

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6284729号
(P6284729)

(45) 発行日 平成30年2月28日 (2018. 2. 28)

(24) 登録日 平成30年2月9日 (2018. 2. 9)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K	8/49	(2006. 01)	A 6 1 K	8/49
A 6 1 Q	17/04	(2006. 01)	A 6 1 Q	17/04
A 6 1 K	8/37	(2006. 01)	A 6 1 K	8/37
A 6 1 K	8/34	(2006. 01)	A 6 1 K	8/34
A 6 1 K	8/67	(2006. 01)	A 6 1 K	8/67

請求項の数 10 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-198246 (P2013-198246)
 (22) 出願日 平成25年9月25日 (2013. 9. 25)
 (65) 公開番号 特開2015-63485 (P2015-63485A)
 (43) 公開日 平成27年4月9日 (2015. 4. 9)
 審査請求日 平成28年8月24日 (2016. 8. 24)

(73) 特許権者 000115991
 ロート製薬株式会社
 大阪府大阪市生野区巽西 1 丁目 8 番 1 号
 (74) 代理人 100077012
 弁理士 岩谷 龍
 (72) 発明者 水垂 陽子
 大阪府大阪市生野区巽西 1 丁目 8 番 1 号
 ロート製薬株式会社内

審査官 中村 俊之

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 外用組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) ピロロキノリンキノン、又は薬学的若しくは生理的に許容されるその塩、(b) 紫外線吸収剤、並びに(c) 脂溶性ビタミン類、パラベン類、アルカンジオール類、フェノキシエタノール、及びベヘニルアルコールからなる群より選ばれる少なくとも 1 種を含む外用組成物であり、

(b) 紫外線吸収剤が、ベンザルマロナート誘導体、トリアジン誘導体、ジベンゾイルメタン誘導体、安息香酸誘導体、サリチル酸誘導体、ベンゾフェノン誘導体、ベンジリデンショウノウ誘導体、フェニルベンゾイルイミダゾール誘導体、アントラニル誘導体及びイミダゾリジン誘導体からなる群より選ばれる少なくとも 1 種である、外用組成物 (ただし、前記ピロロキノリンキノンは還元型ピロロキノリンキノンでない)。

【請求項 2】

(a) ピロロキノリンキノン、又は薬学的若しくは生理的に許容されるその塩、(b) 紫外線吸収剤、並びに(c) 脂溶性ビタミン類、パラベン類、アルカンジオール類、フェノキシエタノール、及びベヘニルアルコールからなる群より選ばれる少なくとも 1 種を含む外用組成物であり、

アルカンジオール類が、1, 3-プロパンジオール、3-メチル-1, 3-ブタンジオール、1, 4-ブタンジオール、2, 3-ブタンジオール、1, 3-プロパンジオール、1, 2-ペンタンジオール、1, 5-ペンタンジオール、1, 2-ヘキサジオール、1, 6-ヘキサジオール、1, 7-ヘプタンジオール、1, 2-オクタンジオール、1,

10

20

8-オクタジオール、1, 9-ノナンジオール、1, 2-デカンジオール、及び1, 10-デカンジオールからなる群より選ばれる少なくとも1種である、外用組成物（ただし、前記ピロロキノリンキノンは還元型ピロロキノリンキノンでない）。

【請求項3】

紫外線吸収剤が、ケイ皮酸誘導体、ベンザルマロナート誘導体、トリアジン誘導体、ジベンゾイルメタン誘導体、安息香酸誘導体、サリチル酸誘導体、ベンゾフェノン誘導体、ベンジリデンショウノウ誘導体、フェニルベンゾイルイミダゾール誘導体、アントラニル誘導体及びイミダゾリジン誘導体からなる群より選ばれる少なくとも1種である請求項2に記載の外用組成物。

【請求項4】

脂溶性ビタミン類が、トコフェロール類及びその誘導体、レチノール類及びその誘導体、アスコルビン酸誘導体、ユビキノン類及びその誘導体からなる群より選ばれる少なくとも1種である請求項1～3の何れかに記載の外用組成物。

【請求項5】

ピロロキノリンキノン、又は薬学的若しくは生理的に許容されるその塩を、組成物の全量に対して、0.00001～1重量%含む請求項1～4の何れかに記載の外用組成物。

【請求項6】

紫外線吸収剤を、組成物の全量に対して、0.01～30重量%含む請求項1～5の何れかに記載の外用組成物。

【請求項7】

ピロロキノリンキノン、又は薬学的若しくは生理的に許容されるその塩の1重量部に対して、紫外線吸収剤を0.01～20000重量部含む請求項1～6の何れかに記載の外用組成物。

【請求項8】

脂溶性ビタミン類、パラベン類、アルカンジオール類、フェノキシエタノール、及びベヘニルアルコールからなる群より選ばれる少なくとも1種を、組成物の全量に対して、0.0001～5重量%含む請求項1～7の何れかに記載の外用組成物。

【請求項9】

ピロロキノリンキノン、又は薬学的若しくは生理的に許容されるその塩の1重量部に対して、脂溶性ビタミン類、パラベン類、アルカンジオール類、フェノキシエタノール、及びベヘニルアルコールからなる群より選ばれる少なくとも1種を0.01～2000重量部含む請求項1～8の何れかに記載の外用組成物。

【請求項10】

紫外線からの皮膚又は毛髪のプロテクション用である請求項1～9の何れかに記載の外用組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ピロロキノリンキノン（以下、「PQQ」と略称することがある）又は薬学的若しくは生理学的に許容されるその塩を含み、化粧品、医薬部外品、又は医薬品として使用される外用組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

PQQは、植物、動物、及び微生物など広く生物界に存在し、エネルギー獲得に必須である酸化還元の補酵素として機能している。

PQQには、多くの生理活性があることが知られており、医薬品、医薬部外品、化粧品、又はサプリメントの有効成分としての使用が期待されている。このような生理活性として、活性酸素及びラジカルの消去作用、細胞増殖促進作用、紫外線吸収作用、神経成長因子産生促進作用、脳機能改善作用、育毛作用、顔色改善作用、メラニン産生抑制又は美白作用、ミトコンドリア賦活作用、及び抗疲労作用などが知られている。

【0003】

一方で、PQQは非常に高い反応性を示すため、製剤を調製する際の配合成分の種類によっては、PQQ分解が促進されるなど非常に不安定であることが知られている。例えば、PQQは、アミノ酸、ペプチド、及びタンパク質などのアミノ基含有物質と容易に反応し、その構造内にイミダゾール骨格を形成してイミダゾロピロキノリン(imidazolopyrroloquinoline)化合物になることが報告されている。

また、PQQは、光安定性が悪く、光照射によって分解が促進される。

【0004】

PQQの分解により、製剤中のPQQ含量が低下すると、PQQの所期の効果が得られない。また、PQQの分解や反応により、製剤の性状が変化して使用感に悪影響を及ぼす場合がある。例えば、クリームや乳液では、製剤の変色、液だれ、成分の分離などが発生した場合、視覚的に、また使用感の点で、商品の価値を損ねる。

10

【0005】

一般に、製剤中の特定の成分の安定性を向上させる試みとして、その特定成分やその成分を不安定にする成分に皮膜を形成させて両成分間の接触による分解反応を抑制する方法、誘導体にする方法、遮光容器に収容する方法、その特定成分を含む組成物とその成分を不安定にする成分を含む組成物を別々の容器に収容しておき、使用前に両組成物を混合して使用する方法などが試みられている。

【0006】

しかし、従来試みられている方法は、製剤化の自由度が著しく制限されたり、容器のコストが高くなったりするなど、商品化に難点がある。

20

【0007】

また、光安定性が悪い化合物を含む組成物に、紫外線吸収剤を配合して安定性を向上させる方法も知られているが(特許文献1)、紫外線吸収剤を配合するとべたつき感やきしみ感を生じることがあり、使用感を重要視する外用剤として十分な使用感が得られない場合がある。

特許文献2には、特定の紫外線吸収剤を含む組成物に、軽質流動イソパラフィン及びシリコーンパウダーを組合わせて配合することにより、べたつき感、きしみ感を低減できることが開示されているが、シリコーンパウダーは凝集や沈殿などが起こる場合があり、製剤の自由度が制限される。また、ケイ皮酸誘導体系の紫外線吸収剤においては、特にべたつき感に対して十分な効果が得られていないことが開示されており、紫外線吸収剤の選択性も制限される。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】特開2003-026560

【特許文献2】特開2010-120914

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、PQQ又は薬学的若しくは生理学的に許容されるその塩(以下、「その塩」と略称することがある)を含む外用組成物であって、PQQ又はその塩の安定性に優れると共に、使用感が良好な外用組成物を提供することを課題とする。

40

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者は、上記課題を解決するために研究を重ね、以下の知見を得た。

(i) 紫外線吸収剤を含む外用組成物は、きしみ感やべたつき感が感じられて使用感が悪い場合があるが、そこに、PQQ又はその塩を配合することにより、きしみ感やべたつき感が増大する。

(ii) PQQ又はその塩及び紫外線吸収剤を含む外用組成物に、脂溶性ビタミン類、パラベン類、アルカンジオール類、フェノキシエタノール、及び／又はベヘニルアルコールを

50

配合することにより、きしみ感、べたつき感が著しく低減する。

(iii) PQQ又はその塩及び紫外線吸収剤を含む外用組成物に、脂溶性ビタミン類、パラベン類、アルカンジオール類、フェノキシエタノール、及び／又はベヘニルアルコールを配合することにより、PQQ又はその塩の光安定性が、顕著に向上する。

(iv) PQQ又はその塩及び紫外線吸収剤を含む外用組成物に、脂溶性ビタミン類、パラベン類、アルカンジオール類、フェノキシエタノール、及び／又はベヘニルアルコールを配合することにより、組成物の粘度変化（特に粘度低下）が、顕著に抑制される。

