(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4112764号
(P4112764)

(45)発行日　平成20年7月2日(2008.7.2)　(24)登録日　平成20年4月18日(2008.4.18)

(51)Int.Cl.			F I	
A61K	8/67	(2006.01)	A61K	8/67
A61K	8/34	(2006.01)	A61K	8/34
A61K	8/97	(2006.01)	A61K	8/97
A61K	8/81	(2006.01)	A61K	8/81
A61K	8/41	(2006.01)	A61K	8/41

請求項の数 4　(全 9 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願平11-329030
(22)出願日　平成11年11月19日(1999.11.19)
(65)公開番号　特開2001-139453(P2001-139453A)
(43)公開日　平成13年5月22日(2001.5.22)
審査請求日　平成18年6月8日(2006.6.8)

(73)特許権者　000000114
株式会社伊勢半
東京都千代田区五番町７番地
(74)代理人　100066692
弁理士　浅村　皓
(74)代理人　100072040
弁理士　浅村　肇
(74)代理人　100107504
弁理士　安藤　克則
(74)代理人　100090701
弁理士　小堀　貞文
(72)発明者　狩野　秀道
茨城県水海道市坂手町５６８７－３　株式会社　伊勢半　水海道研究所内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】皮膚外用剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ａ）パルミチン酸レチノール０．０００５重量％以上１．０重量％未満、（ｂ）エピガロカテキンガレードを含む緑茶抽出物及びタンニン酸から選ばれる一種以上０．００１重量％以上１重量％以下、（ｃ）アクリル酸とメタクリル酸アルキルとの共重合体０．０５～２重量％および（ｄ）ｐＨを３～１２にする量のトリエタノールアミンまたは２－アミノ－２－ヒドロキシメチル－１，３－プロパンジオールを含有する、水中油型乳化系皮膚外用剤。
【請求項２】
ｐＨを５．０～８．０にする量の成分（ｄ）を含有する、請求項１に記載の皮膚外用剤。
【請求項３】
ｐＨを５．５～７．５にする量の成分（ｄ）を含有する、請求項１に記載の皮膚外用剤。
【請求項４】
前記メタクリル酸アルキルのアルキル基の炭素数が１０～３０であることを特徴とする、請求項１に記載の皮膚外用剤。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【産業上の利用分野】

本発明は、レチノイド類を含有する皮膚外用剤において、レチノイド類の化学的安定性が著しく向上し、製品としての有効性が長期に保たれる水中油型乳化系皮膚外用剤組成物に関するものである。

【０００２】

【従来の技術】

レチノイド類は遺伝子発現制御に関し、皮膚の光老化、光色素沈着、皮膚癌化、皮膚角化症、ふけ症、乾癬、アクネ等の予防や治療に有効な成分であることが知られているが、構造的に極めて不安定なレチノイド類の安定化を確立し得なかった。

従来、このようなレチノイド類の安定化をはかるため、様々な提案がされてきた。

例えば、トコフェロール、エチレンジアミン四酢酸塩およびエステル油を配合したビタミンＡを安定に配合した乳化系皮膚外用材組成物（特公平２－４４８０６）、油溶性抗酸化剤とアスコルビン酸類、ベンゾフェノン系化合物を配合した皮膚外用剤（特開平６－３２７１４）、ブタンジオールと油溶性抗酸化剤を配合した皮膚外用剤（特開平６－３２７１６）、水中油型乳化液とビタミンＡ類を含有するスキンケア組成物であって、ｐＨ４～１０、低不飽和度を有する油相を含み、油溶性抗酸化剤、キレート化剤、乳化液の油および水相のそれぞれに存在する酸化防止剤とキレート化剤を含み、４０℃で１３週間の保存後にレチノイド類が約７０％保持しているスキンケア組成物（特開平８－１９３０１９）がある。

【０００３】

【発明が解決しようとする課題】

前述のごとくレチノイド類は構造的に極めて不安定であり、光、空気、熱、金属イオン等により容易に反応し、変質して有効性を失うため、従来から乳化系皮膚外用剤に安定に配合する事が困難であった。

