

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6554752号
(P6554752)

(45) 発行日 令和1年8月7日 (2019. 8. 7)

(24) 登録日 令和1年7月19日 (2019. 7. 19)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	8/02	(2006. 01)	A 6 1 K	8/02
A 6 1 K	8/64	(2006. 01)	A 6 1 K	8/64
A 6 1 K	8/891	(2006. 01)	A 6 1 K	8/891
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

請求項の数 7 (全 20 頁)

(21) 出願番号 特願2017-535474 (P2017-535474)
 (86) (22) 出願日 平成29年6月21日 (2017. 6. 21)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2017/022824
 (87) 国際公開番号 W02017/221973
 (87) 国際公開日 平成29年12月28日 (2017. 12. 28)
 審査請求日 平成29年6月30日 (2017. 6. 30)
 審判番号 不服2018-3743 (P2018-3743/J1)
 審判請求日 平成30年3月15日 (2018. 3. 15)
 (31) 優先権主張番号 特願2016-125685 (P2016-125685)
 (32) 優先日 平成28年6月24日 (2016. 6. 24)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000113470
 ポーラ化成工業株式会社
 静岡県袋井市愛野 1 2 3 4 番地
 (74) 代理人 100126505
 弁理士 佐貫 伸一
 (74) 代理人 100100549
 弁理士 川口 嘉之
 (74) 代理人 100131392
 弁理士 丹羽 武司
 (74) 代理人 100151596
 弁理士 下田 俊明
 (74) 代理人 100168996
 弁理士 諫山 雅美

早期審査対象出願

最終頁に続く

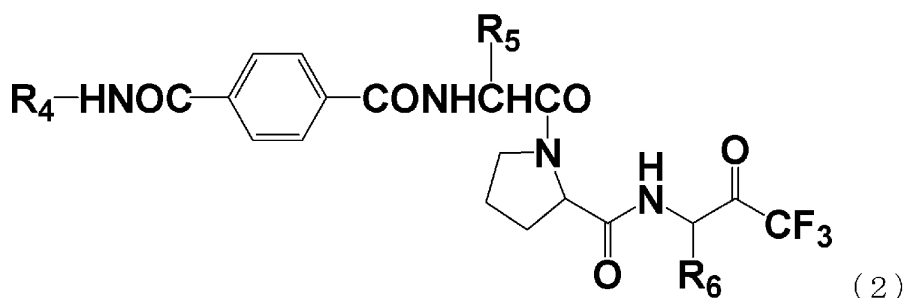
(54) 【発明の名称】 シワ改善用の皮膚外用剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1) 下記一般式 (2) に表される化合物、その異性体及び / 又はそれらの薬理学的に許容される塩と、 2) 部分架橋型メチルポリシロキサンと、 3) メチルポリシロキサンとを含有することを特徴とする、オイルゲル剤形の皮膚外用剤。

【化 1】



[式中、 R_4 は、カルボキシル基により置換された炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分岐のアルキル基を表し、 R_5 及び R_6 は、それぞれ独立に、炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分岐のアルキル基を表す。]

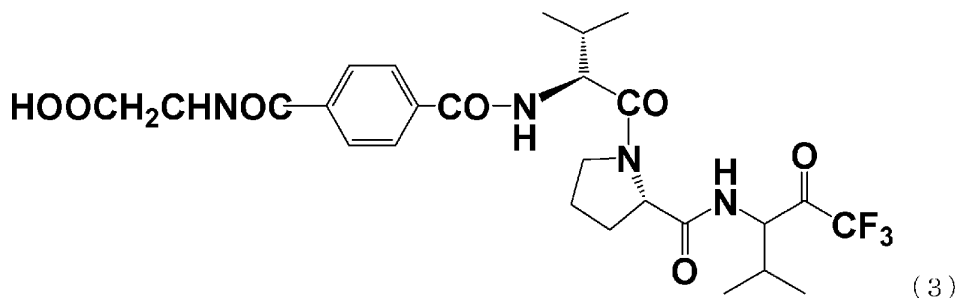
【請求項 2】

前記部分架橋型メチルポリシロキサンが、皮膚外用剤全量に対し 5 ~ 25 質量% 含有されることを特徴とする、請求項 1 に記載のオイルゲル剤形の皮膚外用剤。

【請求項 3】

前記一般式(2)に表される化合物が、下記式(3)に表される3(RS)-[[4-(カルボキシメチルアミノカルボニル)フェニルカルボニル]-L-バリル-L-プロリル]アミノ-1,1,1-トリフルオロ-4-メチル-2-オキソペンタンであることを特徴とする、請求項1または2に記載のオイルゲル剤形の皮膚外用剤。

【化3】



10

【請求項 4】

更に、球状粉体を含有することを特徴とする、請求項1～3の何れか1項に記載のオイルゲル剤形の皮膚外用剤。

【請求項 5】

前記球状粉体が、有機球状粉体であることを特徴とする、請求項4に記載のオイルゲル剤形の皮膚外用剤。

20

【請求項 6】

前記球状粉体が、ポリメチルメタクリレートであることを特徴とする、請求項4または5に記載のオイルゲル剤形の皮膚外用剤。

【請求項 7】

前記球状粉体が、皮膚外用剤全量に対し12～50質量%含有されることを特徴とする、請求項4～6の何れか1項に記載のオイルゲル剤形の皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

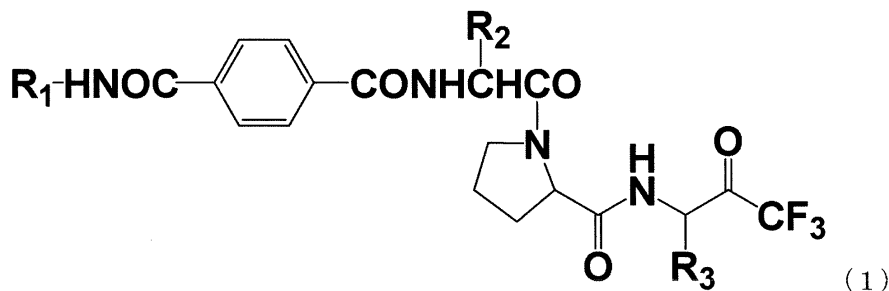
【0001】

本発明は、化粧品(医薬部外品を含む)に好適な皮膚外用剤に関し、更に詳しくは、1)下記一般式(1)に表される化合物、その異性体及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩と、2)部分架橋型メチルポリシロキサンを含有することを特徴とするオイルゲル剤形の皮膚外用剤に関する。

30

【0002】

【化1】



40

[式中、 R_1 は、カルボキシ基により置換された炭素数1～4の直鎖若しくは分岐のアルキル基、又は炭素数1～4のアルキル鎖を有するカルボン酸エステル基により置換された炭素数1～4の直鎖若しくは分岐のアルキル基を表し、 R_2 及び R_3 は、それぞれ独立に、炭素数1～4の直鎖又は分岐のアルキル基を表す。]

【背景技術】

【0003】

50

加齢による皮膚老化現象の代表的な症状として、シワ形成が挙げられる。シワは、保湿により改善可能な皮膚表面にできる浅いシワと、紫外線暴露や物理的刺激の蓄積により生じる深いシワに大きく分類され、後者の深いシワ形成の予防又は改善は非常に難しい。また、現在に至るまでに様々なシワ改善剤の開発が進められている（例えば、非特許文献 1 を参照）。この様なシワ改善剤としては、レチノイン酸を有効成分とするものが有名である。レチノイン酸は、米国においてシワ、にきび用の治療医薬品として認可されているが、皮膚刺激をはじめとする安全性面に課題があるため、日本においては、認可されていない。また、その他のシワ改善剤としては、コラーゲン産生促進剤（例えば、特許文献 1 を参照）、ヒアルロン酸産生促進剤（例えば、特許文献 2 を参照）等が報告されている。しかしながら、前記のシワ改善剤は、何れも十分な効果が得られているとは言い難く、有効な手段が確立されるには至っていない。また、この様な原因のひとつとして、シワ改善剤及び皮膚外用剤の安定性、更には、皮膚透過性又は貯留性等に課題を有するシワ改善剤が存在することが挙げられる。