【0011】

本発明は、上記知見に基づき完成されたものであり、以下の外用組成物を提供する。

項1. (a)ピロロキノリンキノン、又は薬学的若しくは生理的に許容されるその塩、(b)紫外線吸収剤、並びに(c)脂溶性ビタミン類、パラベン類、アルカンジオール類、フェノキシエタノール、及びベヘニルアルコールからなる群より選ばれる少なくとも1種を含む外用組成物。

項2. 紫外線吸収剤が、ケイ皮酸誘導体、ベンザルマロナート誘導体、トリアジン誘導体、ジベンゾイルメタン誘導体、安息香酸誘導体、サリチル酸誘導体、ベンゾフェノン誘導体、ベンジリデンショウノウ誘導体、フェニルベンゾイルイミダゾール誘導体、アントラニル誘導体及びイミダゾリジン誘導体からなる群より選ばれる少なくとも1種である項1に記載の外用組成物。

項3. 脂溶性ビタミン類が、トコフェロール類及びその誘導体、レチノール類及びその誘導体、アスコルビン酸誘導体、ユビキノン類及びその誘導体からなる群より選ばれる少なくとも1種である項1又は2に記載の外用組成物。

項4. さらに、アクリル酸系増粘剤を含む項1～3の何れかに記載の外用組成物。

項5. ピロロキノリンキノン、又は薬学的若しくは生理的に許容されるその塩を、組成物の全量に対して、0.00001～1重量%含む項1～4の何れかに記載の外用組成物。

項6. 紫外線吸収剤を、組成物の全量に対して、0.01～30重量%含む項1～5の何れかに記載の外用組成物。

項7. ピロロキノリンキノン、又は薬学的若しくは生理的に許容されるその塩の1重量部に対して、紫外線吸収剤を0.01～20000重量部含む項1～6の何れかに記載の外用組成物。

項8. 脂溶性ビタミン類、パラベン類、アルカンジオール類、フェノキシエタノール、及びベヘニルアルコールからなる群より選ばれる少なくとも1種を、組成物の全量に対して、0.0001～5重量%含む項1～6の何れかに記載の外用組成物。

項9. ピロロキノリンキノン、又は薬学的若しくは生理的に許容されるその塩の1重量部に対して、脂溶性ビタミン類、パラベン類、アルカンジオール類、フェノキシエタノール、及びベヘニルアルコールからなる群より選ばれる少なくとも1種を0.01～2000重量部含む項1～8の何れかに記載の外用組成物。

項10. 紫外線からの皮膚又は毛髪の保護用である項1～9の何れかに記載の外用組成物。

【発明の効果】

【0012】

外用組成物において、脂溶性ビタミン類は他成分の酸化劣化を防いだり皮膚老化の原因である活性酸素を除去するために汎用されている。また、パラベン類、アルカンジオール類、フェノキシエタノール、及びベヘニルアルコールは外用組成物の防腐力を保つために汎用されている。本発明によれば、これらの汎用の成分を、PQQ又はその塩と紫外線吸収剤とを含有する外用組成物に加えるだけで、紫外線吸収剤を含有するにも拘わらず、べたつき感及びきしみ感が低減された使用感の良い製剤を作ることができる。

また、本発明の外用組成物は、脂溶性ビタミン類、パラベン類、アルカンジオール類、フェノキシエタノール、及び／又はベヘニルアルコールを含むことにより、紫外線吸収剤による光安定化効果が増強されて、光に対するPQQ又はその塩の安定性が著しく向上し

10

20

30

40

50

ている。

また、本発明の外用組成物は、脂溶性ビタミン類、パラベン類、アルカンジオール類、フェノキシエタノール、及び／又はベヘニルアルコールを含むことにより、粘度の変化が抑制されている。

【発明を実施するための形態】

【0013】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の外用組成物は、(a) P Q Q又はその塩、(b)紫外線吸収剤、並びに(c)脂溶性ビタミン類、パラベン類、アルカンジオール類、フェノキシエタノール、及びベヘニルアルコールからなる群より選択される少なくとも1種を含む外用組成物である。

10

【0014】

(a) P Q Q又はその塩

P Q Qは動物、植物、及び細菌など多様な生物体内に存在するので、種々の生物から抽出できる。また、P Q Qは、市販品を購入できる。

P Q Qの生理学的又は薬学的に許容されるその塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、及びリチウム塩のようなアルカリ金属塩；カルシウム塩、及びマグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩などが挙げられる。塩の中では、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、カルシウム塩、及びマグネシウム塩が好ましい。

【0015】

組成物中のP Q Q又はその塩の含有量は、組成物の全量に対して、0.00001重量%以上が好ましく、0.0001重量%以上がより好ましく、0.001重量%以上がさらに好ましい。上記範囲であれば、化粧品、医薬部外品、医薬外用剤の通常使用量で、P Q Q又はその塩の生理活性が十分に得られる。

20

また、組成物中のP Q Q又はその塩の含有量は、組成物の全量に対して、1重量%以下が好ましく、0.3重量%以下がより好ましく、0.1重量%以下がさらに好ましく、0.03重量%以下が特に好ましい。上記範囲であれば、製剤中での溶解性が良好で、また外用組成物としての外観の点で優れたものとなる。

【0016】

(b)紫外線吸収剤

紫外線吸収剤としては、ケイ皮酸誘導体、ベンザルマロナート誘導体、トリアジン誘導体、ジベンゾイルメタン誘導体、安息香酸誘導体、サリチル酸誘導体、ベンゾフェノン誘導体、ベンジリデンショウノウ誘導体、フェニルベンゾイルイミダゾール誘導体、アントラニル誘導体、イミダゾリジン誘導体等の有機紫外線吸収剤が挙げられる。

30

【0017】

ケイ皮酸誘導体の例としては、パラメトキシケイ皮酸2-エチルヘキシル（ユビナールMC80、ユビナールMC80N、BASFジャパン社；パルソールMCX、DSMニュートリションジャパン社）、メトキシケイ皮酸イソアミル（ネオヘリパンTS、ハーマンドレイマー社）、 α -シアノー- β -フェニルケイ皮酸2-エチルヘキシル（別名：オクトクリレン、パルソール340、DSMニュートリションジャパン社）、メトキシケイ皮酸イソプロピル、シンノキサート、DEAメトキシシンナマート、メチルケイ皮酸ジイソプロピル、トリメトキシケイ皮酸メチルビス（トリメチルシロン）シリルイソペンチル、2,5-ジイソプロピルケイ皮酸メチル、ジパラメトキシケイ皮酸モノ-2-エチルヘキサン酸グリセリル等が挙げられる。

40

【0018】

ベンザルマロナート誘導体の例としては、ジメチコジエチルベンザルマロネート（パルソールSLX、DSMニュートリションジャパン社）が挙げられる。

【0019】

トリアジン誘導体の例としては、2,4-ビス-〔{4-（2-エチルヘキシルオキシ）-2-ヒドロキシ}-フェニル〕-6-（4-メトキシフェニル）-1,3,5-トリアジン（チノソルブS、BASFジャパン社）、2,2'-メチレンビス（6-（2H-

50

ベンゾトリアゾール-2-イル)-4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)フェノール(チノソルブM、BASFジャパン社)、2, 4, 6-トリス[4-(2-エチルヘキシルオキシカルボニル)アニリノ]-1, 3, 5-トリアジン(ユビナールT150、BASFジャパン社)、ジエチルヘキシルブタミドトリアゾリン(ユバソープHEB、シグマ3V社)等が挙げられる。

【0020】

ジベンゾイルメタン誘導体の例としては、4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン(パルソール1789、DSMニュートリションジャパン社)、4-イソプロピルジベンゾイルメタン(ユーソレックス8020、メルク社)等が挙げられる。

【0021】

安息香酸誘導体の例としては、2-[4-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシベンゾイル]安息香酸ヘキシルエステル(ユビナールAプラス、BASFジャパン社)、パラジメチルアミノ安息香酸アミル、パラジメチルアミノ安息香酸2-エチルヘキシル、パラアミノ安息香酸(PABA)、グリセリルPABA、エチルPABA、エチル-ジヒドロキシプロピルPABA、エチルヘキシル-ジメチルPABA等が挙げられる。

【0022】

サリチル酸誘導体の例としては、サリチル酸ホモメンチル(パルソールHMS、DSMニュートリションジャパン社)、エチルヘキシルサリチラート(ネオヘリパンOS、ハーマンアンドレイマー社)、ジブロピレングリコールサリチラート(ディピサル、スケル社)、TEASリチラート(ネオヘリパンTS、ハーマンアンドレイマー社)、サチリル酸エチレングリコール等が挙げられる。

【0023】

ベンゾフェノン誘導体の例としては、ベンゾフェノン-1(ユビナール400、BASFジャパン社)、ベンゾフェノン-2(ユビナールD50、BASFジャパン社)、ベンゾフェノン-3(ユビナールM40、BASFジャパン社)、ベンゾフェノン-4(ユビナールMS40、BASFジャパン社)、ベンゾフェノン-5(ヘリソープ11、ノルクアイ社)、ベンゾフェノン-8(スペクトラソープ、アメリカン・シアナミド社)、ベンゾフェノン-9(ユビナールDS49、BASFジャパン社)等が挙げられる。

【0024】

ベンジリデンショウノウ誘導体の例としては、3-ベンジリデンショウノウ(メギゾリルSD、シメックス社)、ベンジリデンショウノウスルホン酸(メギゾリルSL、シメックス社)、メト硫酸ショウノウベンザルコニウム(メギゾリルSO、シメックス社)、テレフタリリデンジショウノウスルホン酸(メギゾリルSX、シメックス社)、ポリアクリルアミドメチルベンジリデンショウノウ(メギゾリルSW、シメックス社)等が挙げられる。

