエーテル - エステル。

【0045】

c) 多価アルコールエステル。エチレングリコールモノ及びジ脂肪酸エステル、ジエチレングリコールモノ及びジ脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール（200 ~ 6000）モノ及びジ脂肪酸エステル、プロピレングリコールモノ及びジ脂肪酸エステル、ポリプロピレングリコール 2000 モノステアレート、エトキシ化プロピレングリコールモノステアレート、グリセリルモノ及びジ脂肪酸エステル、ポリグリセロールポリ脂肪酸エステル、エトキシ化グリセリルモノステアレート、1,3-ブチレングリコールモノステアレート、1,3-ブチレングリコールジステアレート、ポリオキシエチレンポリオール脂肪酸エステル、ソルピタン脂肪酸エステル並びにポリオキシエチレンソルピタン脂肪酸エステルが、満足のいく多価アルコールエステルである。特に有用であるのは、ペンタエリトリール、トリメチロールプロパン及び C₁ - C₃₀ アルコールのネオペンチルグリコー

40

50

ルエステルである。

【0046】

d) 蜜蝋、鯨蝋及びトリベヘニンワックスなどのワックスエステル。

【0047】

e) スクロースポリベヘネート及びスクロースポリコットンシードなどの脂肪酸の糖エステル。

【0048】

天然エステル軟化剤は主に、モノ、ジ及びトリグリセリドに基づいている。代表的なグリセリドには、ヒマワリ種子油、綿実油、ポラージオイル、ポラージ種子油、プリムローズ油、ヒマシ油及び水素化ヒマシ油、米糠油、大豆油、オリーブ油、サフラワー油、シアバター、ホホバ油及びそれらの組合せが含まれる。動物由来の軟化剤は、ラノリン油及びラノリン誘導体によって代表される。天然エステルの量は、組成物の0.1~20重量%の範囲であり得る。

10

【0049】

適した化粧品として許容される担体である炭化水素には、ペトロラタム、鉱油、C₁₁-C₁₃イソパラフィン、ポリブテン、特にPresperse IncからPermethy 101Aとして市販されているイソヘキサデカンが含まれる。

【0050】

10~30個の炭素原子を有する脂肪酸も化粧品として許容される担体として適していることもある。このカテゴリーの例示は、ペラルゴン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ヒドロキシステアリン酸及びベヘン酸並びにそれらの混合物である。

20

【0051】

10~30個の炭素原子を有する脂肪族アルコールは、化粧品として許容される担体の別の有用なカテゴリーである。このカテゴリーの例示は、ステアリルアルコール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール及びセチルアルコール並びにそれらの混合物である。

【0052】

増粘剤又はレオロジー改質剤を本発明による組成物の化粧品として許容される担体の一部として利用することができる。典型的な増粘剤には、架橋アクリレート(例えば、Carbopol 982(登録商標))、疎水性修飾アクリレート(例えば、Carbopol 1382(登録商標))、ポリアクリルアミド(例えば、Sepigel 305(登録商標))、アクリロイルメチルプロパンスルホン酸/塩ポリマー及びコポリマー(例えば、Aristoflex HMB(登録商標)及びAVC(登録商標))、セルロース誘導体及び天然ガムが含まれる。有用なセルロース誘導体には、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、エチルセルロース及びヒドロキシメチルセルロースがある。本発明に適した天然ガムには、グアー、キサントラン、菌核、カラギーナン、ペクチン及びこれらのガムの組合せが含まれる。無機物、特にベントナイト及びヘクトライトなどの粘土、ヒュームドシリカ、タルク、炭酸カルシウム並びにケイ酸アルミニウムマグネシウム(Veegum(登録商標))などのシリケートも増粘剤として利用することができる。増粘剤の量は、0.0001~10%、通常0.001~1%、又は0.01~0.5%の範囲であり得る。

30

【0053】

好ましいのは、特に、顔に塗布されることが意図される生成物に感覚特性を改善するために使用することができて、且つTegosoft PBEとしても知られるポリプロピレングリコール-14ブチルエーテル、又はTegosoft EなどのPPG15ステアリルエーテル、エステル、具体的には、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピルなどの他の油(他の油には、ヒマシ油及びその誘導体が含まれ得る。)の群から選ばれる軟化剤である。

40

50

【 0 0 5 4 】

多価アルコールタイプの湿潤剤を化粧品として許容される担体として使用することができる。典型的な多価アルコールには、グリセロール、ポリアルキレングリコール、より好ましくはプロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール及びそれらの誘導体を含むアルキレンポリオール及びそれらの誘導体、ソルビトール、ヒドロキシプロピルソルビトール、ヘキシレングリコール、1,3-ブチレングリコール、イソプレングリコール、1,2,6-ヘキサントリオール、エトキシ化グリセロール、プロポキシ化グリセロール並びにそれらの混合物が含まれる。湿潤剤の量は、組成物の0.5~50重量%、好ましくは1~15重量%の間のどこかの範囲であり得る。

10

【 0 0 5 5 】

皮膚保湿剤、例えば、ヒアルロン酸及び/又はその前駆体であるN-アセチルグルコサミンが含まれていてもよい。N-アセチルグルコサミンはサメ軟骨又はシイタケに見出すことができ、Maypro Industries, Inc (ニューヨーク)から市販されている。他の好ましい保湿剤には、ヒドロキシプロピトリ(C₁-C₃アルキル)アンモニウム塩が含まれる。これらの塩は、様々な合成手順で、特にクロロヒドロキシプロピトリ(C₁-C₃アルキル)アンモニウム塩の加水分解により得ることができる。最も好ましい化学種は1,2-ジヒドロキシプロピトリモニウムクロリドであり、C₁-C₃アルキルはメチル基である。塩の量は、その中に含まれるすべての範囲を含め、局所用組成物の0.2~30重量%、好ましくは0.5~20重量%、最適には1重量%~12重量%の範囲であり得る。

20

【 0 0 5 6 】

通常は、四級化アンモニウム基上のC₁-C₃アルキル構成成分は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル又はヒドロキシエチル及びそれらの混合物になる。特に好ましいのは、INCI命名法により「トリモニウム」基として既知のトリメチルアンモニウム基である。任意のアニオンを四級塩において使用することができる。アニオンは、材料が化粧品として許容されるという条件で、有機性であっても、無機性であってもよい。典型的な無機アニオンは、ハロゲン化物、硫酸、リン酸、硝酸及びホウ酸である。最も好ましいのは、ハロゲン化物、特に塩化物である。有機アニオン性対イオンには、メト硫酸、トルオイル硫酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、グルコン酸及びベンゼンスルホン酸が含まれる。

30

【 0 0 5 7 】

特に上述のアンモニウム塩と共に使用することができるさらに他の好ましい保湿剤には、ヒドロキシメチル尿素、ヒドロキシエチル尿素、ヒドロキシプロピル尿素；ビス(ヒドロキシメチル)尿素；ビス(ヒドロキシエチル)尿素；ビス(ヒドロキシプロピル)尿素；N,N'-ジヒドロキシメチル尿素；N,N'-ジヒドロキシエチル尿素；N,N'-ジヒドロキシプロピル尿素；N,N,N'-トリヒドロキシエチル尿素；テトラ(ヒドロキシメチル)尿素；テトラ(ヒドロキシエチル)尿素；テトラ(ヒドロキシプロピル)尿素；N-メチル,N'-ヒドロキシエチル尿素；N-エチル,N'-ヒドロキシエチル尿素；N-ヒドロキシプロピル,N'-ヒドロキシエチル尿素及びN,N'-ジメチル-N-ヒドロキシエチル尿素のような置換尿素が含まれる。ヒドロキシプロピルという用語が現れる場合、その意味は、3-ヒドロキシ-n-プロピル基、2-ヒドロキシ-n-プロピル基、3-ヒドロキシ-i-プロピル基又は2-ヒドロキシ-i-プロピル基のいずれかの一般的な意味である。最も好ましいのはヒドロキシエチル尿素である。後者は、ICIのNational Starch & Chemical DivisionからHydrovanceの商標で50%水性液として入手できる。本発明の局所用組成物において使用することができる置換尿素の量は、0.01~20%、又は0.5~15%、又は2~10%の範囲である。

40

【 0 0 5 8 】

アンモニウム塩及び置換尿素が使用されるとき、特に最も好ましい実施形態において、少

50

なくとも 0.01 ~ 25%、又は 0.2 ~ 20%、又は 1 ~ 15% のグリセリンのような湿潤剤が使用される。本明細書における使用のための別の保湿剤には、ペトローラム及び/又は様々なアクアポリン操作活性物質及び/又は燕麦粉が含まれる。