10

【 0 0 0 4 】

前記のシワ改善剤とは異なる作用機序を有するシワ改善剤に、エラスターゼ阻害剤がある。皮膚組織内に存在する構造タンパク質のひとつであるエラスチンは、架橋構造を構築し組織の弾性を維持している。紫外線暴露等の皮膚刺激は、エラスチン分解酵素のエラスターゼを過剰発現・活性化することによりエラスチンを変性・崩壊させ、皮膚のハリ及び弾性の低下を引き起こし、シワ形成を促進することが知られている。エラスターゼ阻害剤は、前述のエラスチン分解酵素を阻害することによりシワ形成に対する予防又は改善効果を発揮する。一方、エラスチン分解酵素及び基質の構造解析、構造活性相関研究が進められているが、有機低分子による高い酵素阻害活性及び選択性を実現することは難しく、高い酵素阻害作用を有する成分にはペプチド及びその誘導体（例えば、特許文献 3 を参照）が数多く存在する。この様なペプチド誘導体のエラスターゼ阻害剤として、WS7622A モノ若しくはジ硫酸エステルをはじめとするペプチド誘導体が知られ（例えば、特許文献 4 を参照）、かかる薬理作用による虚血性疾患への応用が図られている。また、前記一般式（1）に表される化合物は、WS7622A と同様に白血球エラスターゼ阻害作用が存することが知られ、皮膚の老化予防又は治療作用（例えば、特許文献 5 を参照）が報告されている。しかしながら、前記のペプチド及びその誘導体は、分子サイズも比較的大きく、アミド結合を複数有する等の真皮への到達性に対し望ましくない化学構造上の特性を有するため、有効量がシワ形成部位に到達しないことが懸念される。実際、ペプチド及びその誘導体を経皮的に投与する場合には、有効成分及び皮膚外用剤の安定性、更には、皮膚透過性又は貯留性等に課題が存することが多く、期待される効果が得られないことも少なくない。

20

30

【 0 0 0 5 】

一般的に、化粧品等の皮膚外用剤にシワ改善剤を含有させる場合、選択される剤形としては、ローション剤形、エッセンス剤形、クリーム剤形等の水性の剤形が選択される。前述のエラスターゼ阻害剤、特に、高いエラスターゼ阻害活性が期待されるペプチド及びその誘導体は、比較的分子量が大きく、且つ、親油性部分にわずかに親水性部分を含む化学構造を有するため、水系剤形を選択しシワ改善剤を含有させた場合、シワ改善剤が皮膚表面から真皮へ移行され難く、汗などにより短時間で皮膚より脱落してしまう傾向が高い。このため、生体利用性は極めて低くなり、期待するシワ形成に対する予防又は改善作用が発揮されない場合が少なくなかった。一方、ワックスなどにより液体油脂を固めた通常のオイルゲル製剤では、前述の汗などによるシワ改善剤の脱落が抑制できたり、水に対し不安定なシワ改善剤の変質を抑制できるなどの利点が存する反面、真皮への移行、浸透があまり良好とは言えない場合が少なくない。また、オイルゲル製剤には、べたつくなどの使用性の問題も存する。このため、オイルゲル製剤の化粧品としての使用性を向上させるために、シリコーンオイルを配合したオイルゲル剤形の皮膚外用剤が報告されている（例えば、特許文献 6、特許文献 7 を参照）。さらに、オイルゲル剤形において、シリコーンオイルを配合した化粧品では、経時的な香りの性質の変化が生じにくいことが知られている

40

50

(例えば、特許文献 8 を参照)。

また、小じわなどの皮膚全体にわたる容貌を増進するために、架橋したシリコンエラストマー(部分架橋型メチルポリシロキサン)を化粧組成物に含有させ、該組成物を皮膚に塗布した場合になめらかな薄膜を形成させて小じわ及びしわを平らにさせたり、球形粒子をも含有させて小じわ及びしわに光学散乱を生じさせる光学ディフューザーとしての機能を付与して皮膚の表面検眼を変化させる技術が知られている(例えば、特許文献 9 を参照)。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献 1】特開 2002-255847 号公報

【特許文献 2】特開 2004-123637 号公報

【特許文献 3】国際公開第 2001/40263 号

【特許文献 4】国際公開第 1998/27998 号

【特許文献 5】国際公開第 1999/43352 号

【特許文献 6】特許第 3242874 号公報

【特許文献 7】特許第 3492483 号公報

【特許文献 8】特開 2003-300851 号公報

【特許文献 9】特開 2001-294510 号公報

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献 1】老化防止・美白・保湿化粧品の開発技術、CMC 出版、鈴木正人 監修、第 2 章 老化防止抗シワ)機能性化粧品

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

上記のように、化粧料の剤形としてオイルゲル剤形を採用すること自体は既に知られた技術であるが、皮膚適用を目的として、有効成分を含有させたオイルゲル剤形の皮膚外用剤が、当該有効成分の経皮吸収性にどのような影響を与えるかは、明らかではなかった。このことから、前記一般式(1)に表される化合物をこの様なオイルゲル製剤に含有させる試みはなされていなかった。

本発明は、この様な状況下において為されたものであり、前記一般式(1)に表される化合物、その異性体及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩の皮膚貯留性を向上させる方法を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0009】

この様な状況に鑑みて、本発明者等は、前記一般式(1)に表される化合物、その異性体及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩の皮膚貯留性を向上させる方法を求め、鋭意努力を重ねた結果、前記一般式(1)に表される化合物、その異性体及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩を、構造基体として架橋型メチルポリシロキサンを含有するオイルゲル剤形の皮膚外用剤に含有させることにより、皮膚外用剤における当該化合物の存在し易さと皮膚への移行バランスを改善することにより、皮膚貯留性を向上させることを見出した。

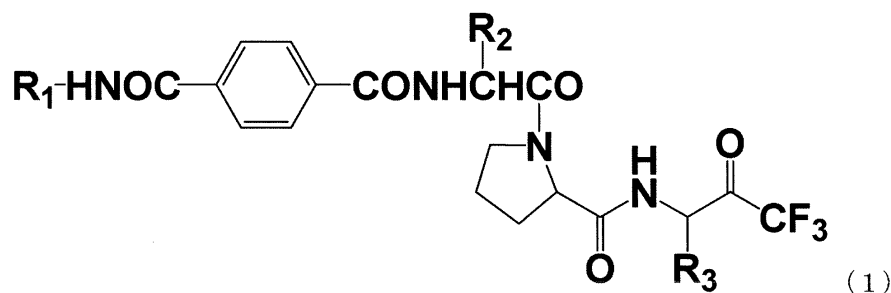
更に、球状粉体を加えたオイルゲル剤形の皮膚外用剤は、皮膚外用剤の粘度が低下し流動性が増すことで、使用感が改善されると共に皮膚外用剤の皮膚への広がり容易にし、経皮吸収性の向上につながることを見出した。この知見を基に、本発明者らは、オイルゲル剤形の皮膚外用剤が、皮膚外用剤の前記一般式(1)に表される化合物等の皮膚貯留性を向上させることを見出し、本発明を完成させるに至った。即ち、本発明は以下に示す通りである。

【0010】

< 1 > 1) 下記一般式 (1) に表される化合物、その異性体及び / 又はそれらの薬理的に許容される塩と、2) 部分架橋型メチルポリシロキサンを含有することを特徴とする、オイルゲル剤形の皮膚外用剤。

【 0 0 1 1 】

【 化 2 】



10

[式中、 R_1 は、カルボキシル基により置換された炭素数 1 ~ 4 の直鎖若しくは分岐のアルキル基、又は炭素数 1 ~ 4 のアルキル鎖を有するカルボン酸エステル基により置換された炭素数 1 ~ 4 の直鎖若しくは分岐のアルキル基を表し、 R_2 及び R_3 は、それぞれ独立に、炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分岐のアルキル基を表す。]

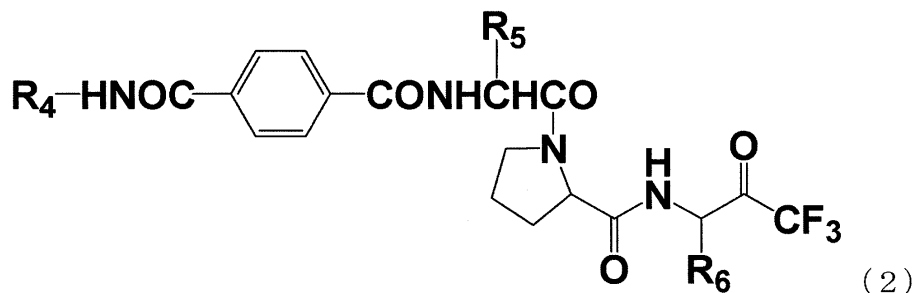
【 0 0 1 2 】

< 2 > 前記一般式 (1) に表される化合物が、下記一般式 (2) に表される化合物であることを特徴とする、< 1 > に記載のオイルゲル剤形の皮膚外用剤。

20

【 0 0 1 3 】

【 化 3 】



30

[式中、 R_4 は、カルボキシル基により置換された炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分岐のアルキル基を表し、 R_5 及び R_6 は、それぞれ独立に、炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分岐のアルキル基を表す。]