【0025】

フェニルベンゾイルイミダゾール誘導体の例としては、フェニルベンズイミダゾールスルホン酸(パルソールHS、DSMニュートリションジャパン社)、フェニルジベンゾイミダゾールテトラスルホン酸二ナトリウム(ネオヘリパンAP、ハーマンアンドレイマー社)等が挙げられる。

【0026】

アントラニル誘導体の例としては、アントラニル酸メンチル等が挙げられる。

【0027】

イミダゾリジン誘導体の例としては、ジメトキシベンジリデンオキソイミダゾリジプロピオン酸2-エチルヘキシル、フェニルベンズイミダゾールスルホン酸等が挙げられる。

【0028】

紫外線吸収剤の中では、ケイ皮酸誘導体、ベンザルマロナート誘導体、トリアジン誘導体、ジベンゾイルメタン誘導体、安息香酸誘導体、サリチル酸誘導体、ベンゾフェノン誘導体、ベンジリデンショウノウ誘導体、フェニルベンゾイルイミダゾール誘導体、アント

10

20

30

40

50

ラニル誘導体、イミダゾリジン誘導体が好ましく、中でもケイ皮酸誘導体、ベンザルマロナート誘導体、トリアジン誘導体、ジベンゾイルメタン誘導体、安息香酸誘導体、フェニルベンゾイルイミダゾール誘導体がより好ましく、パラメトキシケイ皮酸2-エチルヘキシル、ジメチコジエチルベンザルマロネート、2, 4, 6-トリス[4-(2-エチルヘキシルオキシカルボニル)アニリノ]-1, 3, 5-トリアジン、2, 4-ビス-〔4-(2-エチルヘキシルオキシ)-2-ヒドロキシ〕-フェニル〕-6-(4-メトキシフェニル)-1, 3, 5-トリアジン、2, 2'-メチレンビス(6-(2H-ベンゾトリアゾール-2-イル))-4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)フェノール、4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン、2-〔-4-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシベンゾイル〕安息香酸ヘキシルエステル、ジメトキシベンジリデンオキソイミダゾリジンプロピオン酸2-エチルヘキシルがさらにより好ましい。

10

紫外線吸収剤は、1種を単独で、又は2種以上を組み合わせで使用できる。

【0029】

外用組成物中の紫外線吸収剤の含有量は、組成物の全量に対して、0.01重量%以上が好ましく、0.05重量%以上がより好ましく、0.1重量%以上がさらにより好ましい。この範囲であれば、外用組成物中でPQQ又はその塩を安定に保つことができる。

また、外用組成物中の紫外線吸収剤の含有量は、組成物の全量に対して、30重量%以下が好ましく、25重量%以下がより好ましく、20重量%以下がさらにより好ましい。上記範囲であれば、良好な使用感が得られる。

【0030】

20

また、PQQ又はその塩の含有量に対する紫外線吸収剤の含有量の比率は、PQQ又はその塩1重量部に対して、0.01重量部以上が好ましく、0.1重量部以上がより好ましく、1重量部以上がさらにより好ましい。この範囲であれば、外用組成物中でPQQ又はその塩を安定に保つことができる。

また、PQQ又はその塩の含有量に対する紫外線吸収剤の含有量の比率は、PQQ又はその塩1重量部に対して、20000重量部以下が好ましく、10000重量部以下がより好ましく、5000重量部以下がさらにより好ましく、2000重量部以下が特に好ましい。上記範囲であれば、良好な使用感が得られる。

【0031】

(c)成分

30

脂溶性ビタミン類

脂溶性ビタミン類としては、トコフェロール類及びその誘導体、レチノール類及びその誘導体、アスコルビン酸誘導体、ユビキノン類及びその誘導体等が挙げられる。

【0032】

トコフェロール類としては、 α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロール、 α -トコトリエノール、 β -トコトリエノール、 γ -トコトリエノール、 δ -トコトリエノールなどが挙げられる。トコフェロール類の誘導体としては、酢酸トコフェロール、リノール酸トコフェロール、ニコチン酸トコフェロール、(リノール酸/オレイン酸)トコフェロール等が挙げられる。

【0033】

40

レチノール類としては、レチノール、レチナール、レチノイン酸、3-デヒドロレチノール、3-デヒドロレチナール、3-デヒドロレチノイン酸、水添レチノール等が挙げられる。また、その誘導体としては、パルミチン酸レチノール、プロピオン酸レチノール、リノール酸レチノール、酢酸レチノールなどが挙げられる。また、 α -カロテン、 β -カロテン、 γ -カロテン、クリプトキササンチンなどのプロビタミンA類もレチノール類に含まれる。

【0034】

アスコルビン酸誘導体としては、アスコルビン酸モノステアレート、アスコルビン酸モノパルミテート、アスコルビン酸モノオレート、テトラヘキシルデカン酸アスコルビルなどのアスコルビン酸モノアルキルエステル類；アスコルビン酸ジステアレート、アスコル

50

ビン酸ジパルミテート、アスコルビン酸ジオレートなどのアスコルビン酸ジアルキルエステル類；アスコルビン酸トリステアレート、アスコルビン酸トリパルミテート、アスコルビン酸トリオレートなどのアスコルビン酸トリアルキルエステル類等が挙げられる。

【0035】

ユビキノンは、2，3-ジメトキシ-5-メチル-6-ポリプレニル-1，4-ベンゾキノンの総称で、コエンザイムQとも呼ばれている。ユビキノンは、側鎖のイソプレニ単位が、通常1～20であり、それぞれコエンザイムQ1～20の名称で表される。

【0036】

脂溶性ビタミン類の中では、本発明の効果がより顕著に発揮される点で、トコフェロール類及びその誘導体、レチノール類及びその誘導体、アスコルビン酸誘導体、ユビキノ
10
類及びその誘導体が好ましく、この中でも、酢酸トコフェロール、 α -トコフェロール、 δ -トコフェロール、ニコチン酸トコフェロール、パルミチン酸レチノール、テトラヘキシルデカン酸アスコルビル、アスコルビン酸モノパルミテート、コエンザイムQ10がより好ましく、酢酸トコフェロール、 δ -トコフェロール、パルミチン酸レチノール、テトラヘキシルデカン酸アスコルビル、コエンザイムQ10がさらに好ましい。

【0037】

パラベン類

パラベン類としては、炭素数8～14のものが挙げられ、具体的にはメチルパラベン、エチルパラベン、ブチルパラベン、プロピルパラベン、イソブチルパラベン、イソプロピル
20
パラベン、ペンチルパラベン、ヘキシルパラベン、ヘプチルパラベン、ベンジルパラベン等が挙げられる。

【0038】

パラベン類としては、本発明の効果がより顕著に発揮される点で、炭素数8～11のメチルパラベン、エチルパラベン、ブチルパラベン、プロピルパラベン、イソブチルパラベン、イソプロピルパラベンがより好ましく、メチルパラベン、エチルパラベン、ブチル
パラベン、プロピルパラベンがさらにより好ましい。

【0039】

アルカンジオール類

アルカンジオール類としては、炭素数3～10のものが挙げられ、具体的には、1，3-
30
プロパンジオール、3-メチル-1，3-ブタンジオール、1，3-ブタンジオール、1，4-ブタンジオール、2，3-ブタンジオール、1，3-プロパンジオール、1，2-ペンタンジオール、1，5-ペンタンジオール、1，2-ヘキサジオール、1，6-ヘキサジオール、1，7-ヘプタンジオール、1，2-オクタンジオール、1，8-オクタンジオール、1，9-ノナンジオール、1，2-デカンジオール、1，10-デカンジオール等が挙げられる。

【0040】

アルカンジオール類の中では、本発明の効果がより顕著に発揮される点で、1，3-
40
プロパンジオール、3-メチル-1，3-ブタンジオール、1，3-ブタンジオール、1，4-ブタンジオール、2，3-ブタンジオール、1，3-プロパンジオール、1，2-ペンタンジオール、1，5-ペンタンジオール、1，2-ヘキサジオール、1，6-ヘキサジオール、1，7-ヘプタンジオール、1，2-オクタンジオールが好ましく、3-メチル-1，3-ブタンジオール、1，3-プロパンジオール、1，2-ペンタンジオール、1，5-ペンタンジオール、1，2-ヘキサジオール、1，6-ヘキサジオール、1，7-ヘプタンジオールがより好ましく、3-メチル-1，3-ブタンジオール、1，2-ペンタンジオール、1，2-ヘキサジオールが更により好ましい。

【0041】

(c)成分の脂溶性ビタミン類、パラベン類、アルカンジオール類、フェノキシエタノール、及びベヘニルアルコールの中では、パラベン類、アルカンジオール類、フェノキシエ
タノールが好ましい。

【0042】

10

20

30

40

50

(c)成分は1種を単独で、又は2種以上を組み合わせて使用できる。後者の場合、例えば、脂溶性ビタミン類から1種以上とパラベン類から1種以上とを組み合わせることもでき、或いは、例えば、脂溶性ビタミン類から2種以上を組み合わせることもできる。

【0043】

外用組成物中の(c)成分の含有量は、組成物の全量に対して、0.0001重量%以上が好ましく、0.001重量%以上がより好ましく、0.01重量%以上がさらにより好ましい。上記範囲であれば、PQQ又はその塩の安定性が良好になる。

また、外用組成物中の(c)成分の含有量は、組成物の全量に対して、5重量%以下が好ましく、3重量%以下がより好ましく、1重量%以下がさらにより好ましい。上記範囲であれば、使用感が良好な組成物となる。

10

【0044】

また、PQQ又はその塩の含有量に対する(c)成分の含有量の比率は、PQQ又はその塩1重量部に対して、0.01重量部以上が好ましく、0.1重量部以上がより好ましく、1重量部以上がさらにより好ましい。上記範囲であれば、PQQ又はその塩の安定性が良好になる。