【0059】

組成物の pH

一実施形態において、パーソナルケア組成物の pH は 3.5 ~ 8.5 の間である。いくつかの実施形態において、パーソナルケア組成物の pH は pH 3.5 ~ pH 8 の間である。いくつかの実施形態において、パーソナルケア組成物の pH は pH 5 ~ pH 7.8 の間である。いくつかの実施形態において、パーソナルケア組成物の pH は 5 ~ 7.5 の間である。

10

【0060】

好ましい任意選択の原料

いくつかの実施形態において、パーソナルケア組成物、特に本発明のリーブオン皮膚化粧品組成物は日焼け止めを含む。これらは、典型的には、有機性日焼け止めと無機性日焼け止めとの組合せである。UV-A 及び UV-B 放射日焼け止めの両方を含むことが特に重要である。

【0061】

UV-B 日焼け止めオイルは、ケイ皮酸、サリチル酸、ジフェニルアクリル酸又はそれらの誘導体のクラスから選択されてもよい。UV-B 日焼け止めオイルは、サリチル酸オクチル、2-ヒドロキシ安息香酸 3,3,5-トリメチルシクロヘキシル、サリチル酸エチルヘキシル、2-エチルヘキシル 2-シアノ-3,3-ジフェニル-2-プロペノエート又は 2-エチルヘキシル-4-メトキシシンナメート(メトキシケイ皮酸オクチル又は「OMC」としても既知)のうちの 1 又は複数を含んでもよい。そのような UV-B 日焼け止めオイルは、Octisalate (商標)(サリチル酸オクチル)、Homosalate (商標)(2-ヒドロキシ安息香酸 3,3,5-トリメチルシクロヘキシル)、NeoHelioPan (商標)(OMC (Neo HelioPan AV (商標)) 及びサリチル酸エチルヘキシル (Neo HelioPan OS (商標))) を含む様々な有機性 UV フィルタ)、Octocrylene (商標) 及び Milestab 3039 (商標)(2-エチルヘキシル 2-シアノ-3,3-ジフェニル-2-プロペノエート) 又は Parsol MCX (商標)(2-エチルヘキシル-4-メトキシシンナメート) など、通常市販されている。パーソナルケア組成物中の UV-B 日焼け止めオイルの量は、0.1 wt% ~ 20 wt%、又は 0.2 wt% ~ 10 wt%、又は 0.5 wt% ~ 7 wt%、又は 2 wt% ~ 6 wt% であり得る。

20

30

【0062】

パーソナルケア組成物は、水溶性の UV-B 日焼け止めをさらに含んでもよい。水溶性の UV-B 日焼け止めは、フェニルベンゾイミダゾールスルホン酸(エンズリゾールとしても既知)、4-アミノ安息香酸(パラアミノ安息香酸又は「PABA」としても既知)又はその両方も含んでもよい。

【0063】

上述の実施形態のいずれか 1 つのパーソナルケア組成物が、0.1 wt% ~ 10 wt% の UV-A 日焼け止めオイルをさらに含んでもよい。UV-A 日焼け止めオイルは、4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン(「アボベンゾン」)、2-メチルジベンゾイルメタン、4-メチルジベンゾイルエタン、4-イソプロピルジベンゾイルメタン、4-tert-ブチルジベンゾイルメタン、2,4-ジメチルジベンゾイルメタン、2,5-ジメチルジベンゾイルメタン、4,4'-ジイソプロピルジベンゾイルメタン、2-メチル-5-イソプロピル-4'-メトキシジベンゾイルメタン、2-メチル-5-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン、2,4-ジメチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン、2,6-ジメチル-4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン、ジエチルアミノヒドロキシベンゾイルヘキシルベンゾエート、エカムスル又はアントラニル酸メチルのうちの 1 又は複数を含んでもよい。パーソナルケア組成物中の UV-A

40

50

日焼け止めオイルの量は、0.5wt%～7wt%、又は1wt%～5wt%であり得る。

【0064】

パーソナルケア組成物中の使用に適した別の適した日焼け止めオイルには、BASF corporationから市販されているものが含まれる：Uvinul T-150（エチルヘキシルトリアゾン；UV-B日焼け止めオイル）、Uvinul A Plus（ジエチルアミノヒドロキシベンゾイルヘキシルベンゾエート；UV-A日焼け止めオイル）、Tinosorb S（ビス-エチルヘキシルオキシフェノールメトキシフェニルトリアジン；UV-A及びUV-B日焼け止めオイル）、Tinosorb M（メチレンビスベンゾトリアゾリルテトラメチルブチルフェノール；UV-A及びUV-B日焼け止めオイル）。ビスジスリゾンジナトリウムもパーソナルケア組成物に含まれていてもよい。

10

【0065】

UV-A日焼け止めオイルとUV-B日焼け止めオイルとの特に好ましい組合せは、アポベンゾン及び2-エチルヘキシル-4-メトキシシシナメートである。

【0066】

いくつかの実施形態において、日焼け止めは無機性日焼け止めである。本発明のスキンケア組成物中の使用に適した無機性日焼け止めの例には、超微粒二酸化チタン、酸化亜鉛、ポリエチレン及びその他の様々なポリマーが含まれるが、これらに限定されない。「超微粒」という用語により、10～200nm、或いは20～100nmの範囲の平均サイズの粒子を意味する。存在するとき、本発明の一部の実施形態によるスキンケア配合物中の日焼け止めの量は、0.1%～30%、或いは2%～20%、或いは4%～10%の範囲であり得る。

20

【0067】

セレン源、例えば、セレノメチオニン、は、GSHの構成アミノ酸と共に、GSHの細胞内合成を可能にするために必須の原料であり、トランススルフィレーション経路（シスタチオニン経路とも呼ばれる。）は、GSH合成のためのメチオニンの利用を可能にすることが教示されている。しかし、驚くべきことに、本発明の一部として、セレン源は必要ではなく、実際は、本発明によるGSH含有量の細胞内の増加の実現には余分であることが明らかになった。セレン源は、含まれていてもよいが、本発明の局所用スキンケア組成物においては好ましくは避けられ、その理由は、セレン源が、一部の規制制度下で皮膚感作物質と考えられているからである。したがって、本組成物中のセレンの量は、0～最大0.1%、又は高々0.05%、最適には0.01%以下である。

30

【0068】

本発明の組成物は、好ましくは、最適な皮膚美白性能を最適なコストで得るために、本明細書に含まれるニコチンアミドに加えて皮膚美白化合物を含む。例示の物質は、胎盤抽出物、乳酸、レゾルシノール（4-置換、2,5-二置換、4,5-二置換及び4,6-二置換、特に4-ヘキシル、4-メチル、4-ブチル、4-イソプロピル、フェニルエチルレゾルシノール）、アルブチン、コウジ酸、フェルラ酸、ヒドロキノン、二置換レゾルシノールを含むレゾルシノール誘導体及びそれらの組合せである。—実施形態において、そのような皮膚美白化合物は、チロシナーゼ阻害剤、最も好ましくはコウジ酸、ヒドロキノン及び4-置換レゾルシノールからなる群から選択される化合物である。また、アゼライン酸、セバシン酸、シュウ酸、コハク酸、フマル酸、オクタデセン二酸（例えば、Arlatone DC）などの式 $\text{HOOC}-(\text{C}_x\text{H}_y)-\text{COOH}$ （式中、 $x=4\sim 20$ 、 $y=6\sim 40$ ）により表されるジカルボン酸又はそれらの塩又はそれらの混合物、最も好ましくはフマル酸又はその塩、特に二ナトリウム塩。12HSAと、フマル酸又はその塩との組合せが、特に皮膚美白配合物に特に好ましいことが明らかになった。これらの薬剤の量は、組成物の0.1～10重量%、好ましくは0.5～2重量%の範囲であり得る。本発明による皮膚美白共活性物質が、4-アルキルレゾルシノール及び/又は1,2-ヒドロキシステアリン酸であることが好ましい。