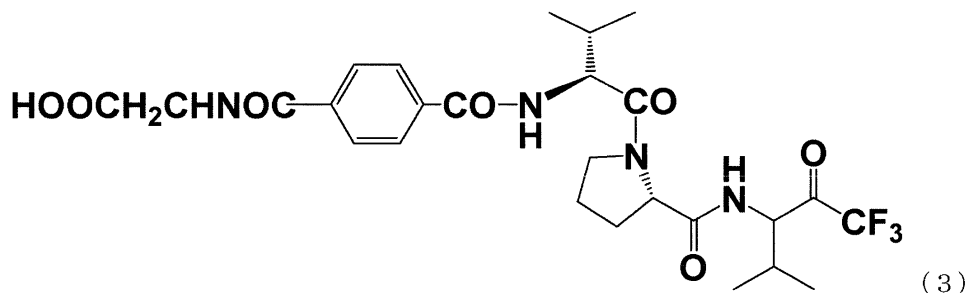
【 0 0 1 4 】

< 3 > 前記一般式 (2) に表される化合物が、下記式 (3) に表される 3 (R S) - [[4 - (カルボキシメチルアミノカルボニル) フェニルカルボニル] - L - バリル - L - プロリル] アミノ - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 4 - メチル - 2 - オキソペンタンであることを特徴とする、< 2 > に記載のオイルゲル剤形の皮膚外用剤。

40

【 0 0 1 5 】

【化 4】



10

【0016】

< 4 > 更に、球状粉体を含有することを特徴とする、< 1 > ~ < 3 > の何れかに記載のオイルゲル剤形の皮膚外用剤。

< 5 > 前記球状粉体が、有機球状粉体であることを特徴とする、< 4 > に記載のオイルゲル剤形の皮膚外用剤。

< 6 > 前記球状粉体が、ポリメチルメタクリレートであることを特徴とする、< 4 > または< 5 > に記載のオイルゲル剤形の皮膚外用剤。

< 7 > 前記球状粉体が、皮膚外用剤全量に対し 12 ~ 50 質量% 含有されることを特徴とする、< 4 > ~ < 6 > の何れかに記載のオイルゲル剤形の皮膚外用剤。

20

【発明の効果】

【0017】

本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤を用いれば、前記一般式(1)に表される化合物、その異性体及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩を真皮に到達せしめ、当該化合物の皮膚貯留性を向上させることにより、シワ形成に対する予防又は改善等の美容上の問題を解決することができる。

【発明を実施するための形態】

【0018】

< 本発明の前記一般式(1)に表される化合物、その異性体及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩 >

30

本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤は、1) 前記一般式(1)に表される化合物、その異性体及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩と、2) 部分架橋型メチルポリシロキサンを含有することを特徴とする。また、本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤は、前記一般式(1)に表される化合物、その異性体及び/又はその薬理学的に許容される塩の皮膚貯留性を向上させ、優れたシワ形成に対する予防又は改善効果を発揮する。本発明の前記一般式(1)に表される化合物、その異性体及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩は、例えば、特開平04-297446号公報に記載の方法により製造することができる。本発明の前記一般式(1)に表される化合物は、ヒト白血球エラスターゼ阻害活性を有し、脳梗塞をはじめとする脳虚血性疾患に対する治療効果が期待できる。また、例えば、WO1999/43352号公報に記載の通り、皮膚老化の予防又は治療効果を有する。本発明の前記一般式(1)に表される化合物は、真皮乳頭部の弾性線維の新生、表皮直下の真皮部位での微細な膠原線維の新生、表皮厚の増加等の作用を有し、かかる作用によりシワ形成に対する予防又は改善効果を発揮する。また、本発明の前記一般式(1)に表される化合物は、その分子構造中に複数の不斉炭素原子を有する光学活性化合物であるため、その異性体としては、エナンチオマー、ジアステレオマーが存在する。さらに、本発明の前記一般式(1)に表される化合物としては、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、更には、前記異性体が任意の比率で混合した化合物が存在する。

40

【0019】

本発明の前記一般式(1)に表される化合物について述べれば、式中、 R_1 は、カルボキシル基により置換された炭素数 1 ~ 4 の直鎖若しくは分岐のアルキル基又は炭素数 1 ~

50

4 のアルキル鎖を有するカルボン酸エステル基により置換された炭素数 1 ~ 4 の直鎖若しくは分岐のアルキル基を表し、 R_2 及び R_3 は、それぞれ独立に、炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分岐のアルキル基を表す。

前記 R_1 に関し好ましいものを具体的に例示すれば、カルボキシメチル基、カルボキシエチル基、カルボキシプロピル基、カルボキシブチル基、メトキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、メトキシカルボニルプロピル基、メトキシカルボニルブチル基、エトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルプロピル基、エトキシカルボニルブチル基、プロピルオキシカルボニルメチル基、プロピルオキシカルボニルエチル基、プロピルオキシカルボニルプロピル基、プロピルオキシカルボニルブチル基、ブチルオキシカルボニルメチル基、ブチルオキシカルボニルエチル基、ブチルオキシカルボニルプロピル基、ブチルオキシカルボニルブチル基等が好適に例示出来、より好ましくは、カルボキシメチル基が例示できる。

前記 R_2 及び R_3 は、それぞれ独立に、好ましいものを具体的に挙げれば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基等が好適に例示出来、より好ましくは、イソプロピル基が好適に例示できる。

前記一般式 (1) に表される化合物、その異性体及び / 又はその薬理学的に許容される塩の内、好ましいものとしては、前記一般式 (2) に表される化合物、その異性体及び / 又はそれらの薬理学的に許容される塩が好適に例示出来、より好ましい化合物としては、3 - [[4 - (カルボキシメチルアミノカルボニル) フェニルカルボニル] - バリル - プロリル]アミノ - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 4 - メチル - 2 - オキソペンタン、その異性体及び / 又はその薬理学的に許容される塩が、さらに好ましいものとしては、3 (RS) - [[4 - (カルボキシメチルアミノカルボニル) フェニルカルボニル] - L - バリル - L - プロリル]アミノ - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 4 - メチル - 2 - オキソペンタン又はそのナトリウム塩 (以下、このナトリウム塩を KSK32 と略す場合がある) 好適に例示できる。

本発明の前記一般式 (1) に表される化合物、その異性体及び / 又はそれらの薬理学的に許容される塩は、部分架橋型メチルポリシロキサンと共にオイルゲル剤形の皮膚外用剤に含有させることにより、皮膚貯留性が高まり、シワ形成に対する予防又は改善効果を向上させる。

【0020】

本発明の前記一般式 (2) に表される化合物に付いて述べれば、式中、 R_4 は、カルボキシル基により置換された炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分岐のアルキル基を表し、 R_5 及び R_6 は、それぞれ独立に、炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分岐のアルキル基を表す。前記 R_4 は、カルボキシル基により置換された炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分岐のアルキル基を表し、前記 R_4 に関し好ましいものを具体的に挙げれば、カルボキシメチル基、1 - カルボキシエチル基、2 - カルボキシエチル基、1 - カルボキシプロピル基、2 - カルボキシプロピル基、3 - カルボキシプロピル基、1 - カルボキシブチル基、2 - カルボキシブチル基、3 - カルボキシブチル基、4 - カルボキシブチル基等が好適に例示出来、さらに好ましいものとしては、カルボキシメチル基が好適に例示できる。

前記 R_5 及び R_6 は、それぞれ独立に、炭素数 1 ~ 4 の直鎖又は分岐のアルキル基を表し、前記 R_5 及び R_6 に関し好ましいものを具体的に挙げれば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基等が好適に例示出来、さらに好ましいものとしては、イソプロピル基が好適に例示できる。さらに、前記一般式 (2) に表される化合物に関し好ましい化合物を具体的に挙げれば、N - [4 - [[(カルボキシメチル) アミノ]カルボニル]ベンゾイル] - L - アラニル - N - [3, 3, 3 - トリフルオロ - 1 - (1 - メチル) - 2 - オキソプロピル] - L - プロリンアミド、N - [4 - [[(カルボキシエチル) アミノ]カルボニル]ベンゾイル] - L - アラニル - N - [3, 3, 3 - トリフルオロ - 1 - (1 - メチル) - 2 - オキソプロピル] - L - プロリンアミド、N - [4 - [[(カルボキシプロピル) アミノ]カルボニル]ベンゾ