また、PQQ又はその塩の含有量に対する(c)成分の含有量の比率は、PQQ又はその塩1重量部に対して、2000重量部以下が好ましく、1000重量部以下がより好ましく、500重量部以下がさらにより好ましい。上記範囲であれば、使用感が良好な組成物となる。

【0045】

20

また、紫外線吸収剤の1重量部に対する(c)成分の含有量の比率は、紫外線吸収剤1重量部に対して、0.00001重量部以上が好ましく、0.00005重量部以上がより好ましく、0.0001重量部以上がさらにより好ましく、0.005重量部以上が特に好ましい。上記範囲であれば、安定性に優れた組成物となる。

また、紫外線吸収剤の含有量に対する(c)成分の含有量の比率は、紫外線吸収剤1重量部に対して、500重量部以下が好ましく、300重量部以下がより好ましく、100重量部以下がさらにより好ましく、50重量部以下が特に好ましい。上記範囲であれば、使用感が良好な組成物となる。

【0046】

増粘剤

30

本発明の外用組成物は増粘剤を含むことができ、これにより、水溶性化合物であるPQQ又はその塩と、通常は脂溶性化合物である紫外線吸収剤との混合性が良好になる。

増粘剤としては、例えば、アクリル酸アクリル共重合体、アクリル酸メタクリル酸アルキル共重合体、(アクリル酸ヒドロキシエチル/アクリロイルジメチルタウリンナトリウム)コポリマー、カルボキシビニルポリマーのようなアクリル酸系増粘剤(即ち、(メタ)アクリル酸モノマー及び/又は(メタ)アクリル酸アルキルモノマーを構成成分となるポリマー、コポリマー、又はクロスポリマー);メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、及びカルボキシエチルセルロースのようなセルロース系増粘剤;ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ケラト硫酸、又はこれらの塩のようなムコ多糖;グアーガム、ローカストビーンガム、タマリンドガム、カラギーナン、キサンタンガム、カードランのような増粘多糖類;ポリビニルアルコール;ポリビニルピロリドン;ポリエチレングリコール;ペントナイト;アルギン酸;マクロゴールなどが挙げられる。

40

【0047】

中でも、アクリル酸系増粘剤が好ましく、アクリル酸アクリル共重合体、アクリル酸メタクリル酸アルキル共重合体、(アクリル酸ヒドロキシエチル/アクリロイルジメチルタウリンナトリウム)コポリマー、カルボキシビニルポリマーがより好ましく、(アクリル酸ヒドロキシエチル/アクリロイルジメチルタウリンナトリウム)コポリマー、カルボキシビニルポリマーがさらにより好ましい。

50

増粘剤は、1種を単独で、又は2種以上を組み合わせて使用できる。

【0048】

本発明の外用組成物が増粘剤を含む場合のその含有量は、組成物の全量に対して、0.05重量%以上が好ましく、0.1重量%以上がより好ましく、0.5%以上がさらにより好ましい。上記範囲であれば、安定性が良く、使用感に優れた製剤を作製できる

また、増粘剤の含有量は、組成物の全量に対して、5重量%以下が好ましく、3重量%以下がより好ましく、1.5重量%以下がさらにより好ましい。上記範囲であれば、安定性が良い製剤を作製できる。

【0049】

pH

本発明の組成物のpHは、2.5以上が好ましく、3以上がより好ましく、4以上がさらにより好ましい。また、9以下が好ましく、8.5以下がより好ましく、8以下がさらにより好ましい。上記範囲であれば、PQQ及びその誘導体又はその塩が安定に保たれる。

【0050】

製剤形態

本発明の外用組成物は、(a)PQQ又はその塩、(b)紫外線吸収剤、並びに(c)脂溶性ビタミン類、パラベン類、アルカンジオール類、フェノキシエタノール、及びベヘニルアルコールからなる群より選ばれる少なくとも1種を、医薬品、医薬部外品、又は化粧品等の外用組成物に使用できる、薬学的又は生理学的に許容される基剤又は担体、及び必要に応じて医薬品、医薬部外品、又は化粧品等の外用組成物に使用できる添加剤と共に混合して、医薬品、医薬部外品、又は化粧品用の外用組成物とすることができる。

【0051】

医薬品用の外用組成物の形態は特に限定されず、例えば、液剤、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、リニメント剤、ローション剤、及びエアゾール剤などが挙げられる。これらの製剤は、第16改正日本薬局方製剤総則に記載の方法等に従い製造することができる。

医薬部外品又は化粧品用の外用組成物とする場合も、上記の医薬品と同様の形態にすることができる。また、それ以外にも、スティック剤、及び不織布に薬液を含浸させたシート剤等が挙げられる。

【0052】

医薬部外品又は化粧品用の外用組成物とする場合の用途としては具体的には、例えば、化粧水、乳液、ジェル、クリーム、美容液、日焼け止め用化粧料、パック、マスク、ハンドクリーム、リップクリーム、ボディローション、及びボディークリームのような基礎化粧料；ファウンデーション、口紅、チークカラー、及びアイカラーのようなメイクアップ化粧料；並びに洗顔料、メイク落とし、ボディーシャンプー、シャンプー、リンス、及びトリートメントのような洗浄用化粧料などが挙げられる。また、これら基礎化粧料、メイクアップ化粧料、及び洗浄用化粧料などの製剤機能を少なくとも2つ以上を1つの製剤にまとめた多機能型製剤も挙げられる。

【0053】

基剤又は担体

医薬品、医薬部外品、又は化粧品等の外用組成物に使用される、薬学的又は生理学的に許容される基剤又は担体としては、スクワラン、ワセリン、 α -オレフィンオリゴマー、及び軽質流動パラフィンのような炭化水素；メチルポリシロキサン、架橋型メチルポリシロキサン、環状シリコーン、アルキル変性シリコーン、アミノ変性シリコーン、ポリエーテル変性シリコーン、ポリグリセリン変性シリコーン、ポリエーテル変性分岐シリコーン、ポリグリセリン変性分岐シリコーン、アクリルシリコン、フェニル変性シリコーン、及びシリコーンレジンのようなシリコーン油；セタノール、セトステアリルアルコール、及びステアリルアルコールのような高級アルコール；コレステロール、フィトステロール、及びヒドロキシステアリン酸フィトステリルのようなステロール類；ラノリン、オレンジ

10

20

30

40

50

ラフィー油、スクワラン、及び馬油のような動物油；エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カチオン化グアガム、及びアセチル化ヒアルロン酸のような天然高分子誘導体；ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、及びアクリル酸メタクリル酸アルキル共重合体のような合成高分子；カラギーナン、アルギン酸、セルロース、グアガム、クインシード、デキストラン、ジェランガム、及びヒアルロン酸のような天然高分子；ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸セチル、イソノナン酸イソノニル、テトラ２－エチルヘキサノ酸ペンタエリスリット、ホホバ油、及びトリ（カプリル酸／カプリン酸）グリセリルのようなエステル類；デキストリン、及びマルトデキストリンのような多糖類；エタノール、及びイソプロパノールのような低級アルコール；エチレングリコールモノメチルエーテルのようなグリコールエーテル；ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、グリセリン、イソプレングリコール、ジグリセリン、及びジプロピレングリコールなどの多価アルコール；コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、及びクエン酸などの有機酸；並びに水などの水系基剤などが挙げられる。

10

【００５４】

中でも、多価アルコール、高級アルコール、炭化水素、エステル類、シリコーン油、及び有機酸が好ましく、多価アルコールがより好ましい。多価アルコールの中では、１，３－ブチレングリコール、プロピレングリコール、イソプレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、及びジプロピレングリコールが好ましく、１，３－ブチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、及びジグリセリンがさらに好ましい。本発明の組成物の好ましい例として、基剤として低級アルコール及び／又は多価アルコールを含む液剤、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤、乳剤、及び軟膏が挙げられる。

20

【００５５】

本発明の外用組成物が水を含む場合のその含有量は、組成物の全量に対して、１重量％以上が好ましく、５重量％以上がより好ましく、１０重量％以上がさらに好ましい。また、９０重量％以下が好ましく、７５重量％以下がより好ましく、５０重量％以下がさらに好ましい。上記範囲であれば、使用感が良く、安定性に優れた製剤を作製できる。

。

基剤又は担体は、１種を単独で、又は２種以上を組み合わせ使用できる。

30

【００５６】

添加剤

本発明の組成物には、本発明の効果を損なわない範囲で、医薬品、医薬部外品、又は化粧品等の外用組成物に添加される添加剤、例えば、界面活性剤、保存剤、pH調整剤、安定化剤、防腐剤、着色剤、香料、及び／又はパール光沢付与剤等を添加することができる。

。

【００５７】

界面活性剤としては、例えば、ソルビタンモノイソステアレート、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノステアレートのようなソルビタン脂肪酸エステル類；モノステアリン酸プロピレングリコールのようなプロピレングリコール脂肪酸エステル類；ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油４０（HCO-40）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油５０（HCO-50）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油６０（HCO-60）、及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油８０などの硬化ヒマシ油誘導体；モノラウリル酸ポリオキシエチレン（２０）ソルビタン（ポリソルベート２０）、モノステアリン酸ポリオキシエチレン（２０）ソルビタン（ポリソルベート６０）、モノオレイン酸ポリオキシエチレン（２０）ソルビタン（ポリソルベート８０）、及びイソステアリン酸ポリオキシエチレン（２０）ソルビタンのようなポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類；ポリオキシエチレンセチルエーテルのようなポリオキシアルキレンアルキルエーテル；ラウリルPEG-9ポリジメチルシロキシエチルジメチコンのようなシリコーン系界面活性剤；リン脂質、サーファクチン、及びサポニンなどの天然界面活性剤；ス