40

【0069】

本発明の組成物の別の好ましい原料はレチノイドである。本明細書において使用されると

50

き、「レチノイド」には、ビタミンAのすべての天然及び/若しくは合成類似体、又は皮膚内でビタミンAの生物活性を持つレチノール様化合物、並びにこれらの化合物の幾何異性体及び立体異性体が含まれる。レチノイドは、好ましくは、レチノール、レチノールエステル（例えば、パルミチン酸レチニル、酢酸レチニル、プロピオン酸レチニルを含むレチノールのC₂-C₂₂アルキルエステル）、レチナール及び/又はレチノイン酸（全transレチノイン酸及び/又は13-cis-レチノイン酸を含む。）、より好ましくはレチノイン酸以外のレチノイドである。これらの化合物は、当技術分野において周知であり、いくつかの供給元、例えば、Sigma Chemical Company（ミズーリ州セントルイス）及びBoehringer Mannheim（インディアナ州インディアナポリス）から市販されている。本明細書において有用な他のレチノイドが、Parish et al.による米国特許第4677120号（1987年6月30日発行）；Parish et al.による米国特許第4885311号（1989年12月5日発行）；Purcell et al.による米国特許第5049584号（1991年9月17日発行）；Purcell et al.による米国特許第5124356号（1992年6月23日発行）；及びPurcell et al.による米国再発行特許第34075号（1992年9月22日発行）に記載されている。他の適したレチノイドは、レチノイン酸トコフェリル〔レチノイン酸のトコフェロールエステル（trans-又はcis-）、アダパレン〔6-[3-(1-アダマンチル)-4-メトキシフェニル]-2-ナフトエ酸〕及びタザロテン（エチル6-[2-(4,4-ジメチルチオクロマン-6-イル)エチニル]ニコチネート）である。好ましいレチノイドは、レチノール、パルミチン酸レチニル、酢酸レチニル、プロピオン酸レチニル、レチナール及びそれらの組合せである。レチノイドは、好ましくは実質的に純粋であり、より好ましくは本質的に純粋である。得られる組成物が、ケラチン組織の状態の制御に、好ましくは皮膚の視覚的及び/又は触覚的な不連続の制御に、より好ましくは皮膚老化の徴候の制御に、さらにより好ましくは皮膚老化に関連する皮膚の肌理の視覚的及び/又は触覚的な不連続の制御に安全且つ有効であるように、本発明の組成物は、安全量及び有効量のレチノイドを含んでいてもよい。組成物は、好ましくは、0.005%~2%、又は0.01%~2%のレチノイドを含む。レチノールは、好ましくは、0.01%~0.15%の量で使用され、レチノールエステルは、好ましくは、0.01%~2%（例えば、1%）の量で使用され、レチノイン酸は、好ましくは、0.01%~0.25%の量で使用され、レチノイン酸トコフェリル、アダパレン及びタザロテンは、好ましくは、0.01%~2%の量で使用される。

【0070】

様々な薬草抽出物が本発明の組成物中に含まれていてもよい。例示は、ザクロ、シラカバ（Betula Alba）、緑茶、カモミール、カンゾウ及びそれらの抽出物の組合せである。抽出物は、それぞれ親水性又は疎水性である溶媒によって運ばれる水溶性又は非水溶性のいずれであってもよい。水及びエタノールが好ましい抽出溶媒である。

【0071】

同様に含まれてもよいのは、レスベラトロール、アルファ-リポ酸、エラグ酸、キネチン、レチノキシトリメチルシラン（Clariant Corp.からSilcare 1M-75という商標で入手可能）、デヒドロエピアンドロステロン（DHEA）及びそれらの組合せのような材料である。セラミド（セラミド1、セラミド3、セラミド3B、セラミド6及びセラミド7を含む。）並びに疑似セラミドも本発明の多くの組成物に利用することができるが、除外されてもよい。これらの材料の量は、0.000001~10%、好ましくは0.0001~1%の範囲であり得る。

【0072】

パーソナルケア組成物は、約0.1wt%~約8wt%のフィルム形成ポリマーをさらにも含む。そのようなフィルム形成ポリマーには、ポリアルキレンオキシ末端ポリアミド（例えば、INCI名：ポリアミド-3、ポリアミド-4）、ポリエーテルポリアミド（例えば、INCI名：ポリアミド-6）、混合酸末端ポリアミド（例えば、INCI名：ポリアミド-7）及びエステル末端ポリ（エステルアミド）（例えば、INCI名：

10

20

30

40

50

ポリアミド - 8) が含まれるが、これらに限定されない。そのようなフィルム形成ポリマーは、合成することができて、又は、Arizona Chemical Company, LLCによるSylvaclear (商標) 製品群及びCroda International PLCによるOleoCraft (商標) 製品群のもとなどで市販されている。フィルム形成ポリマーには、INCI名ポリエステル - 5 (例えば、Eastman AQ (商標) 38S ポリマー)、PPG - 17 / IPDI / DMPA コポリマー (例えば、Avalure (商標) UR 450 ポリマー)、アクリレートコポリマー (例えば、Avalure (商標) AC 120 ポリマー) 及びXilogel (タマリングム)、ロータスピーニングガム、タラガム、ベータグルカン、プルラン、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ジャガイモデンプン、カラギーナンなどの多糖も含まれるが、これらに限定されない。フィルム形成ポリマーは、上記のポリマーのいずれか2以上の組合せを含んでもよい。パーソナルケア組成物中のフィルム形成ポリマーの量は、0.1 wt% ~ 8 wt% であり得る。

【0073】

潜在的に有害な微生物の増殖を防ぐために、本発明の組成物に保存料が望ましくは取り込まれ得る。本発明の組成物に適した従来の保存料はp-ヒドロキシ安息香酸のアルキルエステルである。最近使用されるようになった他の保存料には、ヒダントイン誘導体、プロピオン酸塩及び様々な四級アンモニウム化合物が含まれる。化粧品化学者は適切な保存料に精通しており、保存料の効能試験を満たし、製品安定性を与えるためにそれらを日常的に選んでいる。特に好ましい保存料は、ヨードプロピニルブチルカルバメート、フェノキシエタノール、カプリリルグリコール、C₁₋₆パラベン (特に、メチルパラベン及びノ又はプロピルパラベン)、イミダゾリジニル尿素、デヒドロ酢酸ナトリウム及びベンジルアルコールである。保存料は、組成物の使用、及びエマルジョン中の保存料と他の原料との間の可能性のある不適合性を考慮して選択されるべきである。保存料は、好ましくは、0.01% ~ 2% の範囲の量で使用される。特に好ましい組合せは、octocrylene及びカプリリルグリコールであり、その理由は、カプリリルグリコールがUVA及びUVB保護を向上させることが開示されているからである。

【0074】

パーソナルケア組成物中の含有に適した抗真菌剤は当業者に周知である。例には、クリンバゾール、ケトコナゾール、フルコナゾール、クロトリマゾール、ミコナゾール、エコナゾール、エタコナゾール、テルピナフィン、これらのいずれか1又は複数の塩 (例えば、塩酸塩)、ジンクピリチオン、セレンジスルフィド、及びそれらのいずれか2以上の組合せが含まれるが、これらに限定されない。

【0075】

いくつかの実施形態において、本発明のパーソナルケア組成物はビタミンを含む。例示のビタミンは、ビタミンA (レチノール)、ビタミンB₂、ビタミンB₃ (ナイアシン)、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK及びビオチンである。ビタミンの誘導体も使用することができる。例えば、ビタミンC誘導体には、テトライソパルミチン酸アスコルビル、リン酸アスコルビルマグネシウム及びアスコルビルグリコシドが含まれる。ビタミンEの誘導体には、酢酸トコフェロール、パルミチン酸トコフェロール及びリノール酸トコフェロールが含まれる。DL-パンテノール及び誘導体も使用することができる。いくつかの実施形態において、ビタミンB₃誘導体はニコチンアミドリボシドである。いくつかの実施形態において、ビタミンB₆誘導体はパルミチン酸ピリドキシンである。フラボノイド、特にグルコシルヘスペリジン、ルチン及び大豆イソフラボン (ゲニステイン、ダイゼイン、エクオール及びそれらのグルコシル誘導体を含む。) 並びにそれらの混合物も有用であり得る。存在するとき、ビタミン又はフラボノイドの総量は、0.0001% ~ 10%、或いは0.001% ~ 10%、或いは0.01% ~ 10%、或いは0.1% ~ 10%、或いは1% ~ 10%、或いは0.01% ~ 1%、或いは0.1% ~ 0.5% の範囲であり得る。

【0076】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、本発明のパーソナルケア組成物は、例えば、オキシダーゼ、プロテアーゼ、リパーゼ及びそれらの組合せなどの酵素を含む。いくつかの実施形態において、本発明のパーソナルケア組成物は、Brooks Company (米国) から Biocell S O h o a Dとして市販されているスーパーオキシドジスムターゼを含む。

【0077】

いくつかの実施形態において、本発明のパーソナルケア組成物は落屑促進剤を含む。いくつかの実施形態において、本発明のパーソナルケア組成物は、0.01%~15%、或いは0.05%~15%、或いは0.1%~15%、或いは0.5%~15%の濃度の落屑促進剤を含む