10

20

30

40

50

イル] - L - アラニル - N - [3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - (1 - メチル) - 2 - オキ
 ソプロピル] - L - プロリンアミド、N - [4 - [[(カルボキシブチル) アミノ] カルボニル
] ベンゾイル] - L - アラニル - N - [3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - (1 - メチル) - 2
 - オキソプロピル] - L - プロリンアミド、N - [4 - [[(カルボキシメチル) アミノ] カル
 ボニル] ベンゾイル] - L - アラニル - N - [3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - (1 - エチル)
) - 2 - オキソプロピル] - L - プロリンアミド、N - [4 - [[(カルボキシエチル) アミ
 ノ] カルボニル] ベンゾイル] - L - アラニル - N - [3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - (1
 - エチル) - 2 - オキソプロピル] - L - プロリンアミド、N - [4 - [[(カルボキシプロ
 ピル) アミノ] カルボニル] ベンゾイル] - L - アラニル - N - [3 , 3 , 3 - トリフルオロ
 - 1 - (1 - エチル) - 2 - オキソプロピル] - L - プロリンアミド、N - [4 - [[(カル
 ボキシブチル) アミノ] カルボニル] ベンゾイル] - L - アラニル - N - [3 , 3 , 3 - トリ
 フルオロ - 1 - (1 - エチル) - 2 - オキソプロピル] - L - プロリンアミド、N - [4 - [[
 (カルボキシメチル) アミノ] カルボニル] ベンゾイル] - L - アラニル - N - [3 , 3 , 3
 - トリフルオロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 2 - オキソプロピル] - L - プロリンアミ
 ド、N - [4 - [[(カルボキシエチル) アミノ] カルボニル] ベンゾイル] - L - アラニル - N
 - [3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 2 - オキソプロピル] - L -
 プロリンアミド、N - [4 - [[(カルボキシプロピル) アミノ] カルボニル] ベンゾイル] -
 L - アラニル - N - [3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 2 - オキソ
 プロピル] - L - プロリンアミド、N - [4 - [[(カルボキシブチル) アミノ] カルボニル]
 ベンゾイル] - L - アラニル - N - [3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - (1 - メチルエチル)
) - 2 - オキソプロピル] - L - プロリンアミド、N - [4 - [[(カルボキシメチル) アミ
 ノ] カルボニル] ベンゾイル] - L - バリル - N - [3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - (1 -
 メチル) - 2 - オキソプロピル] - L - プロリンアミド、N - [4 - [[(カルボキシエチル)
) アミノ] カルボニル] ベンゾイル] - L - バリル - N - [3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 -
 (1 - メチル) - 2 - オキソプロピル] - L - プロリンアミド、N - [4 - [[(カルボキシ
 プロピル) アミノ] カルボニル] ベンゾイル] - L - バリル - N - [3 , 3 , 3 - トリフルオ
 ロ - 1 - (1 - メチル) - 2 - オキソプロピル] - L - プロリンアミド、N - [4 - [[(カ
 ルボキシブチル) アミノ] カルボニル] ベンゾイル] - L - バリル - N - [3 , 3 , 3 - トリ
 フルオロ - 1 - (1 - メチル) - 2 - オキソプロピル] - L - プロリンアミド、N - [4 - [[
 (カルボキシメチル) アミノ] カルボニル] ベンゾイル] - L - バリル - N - [3 , 3 , 3 -
 トリフルオロ - 1 - (1 - エチル) - 2 - オキソプロピル] - L - プロリンアミド、N - [4 -
 [[(カルボキシエチル) アミノ] カルボニル] ベンゾイル] - L - バリル - N - [3 , 3
 , 3 - トリフルオロ - 1 - (1 - エチル) - 2 - オキソプロピル] - L - プロリンアミド
 、N - [4 - [[(カルボキシプロピル) アミノ] カルボニル] ベンゾイル] - L - バリル - N -
 [3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - (1 - エチル) - 2 - オキソプロピル] - L - プロリン
 アミド、N - [4 - [[(カルボキシブチル) アミノ] カルボニル] ベンゾイル] - L - バリル
 - N - [3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - (1 - エチル) - 2 - オキソプロピル] - L - プ
 ロリンアミド、N - [4 - [[(カルボキシメチル) アミノ] カルボニル] ベンゾイル] - L -
 バリル - N - [3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 2 - オキソプロピ
 ル] - L - プロリンアミド (3 (RS) - N - [4 - [[(カルボキシメチル) アミノ] カルボニ
 ル] ベンゾイル] - L - バリル - N - [3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - (1 - メチルエチル)
) - 2 - オキソプロピル] - L - プロリンアミド)、N - [4 - [[(カルボキシエチル) ア
 ミノ] カルボニル] ベンゾイル] - L - バリル - N - [3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 1 - (1
 - メチルエチル) - 2 - オキソプロピル] - L - プロリンアミド、N - [4 - [[(カルボキ
 シプロピル) アミノ] カルボニル] ベンゾイル] - L - バリル - N - [3 , 3 , 3 - トリフル
 オロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 2 - オキソプロピル] - L - プロリンアミド、N - [4
 - [[(カルボキシブチル) アミノ] カルボニル] ベンゾイル] - L - バリル - N - [3 , 3 ,
 3 - トリフルオロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 2 - オキソプロピル] - L - プロリンア
 ミド、その異性体及び / 又はそれらの薬理学的に許容される塩が好適に例示出来、さらに
 好ましいものとしては、一般式 (3) に表される、N - [4 - [[(カルボキシメチル) アミ

10

20

30

40

50

ノ]カルボニル]ベンゾイル]-L-バリル-N-[(RS)-3,3,3-トリフルオロ-1-(1-メチルエチル)-2-オキソプロピル]-L-プロリンアミド、その異性体及び/又はその薬理学的に許容される塩が好適に例示できる。尚、一般式(3)で表される化合物は、前記のように3(RS)-[[4-(カルボキシメチルアミノカルボニル)フェニルカルボニル]-L-バリル-L-プロリル]アミノ-1,1,1-トリフルオロ-4-メチル-2-オキソペンタンとも表記される。

尚、N-[4-[(カルボキシメチル)アミノ]カルボニル]ベンゾイル]-L-バリル-N-[(RS)-3,3,3-トリフルオロ-1-(1-メチルエチル)-2-オキソプロピル]-L-プロリンアミドのナトリウム塩を、以下KSK32と略す場合がある。なお、上述のKSK32とは、命名が異なるだけの同一化合物である。

10

【0021】

本発明の前記一般式(1)に表される化合物、その異性体及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩は、部分架橋型メチルポリシロキサンと共にオイルゲル剤形の皮膚外用剤に含有させることにより、皮膚貯留性が高まり、シワ形成を抑制し、シワの新規形成と消失のバランスを消失側に傾斜させ、シワ形成に対する予防又は改善効果を向上させる。

【0022】

また、本発明の前記一般式(1)に表される化合物は、そのままオイルゲル剤形の皮膚外用剤に含有させることもできるが、薬理学的に許容される酸又は塩基と共に処理し塩の形に変換し、塩として使用することも可能である。例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩などの無機酸塩；マレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩などの有機酸塩；ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；トリエチルアミン塩、トリエタノールアミン塩、アンモニウム塩、モノエタノールアミン塩、ピペリジン塩等の有機アミン塩、リジン塩、アルギン酸塩等の塩基性アミノ酸塩；などが挙げられる。本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤には、前記一般式(1)に表される化合物、その異性体及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩より1種又は2種以上を選択し含有させることができる。

20

【0023】

本発明の前記一般式(1)に表される化合物、その異性体及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩をオイルゲル剤形の皮膚外用剤に含有させ前述の効果を発揮させるためには、皮膚外用剤全量に対し0.01質量%~10質量%含有させることが好ましく、0.1質量%~5質量%含有させることがより好ましい。これは、オイルゲル剤形の皮膚外用剤に含有させる前記一般式(1)に表される化合物、その異性体及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩の量が、少なすぎると前記効果が低下する傾向があり、多すぎても前記効果が頭打ちになる傾向があるためである。