40

50

テアリン酸ジエチルアミノエチルアミド、及びステアリン酸ジエチルアミノプロピルアミドなどの脂肪酸アミドアミン；トリラウリルアミン、ジメチルステアリルアミン、及びジ-2-エチルヘキシルアミンなどのアルキルアミン；並びにステアリン酸ジメチルアミノプロピルアミド、及びラウリルヒドロキシスルホベタインなどのベタイン系両性界面活性剤などが挙げられる。

【0058】

pH調整剤としては、例えば、無機酸（塩酸、及び硫酸など）、有機酸（乳酸、乳酸ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム、コハク酸、及びコハク酸ナトリウムなど）、無機塩基（水酸化カリウム、及び水酸化ナトリウムなど）、並びに有機塩基（トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、及びトリイソプロパノールアミンなど）などが

10

【0059】

防腐剤としては、例えば、デヒドロ酢酸及びその塩、2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン、ブチルカルバミン酸ヨウ化プロピル、クロロブタノール、ソルビン酸及びその塩、及びグリセリン脂肪酸エステルなどが挙げられる。

【0060】

安定化剤としては、例えばポリアクリル酸ナトリウム、アスコルビン酸及びその塩類、エリスルビン酸及びその塩類、亜硫酸ナトリウム、二硫化硫黄などが挙げられる。

【0061】

添加剤は、1種を単独で、又は2種以上を組み合わせて使用できる。

20

【0062】

その他の有効成分

本発明の外用組成物は、本発明の効果を損なわない範囲で、PQQ又はその塩以外の薬理活性成分又は生理活性成分を含むことができる。

その他の薬理活性成分又は生理活性成分の具体例としては、例えば、保湿成分、抗炎症成分、抗菌又は殺菌成分、ペプチド又はその誘導体、アミノ酸又はその誘導体、角質軟化成分、及び収斂成分等が挙げられる。

【0063】

保湿成分としては、例えば、グリセリン、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトール、キシリトール、エリスリトール、及びジグリセリンのような多価アルコール；グルコース、マルトース、及びトレハロースのような糖類；ヘパリン類似物質、コンドロイチン硫酸ナトリウム、コラーゲン、エラスチン、ケラチン、キチン、及びキトサンのような高分子化合物；グリシン、及びアスパラギン酸のようなアミノ酸；乳酸ナトリウム、尿素、及びピロリドンカルボン酸ナトリウムのような天然保湿因子；セラミド、コレステロール、及びリン脂質のような脂質などが挙げられる。

30

【0064】

抗炎症成分としては、例えば、植物（例えば、コンフリー）に由来する成分、アラントイン、グリチルリチン酸又はその誘導体、酸化亜鉛、塩酸ピリドキシン、サリチル酸又はその誘導体、及びε-アミノカプロン酸などが挙げられる。

40

【0065】

抗菌又は殺菌成分としては、例えば、クロルヘキシジン、サリチル酸、塩化ベンザルコニウム、アクリノール、イオウ、レゾルシン、エタノール、塩化ベンゼトニウム、アダパレン、過酸化ベンゾイル、クリンダマイシン、クレゾール、グルコン酸及びその誘導体、ポピドンヨード、ヨウ化カリウム、ヨウ素、イソプロピルメチルフェノール、トリクロカルバン、トリクロサン、感光素101号、感光素201号、グリセリン脂肪酸エステル、塩酸アルキルジアミノグリシン、グルコン酸クロルヘキシジン、パラフェノールスルホン酸亜鉛、及びアゼライン酸等が挙げられる。

【0066】

ペプチド又はその誘導体としては、例えば、ケラチン分解ペプチド、加水分解ケラチン

50

、コラーゲン、魚由来コラーゲン、アテロコラーゲン、ゼラチン、エラスチン、エラスチン分解ペプチド、コラーゲン分解ペプチド、加水分解コラーゲン、塩化ヒドロキシプロピルアンモニウム加水分解コラーゲン、エラスチン分解ペプチド、コンキオリン分解ペプチド、加水分解コンキオリン、シルク蛋白分解ペプチド、加水分解シルク、ラウロイル加水分解シルクナトリウム、大豆蛋白分解ペプチド、加水分解大豆蛋白、小麦蛋白、小麦蛋白分解ペプチド、加水分解小麦蛋白、カゼイン分解ペプチド、並びにアシル化ペプチド（パルミトイルオリゴペプチド、パルミトイルペンタペプチド、及びパルミトイルテトラペプチド等）などが挙げられる。

【0067】

アミノ酸又はその誘導体としては、例えば、ベタイン（トリメチルグリシン）、プロリン、ヒドロキシプロリン、リジン、セリン、グリシン、アラニン、フェニルアラニン、 β -アラニン、スレオニン、グルタミン酸、グルタミン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、シスチン、メチオニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、ヒスチジン、タウリン、 γ -アミノ酪酸、 γ -アミノ- β -ヒドロキシ酪酸、カルニチン、カルノシン、及びクレアチン等が挙げられる。

10

【0068】

角質軟化成分としては、例えば、尿素、サリチル酸、グリコール酸、フルーツ酸、フィチン酸、及びイオウなどが挙げられる。

【0069】

収斂成分としては、例えば、パラフェノールスルホン酸亜鉛、酸化亜鉛、メントール、及びエタノールなどが挙げられる。

20

紫外線防御成分としては、例えば、ケイ酸亜鉛、ケイ酸セリウム、ケイ酸チタン、酸化亜鉛、酸化ジルコニウム、酸化セリウム、酸化チタン、酸化鉄等の無機化合物、それらの無機化合物を含水ケイ酸、無水ケイ酸、水酸化アルミニウム、マイカやタルク等の無機粉体で被覆したり、ポリアミド、ポリエチレン、ポリエステル、ポリスチレン、ナイロン等の樹脂粉体に複合化したもの、さらにシリコン油や脂肪酸アルミニウム塩等で処理したものなどが挙げられる。

【0070】

PQQ又はその塩以外の有効成分は1種を単独で、又は2種以上を組み合わせで使用できる。

30

【0071】

使用方法

本発明の外用組成物（皮膚外用剤）は、使用対象の皮膚の状態、年齢、性別などによって異なるが、例えば以下の方法とすればよい。即ち、1日数回（例えば、約1～5回、好ましくは1～3回）、1回当たり適量（例えば、約0.05～5g）を皮膚に塗布、貼付、又は噴霧などにより適用すればよい。また、PQQ又はその塩の1日使用量が、例えば、約0.0005～0.05g、好ましくは約0.001～0.02g、より好ましくは約0.002～0.01gとなるように組成物を塗布すればよい。また、塗布期間は、特に制限はないが、例えば、約2週間～6ヶ月、好ましくは約1～6ヶ月間とすればよい。

本発明の外用組成物は、PQQ又はその塩の生理活性を期待して、種々の皮膚疾患や皮膚トラブルを有する人に好適に使用できる。特に、シワ、タルミを有する人、肌のキメが乱れている人、敏感肌の人々が好適な対象となる。また、特に光老化による皮膚トラブルの予防のため、正常な肌を有する人も好適な使用対象となる。

40

本発明の外用組成物は、紫外線からの皮膚や毛髪のプロテクト、日焼け予防などのための日焼け止め化粧料、紫外線防御用化粧料としても好適に使用することができる。

【0072】

その他

本発明は、(a) PQQ又はその塩、及び(b)紫外線吸収剤を含む組成物（特に、外用組成物）に、(c)脂溶性ビタミン類、パラベン類、アルカンジオール類、フェノキシエタノール、及びベヘニルアルコールからなる群より選ばれる少なくとも1種を添加する、当該組

50

成物の使用感の向上方法、当該組成物のきしみ感又はべたつき感の抑制方法、PQQ又はその塩の光安定性の向上方法、及び当該組成物の粘度変化（例えば粘度低下）の抑制方法（特に、光照射による粘度低下の抑制方法）を包含する。

各成分の種類、各成分の含有量、組成物のpH、組成物の性状などは、上記説明した本発明の外用組成物の場合と同じである。

【実施例】

【0073】

以下、本発明を、実施例を挙げてより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0074】

（１）使用感評価（きしみ感の評価No. 1）

外用組成物の使用感（きしみ感）の評価を行った。

具体的には、表1、表2の組成に従って調製した実施例及び比較例の各外用組成物の米粒大の量を、5名の判定員（平均年齢36歳、女性）の前腕内側部に、塗布し、約3cm四方に指で塗り伸ばした直後のきしみ感をVAS法により評価した。評点は、きしみ感がある場合を評点0とし、きしみ感がない場合を評点100とした。

【0075】

【表1】

（単位：w/w%）

	比較例1	比較例2	実施例1	実施例2	実施例3	比較例3	実施例4	実施例5
PQQ-2Na	—	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
パラメキセイ皮酸2-エチルヘキシル	5	5	5	5	5	10	10	10
酢酸トコフェロール	—	—	0.1	—	—	—	—	—
フェノキシエタノール	—	—	—	0.5	—	—	—	—
メチルパラベン	—	—	—	—	0.1	—	—	—
1,2-ヘキサンジオール	—	—	—	—	—	—	5	—
1,2-ヘキサンジオール	—	—	—	—	—	—	—	5
（アクリル酸ヒドロキシエチル／アクリルジメチルタリウムNa）コポリマー	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
植物性スクワラン	1	1	1	1	1	1	1	1
モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン(20E.O.)	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
合計	100	100	100	100	100	100	100	100
きしみに対する評点(N=5)	56.6	44.0	67.8	77.4	78.4	42.0	56.6	63.4

【0076】

【表 2】

(単位 : w / w %)