例示の落屑促進剤にはモノカルボン酸が含まれる。モノカルボン酸は、最大16個の炭素鎖長を伴う置換又は非置換であってもよい。いくつかの実施形態において、カルボン酸は、アルファ-ヒドロキシカルボン酸、ベータ-ヒドロキシカルボン酸又はポリヒドロキシカルボン酸である。「酸」という用語は、遊離酸だけでなく、その塩及びC₁-C₃₀アルキル又はアリアルエステル、並びに環状又は直鎖状のラクトン構造を形成するために水を除去して生成されたラクトンも含むことを意図する。代表的な酸には、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸及び酒石酸が含まれる。いくつかの実施形態において、塩は乳酸アンモニウムである。いくつかの実施形態において、ベータ-ヒドロキシカルボン酸はサリチル酸である。いくつかの実施形態において、フェノール酸には、フェルラ酸、サリチル酸、コウジ酸及びそれらの塩が含まれる。

【0078】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つの別の成分は、組成物の0.000001重量%~10重量%、或いは0.00001重量%~10重量%、或いは0.0001重量%~10重量%、或いは0.01重量%~10重量%、或いは0.1重量%~10重量%、或いは0.0001重量%~1重量%存在し得る。着色剤、乳白剤又は研磨剤も本発明の組成物に含まれていてもよい。着色剤、乳白剤又は研磨剤が、組成物の0.05重量%~5重量%、或いは0.1重量%~3重量%の間の濃度で含まれていてもよい。

【0079】

いくつかの実施形態において、本発明のパーソナルケア生成物は、例えば、市販のペプチド誘導体-Matrixyl (商標) (これはSederma (フランス) から市販されている。)などのペプチドも含んでいてもよい。別の例では、いくつかの実施形態において、本発明のパーソナルケア生成物は、カルノシンも含んでいてもよい。

【0080】

本発明の組成物は、幅広い他の任意選択の成分を含むことができる。The C T F A C o s m e t i c I n g r e d i e n t H a n d b o o k , S e c o n d E d i t i o n , 1 9 9 2 (これは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。)には、局所用化粧品スキンケア産業において一般に使用される多種多様な非限定的な化粧品原料及び医薬原料が記載されており、これらは、本発明の組成物中の使用に適している。例には、以下が含まれる：酸化防止剤、結合剤、生物学的添加剤、緩衝剤、着色剤、増粘剤、ポリマー、収斂剤、芳香剤、湿潤剤、乳白剤、コンディショナー、ピーリング剤、pH調整剤、保存料、天然抽出物、精油、皮膚感覚剤、皮膚消炎剤及び皮膚治癒剤。

【0081】

組成物の形態

本発明の組成物は、好ましくは、非固体である。本発明の組成物は、好ましくは、リーブオン組成物である。本発明の組成物は、好ましくは、塗布されて皮膚上に残るリーブオン組成物である。これらのリーブオン組成物は、皮膚に塗布され、続いて、生成物の塗布後又は塗布時のいずれかに洗浄、すすぎ、拭き取りなどのいずれかにより除去される組成物とは区別されるべきである。リンスオフ組成物のために通常使用される界面活性剤は、使用中にすすぎが容易なフォーム/泡を生成する能力をリンスオフ組成物に与える物理化学

10

20

30

40

50

特性を有し、アニオン性、カチオン性、両性及び非イオン性の混合物からなり得る。一方で、リーブオン組成物中で使用される界面活性剤は、そのような特性を有する必要はない。むしろ、リーブオン組成物は、すすぎ落とされるものではないため、非刺激性である必要があり、したがって、リーブオン組成物中の界面活性剤の全濃度及びアニオン性界面活性剤の全濃度を最小限にする必要がある。本発明の組成物中の界面活性剤の全濃度は、好ましくは、1%～10%以下、より好ましくは8%未満、最も好ましくは高々5%、最適には高々3%である。

【0082】

いくつかの実施形態において、アニオン性界面活性剤は、リーブオンスキンケア組成物中に、組成物の0.01重量%～高々5重量%、或いは組成物の0.01重量%～4重量%、或いは組成物の0.01重量%～3重量%、或いは組成物の0.01重量%～2重量%の量で存在し、或いは実質的に存在しない(1重量%未満、又は0.1重量%未満、又は0.01重量%未満)。いくつかの実施形態において、スキンケア組成物中の界面活性剤の全濃度は、10%以下、或いは8%未満、或いは高々5%である。

10

【0083】

いくつかの実施形態において、界面活性剤は、アニオン性、非イオン性、カチオン性及び両性の活性物質からなる群から選択される。

【0084】

いくつかの実施形態において、非イオン性界面活性剤は、疎水性物質1モル当たり2～100モルのエチレンオキシド又はプロピレンオキシドと縮合されたC₁₀-C₂₀脂肪族アルコール又は酸疎水性物質；2～20モルのアルケンオキシドと縮合されたC₂-C₁₀アルキルフェノール；エチレングリコールのモノ及びジ脂肪酸エステル；脂肪酸モノグリセリド；ソルビタン、モノ及びジC₈-C₂₀脂肪酸；及びポリオキシエチレンソルビタン並びにそれらの組合せによるものである。いくつかの実施形態において、非イオン性界面活性剤は、アルキルポリグリコシド、サッカライド脂肪族アミド(例えば、メチルグルコンアミド)及びトリアルキルアミンオキシドからなる群から選択される。

20

【0085】

本発明の一部の実施形態によるスキンケア組成物において適した両性界面活性剤には、ココアミドプロピルベタイン、C₁₂-C₂₀トリアルキルベタイン、ラウロアンホ酢酸ナトリウム及びラウロジアンホ酢酸ナトリウムが含まれる。

30

【0086】

本発明の一部の実施形態によるスキンケア組成物において適したアニオン性界面活性剤には、石鹼、アルキルエーテル硫酸塩及びスルホン酸塩、アルキル硫酸塩及びスルホン酸塩、アルキルベンゼンスルホン酸塩、アルキル及びジアルキルスルホコハク酸塩、C₈-C₂₀アシルイセチオン酸塩、C₈-C₂₀アルキルエーテルリン酸塩、C₈-C₂₀サルコシン酸塩、C₈-C₂₀アシルラクチル酸塩、スルホ酢酸塩並びにそれらの組合せが含まれる。

【0087】

本発明の組成物は、典型的には、エマルションの形態であり、水中油型又は油中水型であってもよい。いくつかの実施形態において、パーソナルケア組成物は、水中油型エマルションに基づくバニシングクリーム及びクリーム又はローションである。バニシングクリームベースは、5～40%の脂肪酸及び0.1～20%の石鹼を含むものである。そのようなクリーム中、脂肪酸は、好ましくは、実質的にステアリン酸及びパルミチン酸の混合物であり、石鹼は、好ましくは、脂肪酸混合物のカリウム塩であるが、他の対イオン及びそれらの混合物を使用することができる。バニシングクリームベース中の脂肪酸は、実質的に(一般に約90～95%)、ステアリン酸及びパルミチン酸の混合物であるヒステリック酸を使用して調製されることが多い。典型的なヒステリック酸は、全パルミチン酸-ステアリン酸混合物の約52～55%のパルミチン酸及び45～48%のステアリン酸を含む。したがって、バニシングクリームベースを調製するためのヒステリック酸及びその石鹼の含有は、本発明の範囲内である。組成物が、7%より高い、好ましくは10%より高

40

50

い、より好ましくは12%より高い脂肪酸を含むことが特に好ましい。典型的なバニシングクリームベースは、結晶のネットワークにより構造化され、様々な原料の添加に対して敏感である。

【0088】

一実施形態において、パーソナルケア組成物は、水性相中で実質的に可溶化されたシスチンとの油中水型エマルジョンとして配合される。一実施形態において、パーソナルケア組成物は、水性液滴中のシスチンとの油中水型エマルジョンとして配合され、液滴の少なくとも90%が、100nm~20ミクロン、或いは200nm~20ミクロン又は~10ミクロンの範囲内の直径を有する。

【0089】

いくつかの実施形態において、GSH前駆体を含むことに加えて、パーソナルケア組成物は、フェイシャルマスクとして配合される。いくつかの実施形態において、GSH前駆体を含むことに加えて、パーソナルケア組成物は、米国特許第5139771号に記載の配合によるフェイシャルマスクとして配合される。いくつかの実施形態において、GSH前駆体を含むことに加えて、パーソナルケア組成物は、米国特許第4933177号に記載の配合によるフェイシャルマスクとして配合される。いくつかの実施形態において、GSH前駆体を含むことに加えて、パーソナルケア組成物は、米国特許第6001367号に記載の配合によるフェイシャルマスクとして配合される。