30

【0024】

<本発明の部分架橋型メチルポリシロキサン>

本発明の皮膚外用剤は、1)前記一般式(1)に表される化合物、その異性体及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩と、2)部分架橋型メチルポリシロキサンを含有することを特徴とするオイルゲル剤形の皮膚外用剤である。部分架橋型オルガノポリシロキサン重合体に分類される部分架橋型メチルポリシロキサンは、シロキサン結合により形成される直鎖状ポリマーが部分的に架橋した構造を有するシリコーンオイルである。なお、本発明でいう「部分架橋型」とは、架橋の度合いを示す架橋率が20~30%程度になるように架橋させることで製造されたものをいう。

40

また、本発明で用いる部分架橋型メチルポリシロキサンは、25における稠度が100~500であるものをを用いることが安定性・使用感の観点から好ましい。

なお、部分架橋型メチルポリシロキサンの25における稠度は、JIS K2220に準じて測定することができる。

【0025】

上記のような部分架橋型メチルポリシロキサンは、化粧料の汎用原料として市販されて

50

いるものがある。本発明の部分架橋型メチルポリシロキサンは、この様な市販品を購入して使用することができる。

市販品としては、部分架橋型メチルポリシロキサンに加え、デカメチルシクロペンタシロキサン、メチルポリシロキサン、オクタメチルシクロテトラシロキサン、メチルフェニルポリシロキサンなどの他のシリコンオイルが含まれているものも使用することができるし、部分架橋型メチルポリシロキサンのみを含むものを用いることもできる。

【 0 0 2 6 】

市販の部分架橋型メチルポリシロキサンの内、好ましいものとしては、信越化学工業株式会社製の K S G - 1 5 (部分架橋型メチルポリシロキサン約 5 質量部及びデカメチルシクロペンタシロキサン約 9 5 質量部の混合物)、K S G - 1 6 (部分架橋型メチルポリシロキサン約 2 0 ~ 3 0 質量部及びメチルポリシロキサン約 7 0 ~ 8 0 質量部の混合物)、K S G - 1 7 (部分架橋型メチルポリシロキサン約 5 質量部及びオクタメチルシクロテトラシロキサン約 9 5 質量部の混合物)、K S G - 1 8 (部分架橋型メチルポリシロキサン約 1 0 ~ 2 0 質量部及びメチルフェニルポリシロキサン約 8 0 ~ 9 0 質量部の混合物)等が挙げられ、特に、K S G - 1 6 が好ましい。

【 0 0 2 7 】

本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤には、前記の部分架橋型メチルポリシロキサンを含む市販品の 1 種又は 2 種以上を選択し含有させることもできるし、部分架橋型メチルポリシロキサンを単独で含む市販品に、他のシリコンオイルを含有させることもできる。かかる部分架橋型メチルポリシロキサンは、本発明の皮膚外用剤においてはゲル形成剤として働き、皮膚外用剤のオイルゲル構造を維持する作用を付与する。この様な作用を発現するためには、オイルゲル剤形の皮膚外用剤全量に対して、かかる部分架橋型メチルポリシロキサンの含有量を 5 ~ 2 5 質量%にすることが好ましく、より好ましくは 1 0 ~ 2 0 質量%である。これは少なすぎると構造を維持することが難しい傾向が存し、多すぎると製剤化の自由度が損なわれる傾向があるためである。

【 0 0 2 8 】

< 本発明の皮膚外用剤 >

本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤は、1) 前記一般式 (1) に表される化合物、その異性体及び / 又はそれらの薬理的に許容される塩と、2) 部分架橋型メチルポリシロキサンを含有することを特徴とする。本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤は、前記一般式 (1) に表される化合物の製剤中からの放出促進、皮膚貯留性の向上等により、真皮における有効成分の濃度を上昇させ、抗老化、シワ形成に対する予防又は改善作用を効果的に向上させる。

【 0 0 2 9 】

本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤は、前述の部分架橋型メチルポリシロキサンを用いることでオイルゲル剤形を形成させるが、架橋型メチルポリシロキサンに加え、前述のシリコンオイルとは別の成分をさらに含有させてもよい。前述の市販品に含まれるシリコンオイルは、オイルゲル剤形の中でゲル化される油性成分として機能し、このような油性成分としては、特に、1 気圧における沸点が 2 0 0 以下である揮発性シリコンオイルが好適に例示できる。このような揮発性シリコンオイルとしては、2 5 において 1 m P a ・ s 以下のメチルポリシロキサンや前述のデカメチルシクロペンタシロキサン、メチルポリシロキサン、オクタメチルシクロテトラシロキサン等が好適に例示できる。

前記揮発性シリコンオイルは、オイルゲル剤形の皮膚外用剤全量に対し 3 0 ~ 6 0 質量%含有されることが好ましい。本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤は、前記油性成分を部分架橋型メチルポリシロキサンによりゲル化し、オイルゲル剤形化することにより、前記一般式 (1) に表される化合物の皮膚貯留性を向上させることができる。また、前記一般式 (1) に表される化合物の皮膚貯留性の向上により、シワ形成に対する予防又は改善効果が高まる。

【 0 0 3 0 】

本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤は、例えば、皮膚外用剤の伸びをよくするなどの

脂溶性を高める球状粉体を含有することが好ましい。なお、本発明における「球状」とは、真球形状の他、表面に凹凸部分を含む略球状の形状も含む。

このような球状粉体の平均粒子径は、 $5 \sim 20 \mu\text{m}$ であることが好ましい。 $5 \mu\text{m}$ 未満であると、塗布時にきしみ感を強く感じさせ、一方、 $20 \mu\text{m}$ を超えると、球状粉体による凹凸感を強く感じさせることがあるからである。

また、本明細書において、球状粉体の粒子径の測定には、マイクロトラック法（レーザー回折・散乱法）を用い、例えば、日機装株式会社製のマイクロトラックMT3000IIシリーズを用いて測定することができる。

【0031】

本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤に含有させる球状粉体としては、球状シリカ、球状炭酸カルシウム、球状炭酸マグネシウム、球状ケイ酸カルシウムや球状ケイ酸マグネシウム等の球状ケイ酸塩等の球状無機粉体や、ポリアミドパウダー、ポリメチルメタクリレート、ポリエステルパウダー等の有機球状粉体が好適に例示でき、これらの中でも、有機球状粉体を用いることがより好ましく、ポリメチルメタクリレートを用いることが特に好ましい。

これは有機球状粉体には、前記の使用性の向上作用以外に、前記一般式（1）に表される化合物、その異性体及び／又はそれらの薬理学的に許容される塩の皮膚貯留性を著しく高める作用を有するためである。

本発明の有機球状粉体のポリメチルメタクリレートは、市販のものを使用することができ、市販のものとしては、松本油脂製薬株式会社より販売されているマイクロスフェアM330が好適に例示できる。さらに、前述の作用を奏するためには、前記の球状粉体は、オイルゲル剤形の皮膚外用剤全量に対し、総量で、 $12 \sim 50$ 質量％含有することが好ましく、 $15 \sim 45$ 質量％含有することがより好ましく、 $20 \sim 30$ 質量％含有することが特に好ましい。これは少なすぎると前記効果が低下する傾向があり、多すぎると処方自由度を損なう場合が存するためである。また、本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤には、前記の球状粉体の1種又は2種以上を選択して含有させることができる。

【0032】

本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤においては、かかる成分以外に、通常皮膚外用剤で使用される任意成分を含有することができる。この様な任意成分としては、例えば、マカデミアナッツ油、アボカド油、トウモロコシ油、オリーブ油、ナタネ油、ゴマ油、ヒマシ油、サフラワー油、綿実油、ホホバ油、ヤシ油、パーム油、液状ラノリン、硬化ヤシ油、硬化油、モクロウ、硬化ヒマシ油、ミツロウ、キャンデリラロウ、カルナウバロウ、イボタロウ、ラノリン、還元ラノリン、硬質ラノリン、ホホバロウ等のオイル、ワックス類；流動パラフィン、スクワラン、プリスタン、オゾケライト、パラフィン、セレシン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス等の炭化水素類；オレイン酸、イソステアリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ベヘン酸、ウンデシレン酸等の高級脂肪酸類；セチルアルコール、ステアリルアルコール、イソステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、オクチルドデカノール、ミリスチルアルコール、セトステアリルアルコール等の高級アルコール等；イソオクタン酸セチル、ミリスチン酸イソプロピル、イソステアリン酸ヘキシルデシル、アジピン酸ジイソプロピル、セバチン酸ジ-2-エチルヘキシル、乳酸セチル、リンゴ酸ジイソステアリル、ジ-2-エチルヘキサン酸エチレングリコール、ジカプリン酸ネオペンチルグリコール、ジ-2-ヘプチルウンデカン酸グリセリン、トリ-2-エチルヘキサン酸グリセリン、トリ-2-エチルヘキサン酸トリメチロールプロパン、トリイソステアリン酸トリメチロールプロパン、テトラ-2-エチルヘキサン酸ペンタンエリトリット等の合成エステル油類；アミノ変性ポリシロキサン、ポリエーテル変性ポリシロキサン、アルキル変性ポリシロキサン、フッ素変性ポリシロキサン等の変性ポリシロキサン等の前記のシリコーンに分類されないシリコーン油等の油剤類；ラウリン酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム等の脂肪酸セッケン、ラウリル硫酸カリウム、アルキル硫酸トリエタノールアミンエーテル等のアニオン界面活性剤類；塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化ベンザルコニウム、ラウリルアミンオキサイド