【０００４】

本発明らは、上記の目的を達成するために鋭意検討した結果、

（ａ）レチノイド類から選ばれる一種以上、

（ｂ）カテキン類およびタンニン類から選ばれる一種以上、

（ｃ）アクリル酸とメタクリル酸アルキルとの共重合体、および

（ｄ）塩基性物質、

を含有する、水中油型乳化系皮膚外用剤とすることによって上記目的が達成されることを見出し、本発明を完成するに至った。

【０００５】

【本発明の実施の形態】

本発明に用いられるレチノイド類は、ビタミンＡ活性を示す化合物であり、生体内で最終的には結合蛋白質と結合したレチノイン酸の複合体として働く化合物の総称である。本発明に使用するレチノイド類の種類や量には特に制限はない。その種類や量は、皮膚外用剤の使用目的に応じて自由に選ばれる。したがって、レチノイン酸の各種異性体、その塩類、エステル類、アミド類をはじめとし、レチノールの各種異性体、そのエステル類、レチナールの各種異性体、そのアセタール類、シッフ塩基等が包含される。異性体としては、オールトランス型または１３シス型が好ましい。又、誘導体をより具体的に示すと、レチノイン酸誘導体としては金属塩、有機アミン塩、一級アルコールとのエステル、多価アルコールとのアセタール等が例示される。尚、レチノイド類は一種だけでなく混合物であっても良く、レチノイド類を含有する水産動物の組織から得た脂肪油や抽出液であっても良い。好ましくは、レチノール、レチノイン酸、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、より好ましくは、パルミチン酸レチノールである。レチノイド類の量は、レチノイン酸の場合０．０００１重量％以上２重量％以下、パルミチン酸レチノールの場合０．０００５重量％以上１．０重量％未満、その他の化合物の場合０．０００５重量％以上１０重量％以下が好ましい。

【０００６】

本発明において、「カテキン類」とは、３－オキシフラバンのポリオキシ誘導体をいい、

「タンニン類」とは、タンパク質を凝集させる能力のある植物性のフェノール化合物をいう。これらの種類や量は、皮膚外用剤の使用目的に応じて自由に選ばれる。２種類以上を組み合せて使用してもよい。これらは、植物から抽出される複雑なポリフェノール混合物としても得られる。しかし、上記の定義に該当する限り、縮合型か非縮合型かは問わない。重合度や由来等により制限されることもない。天然由来の抽出物には骨格構造の異なるポリフェノールの単量体や多量体が混在しているのが普通である。エピカテキン、ガロカテキン、ガロタンニン、エラジタンニン、プロシアタンニジン、プロアントシアニジン、フラボノイド等の構成単位の骨格構造を例示することができる。しかし、これら以外の成分を含む抽出物を除外するものではない。上のような抽出物は、本発明においてそのまま使用することができる。

カテキン類として好ましいのは、緑茶抽出物（特に好ましくはエピガロカテキンガレードを含むもの）である。タンニン類として好ましいのは、タンニン酸である。

【０００７】

カテキン類とタンニン類の合計配合量は、本発明の効果を発揮する限り特に制限はなく、レチノイド類の量と安定化が求められる程度に応じて選ばれる。好ましくは０．００１重量％以上である。過剰に配合しても本発明の効果を阻害するものではない。しかしながらより良い効果を発現させるためにはカテキン類、タンニン類が溶解状態であることが好ましく、著しく過剰に配合した場合、乳化系外用剤中での析出があり品質を損ねることがあるので注意が必要である。好ましくは１重量％以下である。

【０００８】

本発明に使用されるアクリル酸とメタクリル酸アルキルとの共重合体は、本発明の目的とする効果を奏する限り、特に限定されない。本発明の効果を損なわない程度にこれら以外の重合単位を含んでいてもよい。メタクリル酸アルキルのアルキル基の炭素数は、好ましくは１０～３０である。本発明で使用するアクリル酸とメタクリル酸アルキルとの共重合体は常法により製造することができる。具体例としては、カルボキシビニルポリマーと称されるカーボポール１３４２（米国、ビー・エフ・グットリッチ・ケミカル社製、登録商標）、ＰＥＭＵＬＥＮ　ＴＲ－１（同）、ＰＥＭＵＬＥＮ　ＴＲ－２（同）などが挙げられる。これらはいずれも市販されており、商業的に入手可能である。