【0090】

いくつかの実施形態において、GSH前駆体を含むことに加えて、パーソナルケア組成物は、シャンプーとして配合される。いくつかの実施形態において、本発明のパーソナルケア組成物は、デオドラントとして配合される。いくつかの実施形態において、GSH前駆体を含むことに加えて、パーソナルケア組成物は、米国特許第7282471号に記載の配合によるデオドラントとして配合される。いくつかの実施形態において、本発明のパーソナルケア組成物は、制汗剤として配合される。いくつかの実施形態において、GSH前駆体を含むことに加えて、パーソナルケア組成物は、米国特許第7282471号に記載の配合による制汗剤として配合される。

【0091】

いくつかの実施形態において、本発明のパーソナルケア組成物は、使い捨てのパーソナルケアウェットティッシュ製品として配合される。いくつかの実施形態において、GSH前駆体を含むことに加えて、パーソナルケア組成物は、米国特許第7282471号に記載の配合による使い捨てのパーソナルケアウェットティッシュ製品として配合される。

【0092】

いくつかの実施形態において、本発明のパーソナルケア組成物は、固形石鹼として配合される。いくつかの実施形態において、GSH前駆体を含むことに加えて、パーソナルケア組成物は、米国特許第7282471号に記載の配合による固形石鹼として配合される。

【0093】

スキンケア組成物の調製方法

いくつかの実施形態において、本発明によるスキンケア組成物は、

- a. 保存料と、増粘ポリマーと、任意選択的にはグリセリンと、水とを含むすべての水溶性原料を混合する工程と、
 - b. 混合物を70~90の温度まで加熱する工程と、
 - c. すべての油性原料と、式(1)の化合物とを70~90の温度まで混合する工程と、
 - d. 水溶性原料の加熱混合物に混合油性原料を加え、攪拌により混合し、混合物を70~90の温度に保つ工程と、
 - e. 混合しながら混合物を室温まで冷却する工程と
- により調製することができる。

【0094】

いくつかの実施形態において、本発明のパーソナルケア組成物は、エマルジョンを生成す

10

20

30

40

50

ることにより調製される：

- a . 高 pH (9 ~ 1 4 又は 9 ~ 1 2) 水性溶液中で所望の濃度のシスチンを可溶化する工程
- b . 乳化剤を使用してこの溶液を含む油中のマクロエマルジョンを調製する工程、次いで、
- c . 混合しながら酸性水性溶液を加え、局所用組成物に必要な中性の範囲内の pH を有するエマルジョンを得る工程、最後に、
- d . 例えば、B E E I n t e r n a t i o n a l (米国マサチューセッツ州) の N a n o D e B e e ホモジナイザー又は S o n i c C o r p o r a t i o n (米国コネティカット州) 製造の S o n o l a t o r ホモジナイザーなどのホモジナイザーによりエマルジョンに高剪断を加え、又はエマルジョンを均質化し、又はソノレーションステップを実施して、90%を超える液滴が100nm~20ミクロンのサイズ範囲内の直径を有する均質な中性のpH範囲の最終エマルジョンを生成する工程。

10

【0095】

スキンケア組成物の使用方法

いくつかの実施形態において、スキンケア組成物は、ヒトの皮膚に局所塗布される。いくつかの実施形態において、スキンケア組成物は、皮膚のコンディショニング、皮膚の平滑化、皺のある皮膚又は老化した皮膚の減少、皮膚の炎症の軽減、乾燥の軽減、年齢によるしみの減少、日焼けの軽減及び皮膚の美白からなる群から選択される少なくとも1つの利益を提供する。

【0096】

いくつかの実施形態において、少量のスキンケア組成物、例えば1~5mlが、適した容器又はアプリケーションから皮膚の露出部に塗布され、必要であれば、次いで、手若しくは指又は適した器具を使用してこれが皮膚の上に広げられ、且つ/又は皮膚に擦り込まれる。

20

【0097】

ここで、非限定的な例における本発明のいくつかの実施形態を上述の説明と共に説明する以下の実施例を参照する。

【0098】

[実施例]

実験方法

以下のアミノ酸(ピログルタミン酸及びグリシン)の粉末をSigmaから購入し、粉末を水(pH7)中で再構成することにより各アミノ酸の個々の原液を調製した。すべてのアミノ酸がL立体異性体であった。シスチンは中性溶液に難溶性であるため、シスチン(Sigma)原液を0.5M水酸化ナトリウム(pH12)中で生成した。ピログルタミン酸ナトリウム(ピロリドンカルボン酸ナトリウム(NaPCA)としても既知)は、味の素から50%水溶液として供給された。シスチンエステル、L-シスチンジ tert -ブチル二塩酸塩(DTBC)及びL-シスチンジエチル二塩酸塩(DEC)をBachemから購入し、L-シスチンジメチルエステル二塩酸塩(CDME)をSigmaから購入した。これ以降GAPと記載する混合物を生成するために、適切な体積の3つのアミノ酸(グルタメート源(すなわち、NaPCA)、シスチン及びグリシン)を、グルタメート源、シスチン及びグリシンが重量比0.5:1:1になるようにハックス平衡塩類溶液(Sigma)に合わせた。各アッセイにおいて使用した特定の濃度は以下で言及する。

30

40

【0099】

別の試験試薬：ニコチンアミド及びピコリンアミド(Sigma-Aldrich)並びにニコチンアミドリボシド(Chromadex)。ニコチンアミド及び誘導体/関連化合物は水に可溶である。

【0100】

グルタチオンアッセイ

老化したヒトケラチノサイト(Cascade Biologics、現在、ThermoFisher Scientific(マサチューセッツ州ウォルサム))を、5%CO₂を含む37の雰囲気加湿インキュベーター内において、60µM塩化カルシウムと1%ヒトケラチノサイト増殖サプリメント(いずれの培地成分もThermoFish

50

er Scientific製)とを含むEpiLife(登録商標)培地内で維持した。培地を2~3日毎にリフレッシュした。続いて、細胞を90%コンフルエントでトリプシン処理し、白色壁及び透明底の96ウェルプレートに 1×10^4 細胞/ウェルの密度で播種した。播種から1日後又は2日後、細胞培養液をハンクス平衡塩類溶液(HBSS)で置換し、GAP(又は0.12~0.240mM水酸化ナトリウムビヒクル対照、pH7.5)又は上述の別の試験試薬で、単独又は組合せで、或いはL-シスチンエステル単独でケラチノサイトを1~2時間前処理した。このアッセイにおいて使用されたGAP混合物を構成するすべてのアミノ酸の濃度をデータ表に示し、以下の略語リストに詳しく記載した。

【0101】

GAP(及び記載されている場合、別の試験試薬)による前処理から1時間後又は2時間後、次いで、酸化ストレスの既知の誘導因子である25uMメナジオン(Sigma-Aldrich)をケラチノサイトに曝露した。18~20時間後、細胞を回収し、市販のキット(GSH-GSSG Glo Assay, Promega)(培養細胞中の全グルタチオンの検出及び定量化のための発光に基づくシステム)を使用して全グルタチオン濃度について分析した。要約すると、細胞処理後、培地を除去し、細胞溶解剤で20~25で5分間置換した。すべての残りのステップも20~25で実施したことに留意されたい。次に、ルシフェラーゼ生成剤を各ウェルに加え、30分間インキュベートした。このステップの後、ルシフェリン検出試薬を各ウェルに加え、プレートを15分間インキュベートした。次いで、最後に、プレートの発光をFlexStation 3プレートリーダー(Molecular Devices)で読み取った。グルタチオン濃度の補間後、標準曲線から全グルタチオン濃度を計算した。実験条件は、典型的には、少なくとも三つ組の測定で実施した。一元配置ANOVAを使用して統計的有意性を判断した。各実験から計算されたグルタチオン濃度を以下の式に使用することによりパーセント保護を計算した:

【数1】

$$\frac{(\text{試験サンプル}) - (\text{ビヒクル対照} + \text{メナジオン})}{\text{ビヒクル対照}} \times 100\% = \% \text{保護}$$