等のカチオン界面活性剤類；2 - ココイル - 2 - イミダゾリニウムヒドロキサイド - 1 - カルボキシエチロキシ2ナトリウム塩等のイミダゾリン系両性界面活性剤、アルキルベタイン、アミドベタイン、スルホベタイン等のベタイン系界面活性剤、アシルメチルタウリン等の両性界面活性剤類；ソルビタンモノステアレート、セスキオレイン酸ソルビタン等のソルビタン脂肪酸エステル類、モノステアリン酸グリセリン等のグリセリン脂肪酸類、モノステアリン酸プロピレングリコール等のプロピレングリコール脂肪酸エステル類、硬化ヒマシ油誘導体、グリセリンアルキルエーテル、POEソルビタンモノオレート、モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン等のPOEソルビタン脂肪酸エステル類、POE - ソルビットモノラウレート等のPOEソルビット脂肪酸エステル類、POE - グリセリンモノイソステアレート等のPOEグリセリン脂肪酸エステル類、ポリエチレングリコールモノオレート、POEジステアレート等のPOE脂肪酸エステル類、POE2 - オクチルドデシルエーテル等のPOEアルキルエーテル類、POEノニルフェニルエーテル等のPOEアルキルフェニルエーテル類、プルロニック型類、POE・POP2 - デシルテトラデシルエーテル等のPOE・POPアルキルエーテル類、テトロニック類、POEヒマシ油、POE硬化ヒマシ油等のPOEヒマシ油・硬化ヒマシ油誘導体、ショ糖脂肪酸エステル、アルキルグルコシド等の非イオン界面活性剤類；ポリエチレングリコール、グリセリン、1, 3 - ブチレングリコール、エリスリトール、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ジグリセリン、イソブレングリコール、1, 2 - ペンタンジオール、2, 4 - ヘキサンジオール、1, 2 - ヘキサンジオール、1, 2 - オクタンジオール等の多価アルコール類；ピロリドンカルボン酸ナトリウム、乳酸、乳酸ナトリウム等の保湿成分類；表面を処理されていてもよい、セリサイト、マイカ、タルク、カオリン、合成雲母、硫酸バリウム等の粉体類；表面を処理されていてもよい、ベンガラ、黄酸化鉄、黒酸化鉄、酸化コバルト、群青、紺青、酸化チタン、酸化亜鉛の無機顔料類；表面を処理されていてもよい、雲母チタン、魚鱗箔、オキシ塩化ビスマス等のパール剤類；レーキ化されていてもよい赤色202号、赤色228号、赤色226号、黄色4号、青色404号、黄色5号、赤色505号、赤色230号、赤色223号、橙色201号、赤色213号、黄色204号、黄色203号、青色1号、緑色201号、紫色201号、赤色204号等の有機色素類；ポリエチレン末、ポリメタクリル酸メチル、ナイロン粉末；パラアミノ安息香酸系紫外線吸収剤；アントラニル酸系紫外線吸収剤；サリチル酸系紫外線吸収剤、；桂皮酸系紫外線吸収剤、；ベンゾフェノン系紫外線吸収剤；糖系紫外線吸収剤；2 - (2' - ヒドロキシ - 5' - t - オクチルフェニル)ベンゾトリアゾール、4 - メトキシ - 4' - t - ブチルジベンゾイルメタン等の紫外線吸収剤類；エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類；ビタミンA又はその誘導体、ビタミンB₆塩酸塩、ビタミンB₆トリパルミテート、ビタミンB₆ジオクタノエート、ビタミンB₂又はその誘導体、ビタミンB₁₂、ビタミンB₁₅又はその誘導体等のビタミンB類；- トコフェロール、- トコフェロール、- トコフェロール、ビタミンEアセテート等のビタミンE類、ビタミンD類、ビタミンH、パントテン酸、パンテチン、ピロロキノリンキノン等のビタミン類等；フェノキシエタノール等の抗菌剤などが好ましく例示できる。

【0033】

本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤は、前記必須成分、好ましい成分、任意成分などを常法に従って処理することにより製造することが出来、例えば、次に記載した手順に従い製造することが好ましい。この様に製造された本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤は、医薬部外品を包含する化粧料、皮膚外用医薬組成物、皮膚外用雑貨等に適用されるが、化粧料に適用されることが特に好ましい。

【0034】

前記一般式(1)に表される化合物、その異性体及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩を、シリコンオイルのような油性成分に加え、ボールミルや擂壊器などの湿式粉碎手段を用いて、湿式粉碎により均一分散する。この分散液及び部分架橋型メチルポリシロキサン(「KSG-16」(信越化学工業株式会社製))を混練することによりオイル

ゲル剤形の皮膚外用剤を調製することができる。

また、これに相溶性を有するシクロメチコン（例えば、「DC 3 4 5」（東レ・ダウコーニング株式会社製）等を添加することにより、均一に希釈し、硬度を調整することができる。このシクロメチコンを含有させる場合には、皮膚外用剤全量に対して、20～60質量％で含有させることが好ましい。

そしてこの場合、部分架橋型メチルポリシロキサンの含有量が少なすぎると構造が緩くなり過ぎるため、処方剤の安定性を維持するために、前記一般式（1）に表される化合物のオイルゲル剤形の皮膚外用剤の含有量0.01～10質量％に対し、部分架橋型メチルポリシロキサンの含有量を5～25質量％に調整することが好ましい。

【実施例】

10

【0035】

以下に、実施例を挙げて、本発明について更に詳細に説明を加えるが、本発明がかかる実施例にのみ限定されないことは言うまでもない。

【0036】

<製造例1： 本発明の比較用皮膚外用剤（乳化剤形）の製造方法>

下記の表1に示す処方に従い、乳化剤形の皮膚外用剤を製造した。即ち、イ、ロの成分をそれぞれ70に加熱し、ロにイを攪拌しながら徐々に加えた。40まで攪拌しながら冷やした後、ハの成分を徐々に添加し均一攪拌した。30で冷却・攪拌を停止し乳化剤形の皮膚外用剤（乳化処方1）を得た。

【0037】

20

【表1】

表1

成分	重量(g)
イ	
トリグリセリルイソステアレート(ニッコール DIS)(日本サーファクタント株式会社製)	10.0
セチルアルコール(セタノール HP)(高級アルコール工業株式会社製)	0.5
ペヘニルアルコール(トーホー-BH65)(東邦化学工業株式会社製)	0.2
エチルパラベン(上野製薬製)	0.2
メキンス P(上野製薬製)	0.2
グリセリルモノステアレート(ニッコール MGS-BV)(日本サーファクタント株式会社製)	0.5
ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンステアリアルエーテル(ユニセーフ34S23) (日本油脂株式会社製)	1.5
ポリオキシエチレン(100)硬化ヒマシ油(ニッコール DC100) (日本サーファクタント株式会社製)	0.6
ジプロピレングリコール(DPG-M)(旭硝子株式会社製)	4.0
ロ	
1,3-ブタンジオール(1,3BG)(ダイセル化学工業株式会社製)	1.0
キサンタンガム(ケルトロール)(大日本製薬株式会社製)	0.3
水	60.0
ハ	
前記一般式(1)に表される化合物(KSK32)	1.0
水	20.0

30

40

【0038】

[実施例1]