	比較例4	比較例5	実施例6	実施例7
PQQ-2Na	—	0.01	0.01	0.01
ジメチコジエチルベンザルマロネート	10	10	10	10
パルミチン酸レチノール	—	—	0.03	—
テトラヘキシルデカン酸アスコルビル	—	—		0.1
(アクリル酸ヒドロキシエチル／アクリルジメチルタウリンNa) コポリマー	1.5	1.5	1.5	1.5
植物性スクワラン	1	1	1	1
モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン(20E.O.)	0.22	0.22	0.22	0.22
精製水	残部	残部	残部	残部
合計	100	100	100	100
きしみに対する評点 (N=5)	53.4	46.4	67.2	64.6

10

【0077】

結果を表1、表2に示す。

紫外線吸収剤を配合した化粧品は、使用感においてきしみ感を感じやすく使用感が悪いという難点があった。紫外線吸収剤のパラメトキシケイ皮酸2-エチルヘキシル又はジメチコジエチルベンザルマロネートにPQQ-2Naを配合したところ、それぞれパラメトキシケイ皮酸2-エチルヘキシル、ジメチコジエチルベンザルマロネートのみの場合（比較例1、4）よりも、きしみ感が増し、使用感が悪化した（比較例2、5）。しかし、そこに酢酸トコフェロール、フェノキシエタノール、メチルパラベン、1,2-ペンタンジオール、1,2-ヘキサジオール、パルミチン酸レチノール、又はテトラヘキシルデカン酸アスコルビルを配合すると、PQQ-2Na添加によるきしみ感増大が抑制されただけでなく、パラメトキシケイ皮酸2-エチルヘキシル及びジメチコジエチルベンザルマロネート単独の場合よりもきしみ感が抑えられ、使用感が著しく向上した（実施例1～7）。

20

【0078】

30

(2) 使用感評価（きしみ感の評価No. 2）

下記表3の組成に従って調製した実施例および比較例の各外用組成物を、「きしみ感の評価No. 1」と同じ方法で行い、製剤のきしみ感を評価した。

【表 3】

(単位：w/w%)

	比較例6	実施例8	比較例7	実施例9	比較例8	実施例10
PQQ-2Na	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
ジメトキシベンジリデンジオキソイミダゾリジンプロピオン酸-2-エチルヘキシル	1	1	-	-	-	-
2,4,6-トリス〔4-(2-エチルヘキシルオキシカルボニル)アニリノ〕-1,3,5-トリアジン	-	-	1	1	-	-
2,4-ビス-〔{4-(2-エチルヘキシルオキシ)-2-ヒドロキシ}-フェニル〕-6-(4-メトキシフェニル)-1,3,5-トリアジン	-	-	-	-	3	3
コエンザイムQ10	-	0.03	-	-	-	-
ベヘニルアルコール	-	-	-	0.1	-	-
δ-トコフェロール	-	-	-	-	-	1
(アクリル酸ヒドロキシエチル/アクリルジメチルタウリンNa) コポリマー	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
植物性スクワラン	1	1	1	1	1	1
モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン(20E.O.)	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22
トリメリト酸トリ2-エチルヘキシル	5	5	5	5	5	5
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部
合計	100	100	100	100	100	100
きしみに対する評点 (N=5)	48.2	82.6	50.6	79.0	38.0	59.8

【0079】

結果を表3に示す。

紫外線吸収剤としてジメトキシベンジリデンジオキソイミダゾリジンプロピオン酸-2-エチルヘキシル、2,4,6-トリス〔4-(2-エチルヘキシルオキシカルボニル)アニリノ〕-1,3,5-トリアジン、又は2,4-ビス-〔{4-(2-エチルヘキシルオキシ)-2-ヒドロキシ}-フェニル〕-6-(4-メトキシフェニル)-1,3,5-トリアジンを用いた場合でも、これら紫外線吸収剤とPQQ-2Naを組合わせた製剤と比較して、パルミチン酸レチノール、テトラヘキシルデカン酸アスコルビル、δ-トコフェロール、コエンザイムQ10、又はベヘニルアルコールを配合した組成物では、きしみ感が抑えられ、使用感が著しく向上した(実施例8~10)。

【0080】

(3) 使用感評価(べたつき感の評価No. 1)

外用組成物のべたつき感を評価した。

具体的には、表4、表5の組成に従って調製した実施例及び比較例の各外用組成物の米粒大の量を、5名の判定員(平均年齢36歳、女性)の前腕内側部に塗布し、約3cm四方に指で塗り伸ばした直後のべたつき感をVAS法により評価した。評点は、べたつく場合を評点0とし、べたつかない場合を評点100とした。

【0081】

【表 4】

(単位：w/w%)

	比較例9	比較例10	実施例11	比較例11	実施例12
PQQ-2Na	—	0.01	0.01	0.01	0.01
パラメトキシケイ皮酸 2-エチルヘキシル	5	5	5	10	10
フェノキシエタノール	—	—	0.5		
1, 2-ヘキサンジオール	—	—	—	—	5
(アクリル酸ヒドロキシエチル/アクロイルジメチルタウリンNa) コポリマー	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
植物性スクワラン	1	1	1	1	1
モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン (20E.O.)	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22
精製水	残部	残部	残部	残部	残部
合計	100	100	100	100	100
べたつきに対する評点 (N=5)	56.8	40.0	73.8	30.4	74.0

10

【0082】

【表 5】

(単位：w/w%)

	比較例12	実施例13
PQQ-2Na	0.01	0.01
ジメチコジエチルベンザルマロネート	10	10
パルミチン酸レチノール	—	0.03
(アクリル酸ヒドロキシエチル/アクロイルジメチルタウリンNa) コポリマー	1.5	1.5
植物性スクワラン	1	1
モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン (20E.O.)	0.22	0.22
精製水	残部	残部
合計	100	100
べたつきに対する評点 (N=5)	49.0	80.2

20

30

【0083】

紫外線吸収剤のような脂溶性の高い成分を配合した化粧品は、べたつきを感じやすく使用感が悪くなるという課題があった。

結果を表 4 に示す通り、紫外線吸収剤のパラメトキシケイ皮酸 2-エチルヘキシルに PQQ-2Na を配合すると、パラメトキシケイ皮酸 2-エチルヘキシルのみの場合（比較例 9）よりも、べたつき感が増し、使用感が悪化した（比較例 10、比較例 11）。しかし、そこにフェノキシエタノール、又は 1, 2-ヘキサンジオールを配合すると、PQQ-2Na 添加によるべたつき感増大が抑制されただけでなく、パラメトキシケイ皮酸 2-エチルヘキシル単独の場合よりもべたつき感が抑えられ、使用感が著しく向上した（実施例 11、12）。

40

また、結果を表 5 に示す通り、PQQ-2Na に加えて紫外線吸収剤のジメチコジエチルベンザルマロネートを 10 重量% 配合した組成物（比較例 12）に比べて、そこにパルミチン酸レチノールを配合した組成物（実施例 13）は、紫外線吸収剤によるべたつきが抑えられ、使用感が著しく優れていた。

【0084】

(4) 使用感評価（べたつき感の評価 No. 2）

下記表 6 の組成に従って調製した実施例および比較例の各外用組成物を、「きしみ感の評価 No. 1」と同じ方法で行い、製剤のべたつき感を評価した。

50

【表 6】

(単位：w/w%)

	比較例13	実施例14	比較例14	実施例15	比較例15	実施例16
PQQ-2Na	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
ジメトキシベンジリデンジオキソイミダゾリジンプロピオン酸-2-エチルヘキシル	1	1	-	-	-	-
2,4,6-トリス〔4-(2-エチルヘキシルオキシカルボニル)アニリノ〕-1,3,5-トリアジン	-	-	1	1	-	-
2,4-ビスー〔{4-(2-エチルヘキシルオキシ)-2-ヒドロキシ}-フェニル〕-6-(4-メトキシフェニル)-1,3,5-トリアジン	-	-	-	-	3	3
コエンザイムQ10	-	0.03	-	-	-	-
ベヘニルアルコール	-	-	-	0.1	-	-
δ-トコフェロール	-	-	-	-	-	1
トリメリト酸トリ-2-エチルヘキシル	5	5	5	5	5	5
(アクリル酸ヒドロキシエチル/アクリルジメチルタウリンNa)コポリマー	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
植物性スクワラン	1	1	1	1	1	1
モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン(20E.O.)	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部
合計	100	100	100	100	100	100
べたつきに対する評点(N=5)	55.8	71.8	56.4	64.2	44.0	58.4

【0085】

結果を表6に示す。

PQQ-2Naに加えて、紫外線吸収剤としてジメトキシベンジリデンジオキソイミダゾリジンプロピオン酸-2-エチルヘキシル、2,4,6-トリス〔4-(2-エチルヘキシルオキシカルボニル)アニリノ〕-1,3,5-トリアジン、又は2,4-ビスー〔{4-(2-エチルヘキシルオキシ)-2-ヒドロキシ}-フェニル〕-6-(4-メトキシフェニル)-1,3,5-トリアジンを用いた組成物(比較例13~15))に比べて、そこにコエンザイムQ10、ベヘニルアルコール、又はδ-トコフェロールを配合した組成物(実施例14~16)は、べたつき感が抑えられ、使用感が著しく優れていた。

【0086】

(5) 光安定性の評価No. 1

外用組成物中のPQQ-2Na又はその塩の光安定性を評価した。

具体的には、表7、表8の組成に従って調製した実施例および比較例の各外用組成物を、ガラス製スクリーバイアル(容量10mL)に2gずつ充填し、サンテスター(機器名：SUNTESTET XLS+)にて積算照射量3万kJ/m²(765W/m²×3hr)の光照射を行った後に、HPLCによりPQQ-2Naの残存量を定量した。

さらに以下の式に従い、PQQ残存率を算出した。

PQQ-2Na残存率(%)

= (照射サンプルのPQQ-2Na含有量/未照射サンプルのPQQ-2Na含有量) ×

100

【0087】

【表7】

(単位：w/w%)