【0102】

活性酸素種(ROS)アッセイ

ヒトケラチノサイト(Promocell(ハイデルベルク、ドイツ))を、5%CO₂を含む37の雰囲気に加湿インキュベーター内において、60uM塩化カルシウムと1%ヒトケラチノサイト増殖サプリメント(HKGS)とを含むEpiLife(登録商標)ケラチノサイト培地内で維持した。培地を1日おきにリフレッシュした。続いて、細胞を90%コンフルエントでトリプシン処理し、黒色壁及び透明底の96ウェルプレートに1~2 $\times 10^4$ 細胞/ウェルの密度で播種した。播種後2日目、メナジオン(10~25uM)、GAP(典型的には、49uMピログルタミン酸、60uMシスチン、194uMグリシン)、GAPビヒクル(0.2mM NaOH、pH7.5)、上述の別の試験試薬、GAPと別の試験試薬との組合せ、若しくはL-シスチンエステル単独を含む、又は含まないハンクス平衡塩類溶液(HBSS)で細胞培養液を置換し、さらに18時間インキュベートした。ROSの検出のために、CellROX green(Life Tech, Thermo Fisher Scientific(米国、ロックフォード))試薬を最終濃度15~25uMまで各ウェルに加え、加湿インキュベーター内において37でさらに2~4時間インキュベートした。Tecanマイクロプレートリーダー(励起/発光=490/525)を使用してROSの蛍光を検出した。100%に設定したビヒクル対照処理に基づく規格化により、相対的なROS生成を計算した。示されている場合、測定された相対蛍光単位を以下の式に使用して、メナジオン単独処理との比較として

10

20

30

40

50

パーセント保護を計算した：

【数 2】

$$\frac{(\text{ビヒクル対照} + \text{メナジオン}) - (\text{試験サンプル})}{(\text{ビヒクル対照} + \text{メナジオン})} \times 100\% = \% \text{保護}$$

【0103】

ROSレベルを細胞生存率と共に評価したが、その理由は、処理の毒性が強すぎてアッセイ時に細胞が死滅する（そして、検出可能なROSがもはや存在しない）場合、ROSが偽陰性となる可能性があるためである。ROSレベルの低下は、細胞がまだ生存可能である場合に意味がある。

10

【0104】

細胞生存率アッセイ

ヒトケラチノサイト（Promocell（ハイデルベルク、ドイツ））を、60 μM塩化カルシウムと1%ヒトケラチノサイト増殖サプリメント（HKGS）とを含むEpiLife（登録商標）ケラチノサイト培地内で維持した。培地を1日おきにリフレッシュした。続いて、細胞を90%コンフルエントでトリプシン処理し、96ウェルの透明な組織培養プレートに2 × 10⁴細胞/ウェルの密度で播種した。播種後2日目、細胞培養液を、ROSアッセイセクションで上述した処理剤で置換した。18時間後、Cell Culture Kit - 8（CCK - 8）試薬（Dojindo（日本、熊本））をHBSSに1：10で希釈し、加湿インキュベーター内において、細胞と共に37 °Cで4時間インキュベートした。Tecan Safire 2プレートリーダーを使用して、450 nmの光吸収を測定した。100%に設定したビヒクル対照処理に基づく規格化により、相対生存率を計算した。

20

【0105】

示されている場合、測定された相対吸光度単位を以下の式に使用して、メナジオン単独処理との比較としてパーセント保護を計算した：

【数 3】

$$\frac{\text{試験サンプル} - (\text{ビヒクル対照} + \text{メナジオン})}{\text{ビヒクル対照} + \text{メナジオン}} \times 100\% = \% \text{保護}$$

30

【0106】

実施例中の略語は以下の通りである：

mM = ミリモル

μM = マイクロモル

μL = マイクロリットル

GAP = グルタメートとシスチンとグリシンの混合物

GAP 5 = 4 μMピログルタミン酸ナトリウム、5 μMシスチン、16 μMグリシン

GAP 10 = 8 μMピログルタミン酸ナトリウム、10 μMシスチン、32 μMグリシン

GAP 20 = 16 μMピログルタミン酸ナトリウム、20 μMシスチン、64 μMグリシン

40

DEC = L - シスチンジエチル二塩酸塩

CDME = L - シスチンジメチルエステル二塩酸塩

DTBC = L - シスチンジtert - ブチル二塩酸塩

[実施例 1]

実施例 1 では、細胞内GSH産生の増強又は活性酸素種の減少のためのGSH構成要素を構成するアミノ酸と組み合わせた（本発明の範囲内の）ニコチンアミド又は本発明の範囲外の化合物の様々な組合せ - 構造類似体（ピコリンアミド）又はニコチンアミドの誘導体（ニコチンアミドリボシド又はN - メチルニコチンアミド）のいずれか - を評価した。得

50

られた結果を表 1 A 及び表 1 B にまとめた。表 1 C ~ 表 1 H では、様々なシスチンエステルの効力も試験した。

【表 1】

表 1A-グルタチオン合成

	サンプル	平均(μM グルタチオン)	%保護
A	ビヒクル対照	2.86	
B	ビヒクル対照+メナジオン	0.19	0
試験サンプル			
C	ニコチンアミドリボシド(0.5mM)+メナジオン	0.16	0
D	ニコチンアミド(0.5mM)+メナジオン	0.17	0
E	ニコチンアミド(5mM)+メナジオン	0.14	0
F	ニコチンアミド(10mM)+メナジオン	0.20	1
G	ピコリンアミド(0.5mM)+メナジオン	0.23	2
H	ピコリンアミド(5mM)+メナジオン	0.18	0
I	ピコリンアミド(10mM)+メナジオン	0.16	0
J	GAP 10+メナジオン	3.71 ¹	123 ¹
K	ニコチンアミドリボシド(0.5mM)+GAP 10+メナジオン	3.80 ^{1,3}	126 ^{1,3}
L	ピコリンアミド(0.5mM)+GAP 10+メナジオン	2.94 ^{1,5}	96 ^{1,5}
M	ピコリンアミド(5mM)+GAP 10+メナジオン	2.11 ^{1,5}	67 ^{1,5}
N	ピコリンアミド(10mM)+GAP 10+メナジオン	2.84 ^{1,5}	93 ^{1,5}
Q	GAP 20+メナジオン	6.71 ^{1,2}	228 ^{1,2}
1	ニコチンアミド(0.5mM)+GAP 10+メナジオン	3.66 ^{1,4}	121 ^{1,4}
2	ニコチンアミド(5mM)+GAP 10+メナジオン	4.60 ^{1,2,4}	154 ^{1,2,4}
3	ニコチンアミド(10mM)+GAP 10+メナジオン	2.90 ^{1,4}	95 ^{1,4}

統計的に有意な改善

¹p<0.05(ビヒクル対照+メナジオンとの比較)

²p<0.05(GAP10+メナジオンとの比較)

³p<0.05(ニコチンアミドリボシド(等価用量)+メナジオンとの比較)

⁴p<0.05(ニコチンアミド(等価用量)+メナジオンとの比較)

⁵p<0.05(ピコリンアミド(等価用量)+メナジオンとの比較)

10

20

30

40

50

【表 2】

表 1B-活性酸素種及び細胞生存率

	サンプル	ROS 生成(対照に対する%)	%保護	細胞生存率(対照に対する%)	%保護
A	ビヒクル対照	100		100	
B	メナジオン+ビヒクル対照	280.60		80.50	
試験サンプル					
C	メナジオン+GAP	190.80 ³	32.00 ³	98.70 ³	22.52 ³
D	メナジオン+ニコチンアミド(10mM)	231.00 ³	17.70 ³	92.90 ³	15.41 ³
1	メナジオン+GAP+ニコチンアミド(10mM)	137.92 ^{1,2,3}	60.90 ^{1,2,3}	134.30 ^{1,2,3}	66.79 ^{1,2,3}

統計的に有意な改善:

¹p<0.05(GAP との比較)

²p<0.05(ニコチンアミドとの比較)

³p<0.05(ビヒクル対照+メナジオンとの比較)

【 0 1 0 7 】

表 1 A 及び表 1 B において、アルファベットで示したサンプルは本発明の範囲外であった。数字で示したサンプルは本発明の範囲内であった。表 1 A のサンプル Q は、高濃度の G A P を使用したため陽性対照であった。全体として、表 1 A 及び表 1 B の結果から、ニコチンアミドと G A P アミノ酸との組合せが、ニコチンアミド又は G A P のいずれか単独で得られる結果と比べて、G S H 合成を相乗的に増加させ、活性酸素種を相乗的に減少させたことが分かる。

【表 3】

表 1C-グルタチオン合成

	サンプル	平均(μm グルタチオン)	%保護 (ビヒクル対照+メナジオンに対する改善)
A	ビヒクル対照	2.73	
B	ビヒクル対照+メナジオン	0.18 ¹	0
C	DEC(40uM)+メナジオン	0.54 ^{1,2}	131.2
D	DEC(80uM)+メナジオン	2.72 ^{1,2}	93 ^{1,2}