<製造例2： 本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤の製造方法1>

「シリコーン K S G - 1 6（信越化学工業株式会社）」 60.0 (g) 及び「グリセ

50

リルトリイソオクタネート（ノムコートＴＩＯ）（日清オイリオ株式会社）」 ５．０（ｇ）を量り取り、均一に練り込んだ。「ＫＳＫ３２」 １．０（ｇ）に「グリセリルトリイソオクタネート」 ９．０（ｇ）を加え、粉碎機により粉碎したＫＳＫ３２分散液を調製した。これに、「ポリメチルメタクリレート球状粉体（マイクロスフェアＭ３３０）（松本油脂製薬株式会社）」 ２０．０（ｇ）、「セリサイト（セリサイトＦＳＥ、三信鉱工株式会社）」 ５．０（ｇ）を加えて練り込みオイルゲル剤形処方を製造した。斯くして、オイルゲル剤形の処方の皮膚外用剤（化粧品１）が得られた。

【００３９】

<比較製造例：本発明の皮膚外用剤（グロス製剤）の製造方法>

レオパールＫＬ２（千葉製粉株式会社）１０（ｇ）、グリセリルトリイソオクタネート（日清オイリオグループ株式会社）４０（ｇ）及びラスプラン（日本精化株式会社）４５（ｇ）を量りこみ、８５℃にて加熱溶解した。「ＫＳＫ３２」０．５（ｇ）に「グリセリルトリイソオクタネート（日清オイリオグループ株式会社）」４．５（ｇ）を加え、粉碎機により粉碎したＫＳＫ３２分散液を添加し、攪拌混合しながら常温に戻しグロス剤形の皮膚外用剤（比較例１）を得た。

【００４０】

<試験例１：本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤の皮膚貯留性評価１>

前記の方法に従い製造した比較用皮膚外用剤（乳化処方１）、オイルゲル剤形の皮膚外用剤（化粧品１）及び比較例１（グロス製剤）に関し、ＫＳＫ３２の皮膚貯留性を評価した。フランチ型拡散セルに摘出ヒト皮膚（Caucasian、50歳男性、背部皮膚）をセットし、レセプター側をＰＢＳで満たした。ドナー側に上記で調製した処方を添加し、３７℃、２４時間放置後、皮膚表面に付着した残留処方をふき取った後メタノールで洗浄した。洗浄した皮膚からテープを用いて角層を除去後、メタノールを用いて処理後の皮膚（角層を除いた表皮及び真皮部分）からＫＳＫ３２を抽出し、ＨＰＬＣ（カラム；逆相系カラム（３．０×１００mm）、カラム温度；室温、移動相；陰イオン系スルホン酸型界面活性剤水溶液／ＴＨＦ２５％、ｐＨ；３、流速；０．４mL/min.、検知；２４０nm）により皮膚内の貯留量を算出した。結果を表２に示す。乳化処方１を用いた場合には、ＫＳＫ３２は検出されなかった。また、比較例１のグロス製剤では、ＫＳＫ３２の若干の貯留が確認された。一方、オイルゲル剤形の皮膚外用剤（化粧品１）ではＫＳＫ３２の皮膚内貯留が認められ、オイルゲル剤形処方により皮膚貯留性が向上したことがわかった。

【００４１】

【表２】

表２

検体	24時間後の皮膚内貯留量(μg/cm ²)
乳化処方1	N.D.
化粧品1	1.2
比較例1(グロス製剤)	0.5

【００４２】

〔実施例２〕

<製造例３：本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤の製造方法２>

「シリコンＫＳＧ－１６（信越化学工業株式会社製）」 ６５．０（ｇ）及び「ノムコートＴＩＯ（日清オイリオ株式会社）」 １５．０（ｇ）を量り取り、均一に練り込んだ。「ＫＳＫ３２」 ０．５（ｇ）に「DC３４５（東レ・ダウコーニング株式会社）」 ４．５（ｇ）を加え、粉碎機により粉碎したＫＳＫ３２分散液を調製した。ＫＳＧ－１６及びノムコートＴＩＯ組成物にＫＳＫ３２分散液、「マイクロスフェアＭ３３０（松本油脂製薬株式会社）」 １５．０（ｇ）を加えて練り込みオイルゲル剤形の皮膚外用剤（化

粧料2)を製造した。

【0043】

[実施例3]

<製造例4: 本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤の製造方法3>

「シリコーンKSG-16(信越化学工業株式会社)」 65.0(g)及び「ノムコートTIO(日清オイリオ株式会社)」 15.0(g)、「シリコーンKF96-6(信越シリコーン株式会社)」 5.0(g)を量り取り、均一に練り込んだ。「KSK32」 0.5(g)に「DC345(東レ・ダウコーニング株式会社)」 4.5(g)を加え、粉碎機により粉碎したKSK32分散液を調製した。KSG-16及びノムコートTIO組成物にKSK32分散液、「マイクロスフェアM330(松本油脂製薬株式会社)」 10.0(g)を加えて練り込みオイルゲル剤形の皮膚外用剤(化粧料3)を製造した。

10

【0044】

[実施例4]

<製造例5: 本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤の製造方法4>

「シリコーンKSG-16(信越化学工業株式会社)」 65.0(g)及び「ノムコートTIO(日清オイリオ株式会社)」 15.0(g)、「シリコーンKF96-6(信越化学工業株式会社製)」 7.5(g)を量り取り、均一に練り込んだ。「KSK32」 0.5(g)に「DC345(東レ・ダウコーニング株式会社)」 4.5(g)を加え、粉碎機により粉碎したKSK32分散液を調製した。KSG-16及びノムコートTIO組成物にKSK32分散液、「マイクロスフェアM330(松本油脂製薬株式会社)」 7.5(g)を加えて練り込みオイルゲル剤形の皮膚外用剤(化粧料4)を製造した。

20

【0045】

[実施例5]

<試験例2: 本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤の皮膚貯留性評価2>

実施例3~5に記載の方法に従い製造した配合濃度の違うマイクロスフェア配合処方(化粧料2~化粧料4)の皮膚内貯留性を試験例1に記載の方法に従い評価した。結果を表3に示す。

【0046】

30

【表3】

表3

検体(マイクロスフェア M330の配合量(重量%))	24時間後の皮膚内貯留量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
化粧料2(15.0)	0.6
化粧料3(10.0)	0.3
化粧料4(7.5)	0.2

【0047】

40

オイルゲル剤形の皮膚外用剤(化粧料2~4)処方中のマイクロスフェアM330含有量を増加させることにより、KSK32の皮膚貯留性が向上することが示唆された。

【0048】

[実施例6]

<製造例6: 本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤の製造方法5>

「シリコーンKSG-16(信越化学工業株式会社)」 75.0(g)及び「ノムコートTIO(日清オイリオ株式会社)」 5.0(g)を量り取り、均一に練り込んだ。「KSK32」 0.5(g)に「DC345(東レ・ダウコーニング株式会社)」 4.5(g)を加え、粉碎機により粉碎したKSK32分散液を調製した。KSG-16及びノムコートTIO組成物にKSK32分散液、「マイクロスフェアM330(松本油脂製

50

薬株式会社)」 15.0 (g)を加えて練り込みオイルゲル剤形の皮膚外用剤(化粧料5)を製造した。

【0049】

[実施例7]

<製造例7: 本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤の製造方法6>

「シリコンKSG-16(信越化学工業株式会社)」 65.0 (g)及び「ノムコートTIO(日清オイリオ株式会社)」 5.0 (g)を量り取り、均一に練り込んだ。「KSK32」 0.5 (g)に「DC345」(東レ・ダウコーニング株式会社) 4.5 (g)を加え、粉碎機により粉碎したKSK32分散液を調製した。KSG-16及びノムコートTIO」組成物にKSK32分散液、「マイクロスフェアM330(松本油脂製薬株式会社)」 25.0 (g)を加えて練り込みオイルゲル剤形の皮膚外用剤(化粧料6)を製造した。

10

【0050】

[実施例8]

<試験例3: 本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤の皮膚貯留性評価3>

実施例6及び7に記載の方法に従い製造した配合濃度の違うマイクロスフェア配合処方(化粧料5及び化粧料6)の皮膚内貯留性を試験例1に記載の方法に従い評価した。結果を表4に示す。

【0051】

【表4】

20

表4

検体(マイクロスフェア M330の配合量(重量%))	24時間後の皮膚内貯留量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
化粧料5(15.0)	0.5
化粧料6(25.0)	0.6

【0052】

表3及び表4の結果より、球状粉体の含有量としては、15質量%付近に閾値が存することが分かり、球状粉体の含有量としては、12質量%以上であることが好ましく、15質量%以上であることがより好ましく、20質量%以上が更に好ましく、一方、50質量%以下が好ましく、45質量%以下がより好ましく、30質量%以下が更に好ましいことが分かった。