	比較例 16	比較例 17	比較例 18	比較例 19	比較例 20	実施例 17	実施例 18	実施例 19
PQQ-2Na	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
パラメトキシケイ皮酸2-エチルヘキシル	—	5	—	—	—	5	5	5
酢酸トコフェロール	—	—	0.1	—	—	0.1	—	—
フェノキシエタノール	—	—	—	0.5	—	—	0.5	—
プロピルパラベン	—	—	—	—	0.1	—	—	0.1
(アクリル酸ヒドロキシエチル/アクリルジメチルタウリンNa) コポリマー	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
植物性スクワラン	1	1	1	1	1	1	1	1
モノステアリン酸ホリオキシエチレンソルビタン(20E.O.)	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
合計	100	100	100	100	100	100	100	100
PQQ 残存率(%)	50	68	36	46	63	76	75	72

【0088】

【表8】

(単位：w/w%)

	比較例 21	実施例 20	実施例 21
PQQ-2Na	0.01	0.01	0.01
パラメトキシケイ皮酸2-エチルヘキシル	10	10	10
酢酸トコフェロール	—	0.1	—
プロピルパラベン	—	—	0.1
(アクリル酸ヒドロキシエチル/アクリルジメチルタウリンNa) コポリマー	1.5	1.5	1.5
植物性スクワラン	1	1	1
モノステアリン酸ホリオキシエチレンソルビタン(20E.O.)	0.22	0.22	0.22
精製水	残部	残部	残部
合計	100	100	100
PQQ 残存率(%)	80	93	86

【0089】

結果を表7、表8に示す。

PQQ-2Naを含む組成物に、紫外線吸収剤であるパラメトキシケイ皮酸2-エチルヘキシルを加えた比較例17に、さらに酢酸トコフェロール、フェノキシエタノール、又はプロピルパラベンを配合することにより、PQQ-2Naの光安定性が著しく向上した(実施例17～19)。これにより、(a)、(b)、及び(c)の3成分を配合することにより、使用感に優れ、かつPQQ又はその塩の光安定性に優れる製剤となることが確認できた。

【0090】

(6) 光安定性の評価No. 2

外用組成物中のPQQ-2Na又はその塩の光安定性を評価した。

具体的には、表9に示す組成の実施例および比較例の各外用組成物を調製し、ガラス製スクリーバイアル(容量10mL)に2gずつ充填した。そのサンプルを光安定性試験

装置（Light-Tron LT-120 D3CJ型、ナガノ科学株式会社）を用いて、D65ランプを光源として、積算照射量120万lx・hr（5000lx×240時間）の光を照射した。「光安定性の評価No. 2」と同じ方法で、HPLCを用いてPQQ-2Naの残存量を測定し、PQQ-2Naの残存率を算出した。

【0091】

【表9】

（単位：w/w%）

	比較例22	比較例23	比較例24	比較例25	実施例22	実施例23
PQQ-2Na	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン	-	-	10	-	10	-
2-[-4-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシベンゾイル]安息香酸ヘキシルエステル	-	-	-	10	-	10
酢酸トコフェロール	-	1	-	-	1	1
(アクリル酸ヒドロキシethyl/アクリル酸メチルタリウムNa) コポリマー	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
植物性スクワラン	1	1	1	1	1	1
モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン(20E.O.)	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22	0.22
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部
合計	100	100	100	100	100	100
PQQ残存率(%)	63	58	68	61	79	95

【0092】

結果を表9に示す。

PQQ-2Naを含む組成物に、紫外線吸収剤である4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタンを加えた比較例24、及び紫外線吸収剤である2-[-4-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシベンゾイル]安息香酸ヘキシルエステルを加えた比較例25に、それぞれ酢酸トコフェロールを配合することにより、PQQ-2Naの光安定性が著しく向上した（実施例22、及び実施例23）。

【0093】

（7）粘度安定性の評価

外用剤においては、製剤の粘度安定性を保つことが重要となる。そのため、本発明の外用組成物の粘度安定性を評価した。

具体的には、表10に示す各外用組成物を調製し、ガラス製スクリーバイアル（容量30mL）にねじ口の最上部まで充填し、サンテスター（機器名：SUNTEST XLS+）にて積算照射量12万kJ/m²（365W/m²×92hr）の光照射を行い、25℃にて恒常化後、回転粘度計（TVB-10H、ローターNo.：H7）にて5rpmにおける粘度を測定し、粘度安定性を以下の式2に従い算出した。

粘度維持率(%) = [(エージング品の粘度) / (スタート品の粘度)] × 100

【0094】

【表 10】

(単位：w/w%)

	比較例 26	実施例 24
PQQ-2Na	0.01	0.01
パラメトキシケイ皮酸 2-エチルヘキシル	5	5
メチルパラベン	—	0.1
(アクリル酸ヒドロキシエチル/アクリルジメチルタウリンNa) コポリマー	1.5	1.5
植物性スクワラン	1	1
モノステアリン酸ホリオリオキシエチレンソルビタン (20E.O.)	0.22	0.22
精製水	残部	残部
合計	100	100
粘度維持率 (%)	89	96

10

【0095】

結果を表 10 に示す。パラメトキシケイ皮酸 2-エチルヘキシル、及び PQQ-2Na を合わせた処方と、光照射後において粘度低下が認められた（比較例 26）。しかし、そこにメチルパラベンを配合すると、粘度安定性が向上した（実施例 24）。

20

【0096】

以上より、(a) PQQ 又はその塩、及び (b) 紫外線吸収剤を含有する製剤に、上記 (c) 成分を添加することにより、使用感が顕著に向上し、PQQ 又はその塩の含有量の低下が抑えられ、さらに製剤の粘度低下も抑えられることが分かる。

【0097】

以下の表 11～14 に、本発明の外用組成物の処方例を示す。表中の数値の単位は、w/w% である。

【表 1 1】

成分名	製剤例1	製剤例2	製剤例3	製剤例4	製剤例5
	配合量(%)	配合量(%)	配合量(%)	配合量(%)	配合量(%)
ヒドロキノン2ナトリウム	0.01	0.01	0.01	0.05	0.5
パラメキシケイ皮酸2-エチルヘキシル	20	10	1	—	—
2,4,6-トリス[4-(2-エチルヘキシルオキシカルボニル)アニリノ]-1,3,5-トリアジン	—	—	—	5	0.5
酢酸トコフェロール	0.1	—	—	1	—
δ-トコフェロール	0.05	—	—	—	—
ニコチン酸トコフェロール	—	—	—	—	—
パルミチン酸レチノール	—	0.001	—	—	—
コエンザイムQ10	—	—	0.05	—	—
テトラヘキシルデカン酸アスコルビル	—	—	0.01	—	—
パルミチン酸アスコルビル	—	0.01	—	—	0.025
ベヘニルアルコール	—	—	—	1	—
フェノキシエタノール	—	—	—	—	—
1,3-ペンタンジオール	—	—	—	—	—
1,2-ヘキサンジオール	—	—	—	0.5	1
ブチルヒドロキシアニソール	—	—	0.0005	—	—
没食子酸プロピル	0.1	—	—	—	—
クロロゲン酸	—	0.05	—	—	—
ジブチルヒドロキシトルエン	—	—	—	—	—
カルボキシビニルポリマー	0.1	—	—	0.2	—
アクリル酸-メタクリル酸アルキル共重合体	0.1	0.1	—	—	0.1
(アクリル酸ヒドロキシエチル/アクリロイルジメチルタウリンNa)コポリマー	1.2	0.05	—	0.75	—
ポリアクリル酸アンモニウム	—	—	—	—	—
1,3-ブチレングリコール	10	—	—	5	—
DPG	5	—	—	5	—
軽質流動パラフィン	1	5	1	2	—
スクワラン	0.75	0.1	—	0.51	—
オリーブ油	3	—	—	—	1
トリメリト酸トリ2-エチルヘキシル	—	—	15	30	20
イソノナン酸イソノニル	—	—	—	10	—
テトラ2-エチルヘキサン酸ペンタエリトリット	6	—	—	6	10
トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル	—	5	15	20	2
モノステアリン酸トリグリセリル	—	0.5	0.5	0	0.25
モノステアリン酸グリセリン	0.3	—	—	0.3	—
イソステアリン酸トリオキシエチレンソルビタン(20E.O.)	0.6	—	—	0.6	—
モノステアリン酸トリオキシエチレンソルビタン(20E.O.)	0.17	0.01	—	0.11	—
NaOH	適量	適量	適量	適量	適量
トリエタノールアミン	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	100	100	100	100	100