統計的に有意な減少:

¹p<0.05(ビヒクル対照との比較)

統計的に有意な改善:

²p<0.05(ビヒクル対照+メナジオンとの比較)

10

20

30

40

50

【表 4】

表 1D-活性酸素種の減少

サンプル	ROS の抑制 (ビヒクル対照に対する%)	%保護 (ビヒクル対照+メ ナジオンに対する 改善)	細胞生存率 (ビヒクル 対照に対す る%)	%保護(ビヒク ル対照+メナジ オンに対する 改善)
ビヒクル対照	100		100	
ビヒクル対照+メナジオン	375.5 ¹		73.7 ¹	
DEC(20 μ M)+メナジオン	232.8 ^{1,2}	38.0 ^{1,2}	109.8 ²	48.9 ²
DEC(40 μ M)+メナジオン	211.9 ^{1,2}	43.6 ^{1,2}	127.3 ^{1,2}	72.7 ^{1,2}
DEC(80 μ M)+メナジオン	233.8 ^{1,2}	37.7 ^{1,2}	131.5 ^{1,2}	78.3 ^{1,2}
DEC(160 μ M)+メナジオン	253.8 ^{1,2}	32.4 ^{1,2}	122.3 ^{1,2}	65.9 ^{1,2}

統計的に有意な差:

¹p<0.05(ビヒクル対照との比較)

統計的に有意な差:

²p<0.05(ビヒクル対照+メナジオンとの比較)

10

【表 5】

表 1E-グルタチオン合成

	サンプル	平均(μ m グルタチオン)	%保護 (ビヒクル対照+メナジオンに 対する改善)
A	ビヒクル対照	2.73	
B	ビヒクル対照+メナジオン	0.18 ¹	0
C	DTBC(40 μ M)+メナジオン	0.17 ¹	0 ¹
D	DTBC(80 μ M)+メナジオン	0.19 ¹	1 ¹

統計的に有意な減少:

¹p<0.05(ビヒクル対照との比較)

統計的に有意な改善:

²p<0.05(ビヒクル対照+メナジオンとの比較)

20

30

40

50

【表 6】

表 1F-酸素種の減少

統計的に有意な差:

サンプル	ROS の抑制 (ビヒクル対照 に対する%)	%保護 (ビヒクル対 照+メナジ オンに対す る改善)	細胞生存率 (ビヒクル対 照に対す る%)	%保護(ビヒク ル対照+メナ ジオンに対す る改善)
ビヒクル対照	100		100	
ビヒクル対照+メナジオン	375.5 ¹		73.7 ¹	
DTBC(20uM)+メナジオン	367.0 ¹	2.2	78.1 ¹	6.0
DTBC(40uM)+メナジオン	323.7 ^{1,2}	13.8 ^{1,2}	75.9 ¹	3.0
DTBC(80uM)+メナジオン	268.7 ^{1,2}	28.4 ^{1,2}	73.6 ¹	-0.1
DTBC(160uM)+メナジオン	221.1 ^{1,2}	41.1 ^{1,2}	104.2 ²	41.3 ²

¹p<0.05(ビヒクル対照との比較)

統計的に有意な差:

²p<0.05(ビヒクル対照+メナジオンとの比較)

【表 7】

表 1G-グルタチオン合成

サンプル	平均(μ m グルタチオン)	%保護 (ビヒクル対照+メナ ジオンに対する改善)
A	2.96	
B	0.18 ¹	0
C	1.09 ^{1,2}	31 ^{1,2}

統計的に有意な減少:

¹p<0.05(ビヒクル対照との比較)

統計的に有意な改善:

²p<0.05(ビヒクル対照+メナジオンとの比較)

10

20

30

40

50

【表 8】

表 1H-酸素種の減少

サンプル	ROS の抑制 (ビヒクル対 照に 対 する%)	%保護 (ビヒクル対 照+メナジオン に対する改 善)	細胞生存率 (ビヒクル対 照に対する%)	%保護(ビヒク ル対照+メナ ジオンに対す る改善)
ビヒクル対照	100		100	
ビヒクル対照+メナジオン	131.8 ¹		69.8 ¹	
CDME(20uM)+メナジオン	107.8 ²	18.2 ²	90.9 ^{1,2}	30.2 ^{1,2}
CDME(40uM)+メナジオン	111.3 ^{1,2}	15.5 ^{1,2}	93.1 ^{1,2}	33.4 ^{1,2}
CDME(80uM)+メナジオン	114.3 ^{1,2}	13.3 ^{1,2}	87.0 ^{1,2}	24.6 ^{1,2}
CDME(160uM)+メナジオン	97.9 ²	25.7 ²	105.9 ^{1,2}	51.7 ^{1,2}

統計的に有意な差:

¹p<0.05(ビヒクル対照との比較)

統計的に有意な差:

²p<0.05(ビヒクル対照+メナジオンとの比較)

【 0 1 0 8 】

[実施例 2]

実施例 2 では、細胞内 G S H の増強のためのニコチンアミドと、G S H 構成要素を構成するアミノ酸との様々な組合せを評価した。得られた結果を表 2 A にまとめた。

【表 9】

表 2A-グルタチオン合成

	サンプル	平均	%保護
A	ビヒクル対照	1.75	
B	ビヒクル対照+メナジオン	0.07 ¹	0 ¹
試験サンプル			
C	GAP 10+メナジオン	1.34 ^{1,2}	72 ^{1,2}
D	GAP 20+メナジオン	4.61 ^{2,3}	259 ^{2,3}
E	ニコチンアミド(5mM)+メナジオン	0.13 ¹	3 ¹
F	ニコチンアミド(5mM)+NaPCA+シスチン+メナジオン	0.77 ^{1,2}	40 ^{1,2}
G	ニコチンアミド(5mM)+グリシン+シスチン+メナジオン	0.94 ^{1,2}	49 ^{1,2}
H	ニコチンアミド(5mM)+シスチン+メナジオン	0.44 ^{1,2}	21 ^{1,2}
1	ニコチンアミド(5mM)+GAP 10(NaPCA+グリシン+シスチン)+メナジオン	1.66 ^{2,3}	91 ^{2,3}

統計的に有意な減少:

¹p<0.05(ニコチンアミド+GAP10+メナジオンとの比較)

統計的に有意な改善:

²p<0.05(ニコチンアミド+メナジオンとの比較)³p<0.05(GAP10+メナジオンとの比較)

【 0 1 0 9 】

サンプル A ~ H は本発明の範囲外であった。サンプル D は、高濃度の G A P を使用したため陽性対照であった。結果から、ニコチンアミドと 3 つすべてのアミノ酸との組合せ(本

発明の範囲内のサンプル1)のみが、ニコチンアミド又はGAPのいずれか単独で達成されるGSH合成と比べて、GSH合成を相乗的に増加させたことが分かる。サンプル1は、より低濃度のGAP、したがって、より低濃度のシスチンでも陽性対照(サンプルD)と同等の性能であり、したがって、比較的多量のシスチンを可溶化しなければならない問題の埋合せをする。

【0110】

[実施例3]