30

【0053】

<製造例8: 本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤の製造方法7>

「シリコンKSG-16(信越化学株式会社)」 71.0 (g)及び「ポリエーテル変性シリコン(シリコンKF-6017、信越化学株式会社)」 2.4 (g)、「DC345(東レ・ダウコーニング株式会社)」 18.3 (g)、「フェノキシエタノール(四日市合成株式会社)」 0.4 (g)、「エタノール(和光純薬工業株式会社)」 5.9 (g)、「KSK32」 2 (g)を混練し粉体未配合オイルゲル剤形の皮膚外用剤(粉体未配合の皮膚外用剤)を製造した。

40

【0054】

[実施例9]

<製造例9: 本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤の製造方法8>

「シリコンKSG-16(信越シリコン株式会社製)」 60.0 (g)、「マイクロスフェアM330(松本油脂製薬株式会社)」 15.0 (g)を混練した。「ポリエーテル変性シリコン(シリコンKF-6017、信越化学株式会社)」 2.0 (g)、「DC345(東レ・ダウコーニング株式会社)」 15.7 (g)、「フェノキシエタノール(四日市合成株式会社)」 0.3 (g)、「エタノール(和光純薬工業株式会社)」 5.0 (g)、「KSK32」 2.0 (g)を混練し「ポリメチルメタ

50

クリレ - ト球状粉体（マイクロスフェアM330、松本油脂製薬株式会社）」を含有するオイルゲル剤形の皮膚外用剤（化粧料7）を製造した。

【0055】

[実施例10]

<製造例10： 本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤の製造方法9>

「シリコンKSG-16（信越化学工業株式会社）」60.0（g）、「球状ポリアミド樹脂（ナイロンSP500、東レ株式会社）」15.0（g）を混練した。「シリコンKF-6017（信越化学株式会社）」2.0（g）、「DC345（東レ・ダウコーニング株式会社）」15.7（g）、「フェノキシエタノール（四日市合成株式会社）」0.3（g）、「エタノール（和光純薬工業株式会社）」5.0（g）、「KSK32」2.0（g）を混練し、球状ポリアミド樹脂粉体を含有するオイルゲル剤形の皮膚外用剤（化粧料8）を製造した。

10

【0056】

[実施例11]

<試験例4： 本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤の皮膚貯留性評価4>

試験例1に記載の方法に従い本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤（化粧料7及び化粧料8）の皮膚貯留性を評価した。結果を表5に示す。

【0057】

【表5】

20

表5

検体	24時間後の皮膚内貯留量(粉体未配合の皮膚外用剤を1.0とする)
製造例8の皮膚外用剤	1.0
化粧料7(マイクロスフェア含有処方)	1.9
化粧料8(球状ポリアミド樹脂粉体含有処方)	1.7

【0058】

いずれの有機球状粉体においても、球状粉体未配合のものと比較して高い皮膚内貯留を示した。特にマイクロスフェアM330が高い皮膚貯留性を示した。

【0059】

30

<製造例11： 本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤の製造方法10>

「シリコンKSG-16（信越化学工業株式会社）」80.0（g）及び「ノムコートTIO（日清オイリオ株式会社）」15.0（g）を量り取り、均一に練り込んだ。「KSK32」0.5（g）に「DC345（東レ・ダウコーニング株式会社）」4.5（g）を加え、粉碎機により粉碎したKSK32分散液を調製した。KSG-16及びノムコートTIO組成物にKSK32分散液を加えて練り込みオイルゲル剤形の皮膚外用剤（粉体未配合の皮膚外用剤）を製造した。

【0060】

[実施例12]

<製造例12： 本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤の製造方法11>

40

「シリコンKSG-16（信越化学工業株式会社）」65.0（g）及び「ノムコートTIO（日清オイリオ株式会社）」15.0（g）を量り取り、均一に練り込んだ。「KSK32」0.5（g）に「DC345（東レ・ダウコーニング株式会社）」4.5（g）を加え、粉碎機により粉碎したKSK32分散液を調製した。KSG-16及びノムコートTIO組成物にKSK32分散液、「ポリメチルメタクリレート球状粉体（マイクロスフェアM330、松本油脂製薬株式会社）」15.0（g）を加えて練り込みオイルゲル剤形の皮膚外用剤（化粧料9）を製造した。

【0061】

[実施例13]

<製造例13： 本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤の製造方法12>

50

「シリコンＫＳＧ－１６（信越化学工業株式会社）」 ６５．０（ｇ）及び「ノムコートＴＩＯ（日清オイリオ株式会社）」 １５．０（ｇ）を量り取り、均一に練り込んだ。「ＫＳＫ３２」 ０．５（ｇ）に「ＤＣ３４５（東レ・ダウコーニング株式会社）」 ４．５（ｇ）を加え、粉碎機により粉碎したＫＳＫ３２分散液を調製した。ＫＳＧ－１６及びノムコートＴＩＯ組成物にＫＳＫ３２分散液、「セリサイト（セリサイトＦＳＥ、三信鉱工株式会社）」 １５．０（ｇ）を加えて練り込みオイルゲル剤形の皮膚外用剤（化粧品１０）を製造した。

【００６２】

[実施例１４]

<試験例５： 本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤の皮膚貯留性評価５>

10

製造例１１、実施例１１及び実施例１２に記載の方法に従い製造した本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤（粉体未配合の皮膚外用剤、化粧品９及び１０）に関し、試験例１に記載の方法に従い皮膚貯留性を評価した。結果を表６に示す。

前記で調製した粉体未配合処方とマイクロスフェア配合処方とセリサイト（ケイ酸塩鉱物）配合処方の皮膚内貯留性を上記の方法で試験して比較した。

【００６３】

【表６】

表6

検体	24時間後の皮膚内貯留量(対 粉体未配合)
化粧品9(マイクロスフェア含有処方)	2.2
化粧品10(セリサイト粉体含有処方)	1.0

20

【００６４】

球状粉体であるマイクロスフェア含有処方の化粧品９は、板状粉体の「セリサイト」含有処方の化粧品１０に比較し、高い皮膚内貯留量を示した。

【００６５】

[実施例１５]

<製造例１４： 本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤の製造方法１３>

「シリコンＫＳＧ－１６（信越化学工業株式会社）」 ６５．０（ｇ）及び「ノムコートＴＩＯ（日清オイリオ株式会社）」 １５．０（ｇ）を量り取り、均一に練り込んだ。「ＫＳＫ３２」 ０．５（ｇ）に「ＤＣ３４５（東レ・ダウコーニング株式会社）」 ４．５（ｇ）を加え、粉碎機により粉碎したＫＳＫ３２分散液を調製した。ＫＳＧ－１６及びノムコートＴＩＯ組成物にＫＳＫ３２分散液、球状無水珪酸（「シリカマイクロビートＰ１５００（触媒化成工業株式会社）」 １５．０（ｇ）を加えて練り込みオイルゲル剤形の皮膚外用剤（化粧品１１）を製造した。

30

【００６６】

[実施例１６]

<試験例５： 本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤の皮膚貯留性評価５>

化粧品９、実施例１５に従い製造した本発明のオイルゲル剤形の皮膚外用剤（化粧品１１）に関し、試験例１に記載の方法に従い皮膚貯留性を評価した。結果を表７に示す。

40

【００６７】

【表７】

表7

検体	24時間後の皮膚内貯留量(対 粉体未配合)
化粧品9(マイクロスフェア含有処方)	2.2
化粧品11(シリカマイクロビート含有処方)	0.9

50

【 0 0 6 8 】

球状無機粉体の代表例として、シリカマイクロビート配合のオイルゲル剤形の皮膚外用剤（化粧品 1 1 ）の皮膚貯留性を評価したところ、有機球状粉体と比較し低い皮膚貯留性を示した。

【 産業上の利用可能性 】

【 0 0 6 9 】

本発明は、化粧品などの皮膚外用剤に応用できる。

フロントページの続き

(72)発明者 檜谷 季宏

日本国神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ化成工業株式会社横浜研究所内

(72)発明者 本間 茂継

日本国神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ化成工業株式会社横浜研究所内

合議体

審判長 田村 聖子

審判官 關 政立

審判官 富永 みどり

(56)参考文献 特許第4320791(JP, B2)

国際公開第2001/26685(WO, A1)

特開2005-41795(JP, A)

国際公開第2012/124436(WO, A1)

特開2001-294510(JP, A)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CAPLUS/MEDLINE/KOSMET/BIOSIS(STN)

Mintel GNPD

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 8/00-8/99

A61Q 1/00-90/00

A61K 38/00

A61P 19/00