【0098】

【表 1 2】

成分名	製剤例6	製剤例7	製剤例8	製剤例9	製剤例10
	配合量(%)	配合量(%)	配合量(%)	配合量(%)	配合量(%)
ヒドロキノン2ナトリウム	0.1	0.005	0.01	0.02	0.3
ジメチルエチルベンザルマロネート	—	—	5	—	—
ジバラトキシケイ皮酸モノ-2-エチルヘキサン酸グリセリル	—	—	—	—	—
4-tert-ブチル-4'-メキシジベンゾイルメタン	—	—	—	0.2	10
ビスエチルヘキシルオキシフェノールメキシフェニルトリアジン	3	0.5	—	—	—
酢酸トコフェロール	0.5	—	0.01	—	—
δ-トコフェロール	—	0.03	—	—	—
ニコチン酸トコフェロール	—	—	—	0.05	—
バルミチン酸レチノール	—	—	—	—	0.001
コエンザイムQ10	—	0.001	—	—	—
テトラヘキシルデカン酸アスコルビル	—	—	—	0.001	—
バルミチン酸アスコルビル	0.001	0.03	—	—	—
ベヘニルアルコール	0.5	—	—	0.01	—
フェノキシエタノール	—	0.3	0.1	—	0.001
1,3-ペンタンジオール	4	—	—	—	—
メチルパラベン	—	—	—	0.05	—
ブチルパラベン	—	—	—	0.05	—
ブチルヒドロキシアニソール	—	—	0.03	—	—
没食子酸プロピル	0.05	—	—	—	—
クロロゲン酸	—	0.025	—	—	—
ジブチルヒドロキシルエン	0.005	—	0.01	—	0.1
直鎖型ジメチルポリシロキサン	—	3	—	—	—
メチルフェニルポリシロキサン	—	7.5	10	—	—
シクロペンタシロキサン	30	—	—	4	—
オクタメチルポリシロキサン	—	—	3	—	—
PEG/PPG-19/19ジメチコン	—	—	—	—	3
PEG-10ジメチコン	10	5	—	—	—
ラウリルPEG-9ホリジメチルシロキシエチルジメチコン	4	—	2	—	—
カルボキシビニルポリマー	—	—	—	0.1	0.1
アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体	0.1	—	0.05	—	0.1
(アクリル酸ヒドロキシエチル/アクリロイルジメチルタウリンNa)コホリマー	—	0.75	—	0.56	—
1,3-ブチレンジオール	—	5	—	—	7.5
DPG	—	5	—	—	5
軽質流動パラフィン	2.5	0	5	—	5
スクワラン	—	0.51	—	0.38	—
オリーブ油	—	—	—	—	—
トリメリト酸トリ-2-エチルヘキシル	5	—	1	—	10
イソノナン酸イソノニル	10	—	—	—	5
テトラ-2-エチルヘキサン酸ペンタエリトリット	—	—	—	—	7.5
トリ-2-エチルヘキサン酸グリセリル	10	6	—	—	20
モノステアリン酸ホリグリセリル	0.25	—	0.5	0.5	0
モノステアリン酸グリセリン	—	0.3	—	—	0.3
イソステアリン酸ホリオキシエチレンソルビタン(20E.O.)	—	0.6	—	—	0.6
モノステアリン酸ホリオキシエチレンソルビタン(20E.O.)	—	0.11	—	0.083	—
NaOH	適量	適量	適量	適量	適量
トリエタノールアミン	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	100	100	100	100	100

【0099】

【表 1 3】

成分名	製剤例11	製剤例12	製剤例13	製剤例14	製剤例15
	配合量(%)	配合量(%)	配合量(%)	配合量(%)	配合量(%)
ヒドロキリンキン2ナトリウム	0.0001	0.02	0.002	0.0001	0.01
2,4,6-トリス〔4-(2-エチルヘキシルオキシカルボニル)アニリノ〕-1,3,5-トリアジン	0.01	—	—	—	—
ジメチルジエチルペンサルマロネート	—	—	—	—	—
ジヘキサメチルケイ皮酸モノ-2-エチルヘキサン酸グリセリル	—	3	—	—	—
パラジメチルアミノ安息香酸アミル	—	—	2	—	—
ジメチルペンジリテンジオキソイミダゾリジンプロピオン酸2-エチルヘキシル	—	—	—	—	3
パラジメチルアミノ安息香酸2-エチルヘキシル	—	—	—	1	—
酢酸トコフェロール	—	—	—	0.01	0.3
δ-トコフェロール	—	0.01	—	—	—
ニコチン酸トコフェロール	—	—	0.005	—	—
コエンザイムQ10	—	—	—	0.01	—
テトラヘキシルデカン酸アスコルビル	0.0001	0.1	—	—	—
パルミチン酸アスコルビル	—	—	0.005	—	0.1
ベヘニルアルコール	—	—	1	—	—
フェノキシエタノール	—	0.05	0.05	—	0.1
メチルパラベン	0.01	—	—	—	0.05
ブチルヒドロキシアニソール	0.003	—	—	0.1	—
没食子酸プロピル	—	—	0.05	—	—
クロロゲン酸	—	0.1	—	—	—
直鎖型ジメチルシリロキサン	—	—	10	—	—
メチルフェニルシリロキサン	8	—	—	1	—
カプリルトリメチコン	—	—	—	—	—
シクロペンタシロキサン	—	5	—	—	6
ラウリルPEG-9ホリジメチルシリロキシエチルジメチコン	—	—	3	—	—
カルボキシニルホリマー	0.1	0.1	—	—	—
アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体	—	—	0.05	—	0.1
(アクリル酸ヒドロキシエチル/アクリロイルジメチルタウリンNa)コホリマー	0.19	0.56	—	—	0.56
ポリアクリル酸アンモニウム	—	—	—	—	—
1,3-ブチレングリコール	—	—	5	1	—
DPG	—	—	—	—	3
軽質流動パラフィン	—	2.5	1	—	—
スクワラン	0.13	0.38	—	—	0.38
オリーブ油	2	—	—	0.05	0.1
トリメリト酸トリ2-エチルヘキシル	—	5	4	—	10
イソノナン酸イソノニル	—	10	5	—	5
テトラ2-エチルヘキサン酸ペンタエリトリット	—	—	—	—	0.55
トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル	—	10	15	—	15
モノステアリン酸ホリグリセリル	0.25	0.25	0.3	—	—
モノステアリン酸グリセリン	—	—	—	0.1	—
イソステアリン酸ホリオキシエチレンソルビタン(20E.O.)	—	—	—	—	—
モノステアリン酸ホリオキシエチレンソルビタン(20E.O.)	0.028	0.083	—	0.15	0.083
NaOH	適量	適量	適量	適量	適量
トリエタノールアミン	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	100	100	100	100	100

【0 1 0 0】

【表 1 4】

成分名	製剤例16 配合量(%)	製剤例17 配合量(%)	製剤例18 配合量(%)	製剤例19 配合量(%)	製剤例20 配合量(%)	製剤例21 配合量(%)
ビロキニンキノ2ナトリウム	0.03	0.005	0.1	1	0.01	0.02
ジメキシベンジリデンジオキソイミダゾリジンプロピオン酸2-エチルヘキシル	—	—	3	—	—	—
α -シアノ- β -フェニルヘイ皮酸2-エチルヘキシル	—	—	—	—	—	10
2-[4-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシベンゾイル]安息香酸ヘキシルエステル	10	0.1	—	—	—	—
ベンゾフェノン-3	—	—	—	—	4	—
ベンゾフェノン-9	—	—	—	0.1	—	—
酢酸トコフェロール	—	—	1	—	0.1	—
δ -トコフェロール	0.005	0.01	—	—	—	—
ニコチン酸トコフェロール	—	0.01	—	0.05	—	0.05
パルミチン酸レチノール	—	—	—	0.005	—	—
コエンザイムQ10	—	—	—	0.005	—	—
テトラヘキシルデカン酸アスコルビル	—	0.01	0.5	—	0.01	0.001
パルミチン酸アスコルビル	—	—	—	—	0.01	—
ベヘニルアルコール	1	—	1	—	0.5	0.01
フェノキシエタノール	—	—	—	—	0.5	—
1,3-ペンタンジオール	—	0.5	—	—	—	—
1,2-ヘキサジオール	—	0.5	1	—	—	0.05
メチルパラベン	—	0.1	—	0.15	—	0.05
ブチルパラベン	—	—	0.1	—	—	—
プロピルパラベン	0.5	—	—	0.15	—	—
直鎖型ジメチルホリスロキサン	—	—	—	—	4	—
メチルフェニルホリスロキサン	—	—	—	3	—	—
カプリリトリメチコン	—	2.5	—	—	—	—
オクタメチルトリシロキサン	3	—	—	—	—	—
PEG-10ジメチコン	—	—	0.3	—	—	—
カルボキシビニルホリマー	0.2	0.01	0.3	0.15	0.2	0.1
アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体	—	0.1	—	—	—	—
(アクリル酸ヒドロキシエチル/アクリロイルジメチルタウリンNa)コホリマー	—	1.5	0.75	0.75	0.38	0.56
ポリアクリル酸アンモニウム	0.4	—	—	—	0.75	—
1,3-ブチレングリコール	10	—	1	—	—	—
DPG	—	—	—	5	—	—
軽質流動パラフィン	5	—	0.5	1	—	—
スクワラン	—	1.02	0.51	0.51	0.26	0.38
オリーブ油	0.05	0.1	—	—	2	—
トリメチル酸トリ2-エチルヘキシル	7	—	4	6	10	—
イソノナン酸イソノニル	10	—	5	10	8	—
テトラ2-エチルヘキサン酸ペンタエリトリット	—	0.25	0.15	—	0.25	—
トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル	20	0.5	10	8	15	—
モノステアリン酸ポリグリセリル	0.5	—	0.1	—	—	0.5
モノステアリン酸グリセリン	—	0.2	—	0.1	—	—
イソステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン(20E.O.)	0.1	—	—	—	0.05	—
モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン(20E.O.)	—	0.22	0.11	0.11	0.055	0.083
NaOH	適量	適量	適量	適量	適量	適量
トリエタノールアミン	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製水	100	100	100	100	100	100

【産業上の利用可能性】

【0101】

本発明の外用組成物は、PQQ又はその塩を含み、使用感及び保存安定性に優れるため、商品価値が高いものである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 8/33 (2006.01) A 6 1 K 8/33

(56)参考文献 特開2012-097020 (JP, A)
特開2011-026226 (JP, A)
特開平09-249545 (JP, A)
特開平08-099856 (JP, A)
特開平02-142713 (JP, A)
特開2010-013374 (JP, A)
特開2011-037786 (JP, A)
特開平11-335258 (JP, A)
特開2012-211129 (JP, A)
特開平08-020585 (JP, A)
特開2013-151480 (JP, A)
特開2013-184900 (JP, A)
特開2011-068566 (JP, A)
特開平05-221841 (JP, A)
特開平03-112912 (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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)