本発明によるパーソナルケア配合物を以下の表に示す。表の数値はすべて組成物中の重量%を表す。

【表10】

表 I-水中油型配合物、ローション及びクリーム

	OW-1	OW-2	OW-3	OW-4	OW-5
水	100まで	100まで	100まで	100まで	100まで
グリセリン	0-40	1-40	1-5	1-10	1-40
プロピレングリコール	0-5		0-5		
ブチレングリコール	0-5		0-5	0-5	
カルボマー	0-2	0.03-1			
アクリロイルジメチルタウリン酸アンモニウム/VPコポリマー	0-1		0.03-1		0.01-1
スチレン/アクリレートコポリマー	0-1		0.01-1		
キサンタンガム	0-1				0.01-1
EDTA	0.01-0.01	0.01-0.01	0.01-1	0.01-1	0.01-1
保存料	0.02-2	0.02-2	0.02-2	0.02-2	0.02-2
酸化チタン	0-10	0.01-10	0.01-10	0.01-10	0.01-10
着色剤/顔料	0-5	0-5	0-5	0-5	0-5
トリエタノールアミン/水酸化ナトリウム/水酸化カリウム	0-3	0.01-3	0.01-3	0.01-3	0.01-3
ステアリン酸	0-5	0.01-5	0.01-5	0.01-5	0.01-5
ミリスチン酸イソプロピル	0-10	0.01-10			
カプリン酸/カプリル酸トリグリセリド	0-10	0.01-10			
C12-C15アルキルベンゾエート	0-10				0.01-10
鉱油	0-10			0.01-10	
ステアリン酸グリセリル	0-5	0.01-5			
ステアレス-2	0-5		0.01-5		0.01-5
ステアレス-21	0-5		0.01-5		
ステアリン酸 Peg100	0-5			0.01-2	0.01-5
セチルリン酸カリウム	0-5			0.01-2	
Tween20	0-5				0.01-5
セチルアルコール	0-4	0.01-4		0.01-4	
炭酸ジカプリル	0-5		0.01-5		
メトキシケイヒ酸エチルヘキシル	0-6	0.01-6			
ブチルメトキシジベンゾイルメタン	0-3	0.01-3		0.01-3	0.01-3
エンズリゾール	0-4				0.01-4
オクチノキサート	0-7.5				
オクチサレート	0-5			0.01-5	0.01-5
Octocrylene	0-10			0.01-10	0.01-10
Homosalate	0-10			0.01-10	
ジメチコン	0-10	0.01-10	0.01-10		
シクロメチコン	0-15		0.01-15		
芳香剤	0-2	0-2	0-2	0-2	0-2
グルタミン/PCA ナトリウム	0.01-10	0.01-10	0.01-10	0.01-10	0.01-10
グリシン	0.01-10	0.01-10	0.01-10	0.01-10	0.01-10
シスチン	0.001-2	0.001-2	0.001-2	0.001-2	0.001-2
ニコチンアミド	0.01-5	0.01-5	0.01-5	0.01-5	0.01-5

10

20

30

40

50

【表 1 1】

表 II-油中水型局所用ローション又はクリーム

	WO-1	WO-2	WO-3	WO-4
水	100 まで	100 まで	100 まで	100 まで
グリセリン	0-70	1-70	1-70	
プロピレングリコール	0-5			0.01-5
ブチレングリコール	0-5		0.01-5	0.01-5
ジステアルジモニウムヘクトライト	0.01-1	0.01-1		
EDTA	0.01-0.01	0.01-1	0.01-1	0.01-1
保存料	0.02-2	0.02-2	0.02-2	0.02-2
TiO ₂	0-10	0.01-10	0.01-10	0.01-10
着色剤/顔料	0-5	0-5	0-5	0-5
TEA/水酸化ナトリウム/水酸化カリウム	0-3	0.01-3	0.01-3	0.01-3
ステアリン酸	0-5	0.01-5		
ミリスチン酸イソプロピル	0-10			
カプリン酸/カプリル酸トリグリセリド	0-10		0.01-10	
C12-C15 アルキルベンゾエート	0-10			0.01-10
鉱油	0-10			
ステアリン酸グリセリル	0-5			
ジメチコンコポリオール	0-5	0.01-5	0.01-5	
セチル PEG/PPG-10/1 ジメチコン	0-5			0.01-5
ステアレス-2	0-2			
スクロースジステアレート	0-2	0.01-2		
セチルアルコール	0-2	0.01-2	0.01-2	
メトキシケイヒ酸エチルヘキシル	0-6	0.01-6		
ブチルメトキシジベンゾイルメタン	0-3	0.01-3	0.01-3	0.01-3
エンズリゾール	0-4		0.01-4	
オクチノキサート	0-7.5			
オクチサレート	0-5		0.01-5	0.01-5
Octocrylene	0-10		0.01-10	0.01-10
Homosalate	0-10			0.01-10
ジメチコン	0-10		0.01-10	0.01-10
シクロメチコン	0-40	0.01-40		0.01-10
カプリルメチコン	0-10	0.01-10		0.01-10
ジメチコンクロスポリマー	0-90	0.01-90	0.01-90	
C30-C45 アルキルセテアリアルジメチコンクロスポリマー				0.01-90
グリコール酸	0-10	0.01-10		
KCl	0-5	0.01-5	0.01-5	0.01-5
芳香剤	0-2	0-2	0-2	0-2
グルタミン/PCA ナトリウム	0.01-10	0.01-10	0.01-10	0.01-10
グリシン	0.01-10	0.01-10	0.01-10	0.01-10
シスチン	0.001-2	0.001-2	0.001-2	0.001-2
ニコチンアミド	0.01-5	0.01-5	0.01-5	0.01-5

10

20

30

40

50

【表 1 2】

表 III-バニシングクリーム

	VC-1	VC-2	VC-3	VC-4
水	100 まで	100 まで	100 まで	100 まで
グリセリン	0-5	0.01-5	0.01-5	
EDTA	0.01-.01	0.01-.01	0.01-.01	0.01-.01
保存料	0.02-2	0.02-2	0.02-2	0.02-2
TiO ₂	0.01-10	0.01-10	0.01-10	0.01-10
着色剤/顔料	0-5	0.01-5	0.01-5	
TEA/水酸化ナトリウム/水酸化カリウム	0-3	0.01-3	0.01-3	0.01-3
ステアリン酸	0-30	0.01-30	0.01-30	0.01-30
ミリスチン酸イソプロピル	0-5	0.01-10	0.01-10	
C12-C15 アルキルベンゾエート	0-5			0.01-10
Brij 35	0-5	0.01-5		
Tween40	0-5			0.01-5
セチルアルコール	0-2	0.01-2	0.01-2	
メトキシケイヒ酸エチルヘキシル	0-6	0.01-6	0.01-6	
ブチルメトキシジベンゾイルメタン	0-3	0.01-3	0.01-3	0.01-3
エンスリゾール	0-4			0.01-4
オクチサレート	0-5			0.01-5
Octocrylene	0-10		0.01-10	0.01-10
ジメチコン	0-5	0.01-5		
シクロメチコン	0-5			0.01-5
ジメチコンクロスポリマー	0-4			0.01-4
ヒドロキシステアリン酸	0-5	0.01-5	0.01-5	0.01-5
芳香剤	0-2	0-2	0-2	0-2
グルタミン/PCA ナトリウム	0.01-10	0.01-10	0.01-10	0.01-10
グリシン	0.01-10	0.01-10	0.01-10	0.01-10
シスチン	0.001-2	0.001-2	0.001-2	0.001-2
ニコチンアミド	0.01-5	0.01-5	0.01-5	0.01-5

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

	F I		
A 6 1 K 8/49 (2006.01)	A 6 1 K	8/49	
A 6 1 K 8/42 (2006.01)	A 6 1 K	8/42	

(33)優先権主張国・地域又は機関

欧州特許庁(EP)

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100143823

弁理士 市川 英彦

(74)代理人 100183519

弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483

弁理士 川崎 洋祐

(74)代理人 100160749

弁理士 飯野 陽一

(74)代理人 100160255

弁理士 市川 祐輔

(74)代理人 100182132

弁理士 河野 隆

(74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812

弁理士 城山 康文

(72)発明者 グエラキス, マリアン・ペレイラ

アメリカ合衆国、コネチカット・06611、トランブル、メリット・ブルバード・40、コノ
ブコ・インコーポレイテッド・ドゥーイング・ビジネス・アズ・ユニリーバー

(72)発明者 ミー, テインジャン

中華人民共和国、シャンハイ・200335、リンコン・エコノミック・デベロップメント・ゾ
ン、リンシン・ロード・66、ユニリーバー(チャイナ)インベスティング・カンパニー

(72)発明者 ファン, ナン

中華人民共和国、シャンハイ・200120、ブドン・ディストリクト・フーナン・ロード・26
88、224-402

(72)発明者 リー, ジャンミン

アメリカ合衆国、コネチカット・06611、トランブル、メリット・ブルバード・40、コノ
ブコ・インコーポレイテッド・ドゥーイング・ビジネス・アズ・ユニリーバー

(72)発明者 ハリチアン, ビジャン

アメリカ合衆国、コネチカット・06611、トランブル、メリット・ブルバード・40、コノ
ブコ・インコーポレイテッド・ドゥーイング・ビジネス・アズ・ユニリーバー

(72)発明者 ローザ, ホセ・ギレルモ

アメリカ合衆国、コネチカット・06611、トランブル、メリット・ブルバード・40、コノ
ブコ・インコーポレイテッド・ドゥーイング・ビジネス・アズ・ユニリーバー

審査官 宮部 裕一

(56)参考文献 特開2010-280675(JP, A)

特表2002-528480(JP, A)

国際公開第2016/178944(WO, A1)

特開2009-242321(JP, A)

特表2011-524393(JP, A)

中国特許出願公開第105919827(CN, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 8 / 0 0 - 8 / 9 9

A 6 1 Q 1 / 0 0 - 9 0 / 0 0