【０００９】

これらは一種または二種以上配合することができる。配合量は、本発明の効果を発揮する限り、特に限定されない。配合量が過剰になると粘度が高くなりすぎ、製剤としての使用性の観点からも好ましくないことがある。好ましくは、０．０５～２重量％の割合である。

【００１０】

本発明に使用する塩基性物質の種類や量には特に制限はない。その種類や量は、皮膚外用剤の使用目的に応じて自由に選ばれる。これは、本発明に使用されるアクリル酸とメタクリル酸アルキルとの共重合体の有するカルボキシル基の対イオンとなる。２種類以上を組み合わせて使用してもよい。具体的には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、モノエタノールアミン、トリエタノールアミン、（モノ,ジ,トリ）エタノールアミン、モノイソプロパノールアミン、（モノ,ジ,トリ）イソプロパノールアミン、２－アミノ－２－メチル－１－プロパノール、２－アミノ－２－メチル－１,３－プロパンジオール、２－アミノ－２－ヒドロキシメチル－１,３－プロパンジオール、ＰＯＥ(n)アルキルアミン、塩基性アミノ酸などがある。これらは乳化系皮膚外用剤としての要件にあわせて選択できると共にそれらを組み合わせても使用し得る。好ましくは、トリエタノールアミンおよび２－アミノ－２－ヒドロキシメチル－１，３－プロパンジオールである。塩基性物質の配合量は、本発明の水中油型乳化系皮膚外用剤のｐＨを３～１２にするような量、より好ましくはｐＨを５．０～８．０にする量、最も好ましくはｐＨを５．５～７．５にする量である。トリエタノールアミンの場合、目安としては、０．０５重量％以上５重量％以下程度の量である。

【００１１】

その他、乳化系皮膚外用剤一般的に配合される公知の水溶性高分子、保湿剤、油分、酸化防止剤、キレート化剤、紫外線吸収剤、光散乱する無機化合物、防腐剤、抗炎症剤、ホルモン剤、他の有効性を期待するビタミン剤、チロシナーゼ阻害剤、植物抽出成分、香料、色素等公知の化合物を併用できることは言うまでもない。
尚、本発明の皮膚外用剤の安定化効果は、組成物を充填する容器の種類により制限を受けずに発揮されるが、有効性を保つ絶対時間をより長く保つには、外界の不安定化要因を低減させるバリア性の高いものが好ましいと共に、光の影響に対しては遮光性または光吸収性の材質を用いたものが好ましい。しかし、商品の他要因から遮光性が十分でない場合は公知の光吸収化合物を配合しても良い。
本発明の乳化系皮膚外用剤組成物は、常法に従って乳液、クリーム、エアゾール、パックのような乳化系の剤形の医薬品、医薬部外品、化粧品に調整することができるが、発明の効果の発現の程度は必須成分の添加量、溶解状態、油相、水相等の存在状態などにより変化する。

【００１２】

以下本発明の実施の態様を更に詳細に実施例をあげて説明するが、本発明はこれにより限定されるものではない。

【００１３】

【実施例】

以下の実施例でレチノイド類の分析は高速液体クロマトグラフ法で行なった。日立製作所製高速液体クロマトグラフィー、カラムはInertsil ODS-IIを用い逆相で定量した。検出には、ＵＶ（紫外線）検出器を用い、３２５nmで検出した。

【００１４】

表１の配合に従ってＡをＢに分散後、Ｃを添加して中和する。次いで、別に混合しておいたＤ、Ｅをこれに添加して乳化物を得た。この乳化物をエポキシ樹脂をコートしたアルミチューブに充填して恒温槽中に保存した。尚、経時安定性は組成物中のレチニルパルミテートの初期濃度に対する経過日数後のパーセント（重量基準）で表示した。

【００１５】

【表１】

表１　酸化防止剤の種類の差

		配合量（重量％）						
		実施例１	実施例２	比較例１	比較例２	比較例３	実施例 11	実施例 12
Ａ	アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体（PEMULEN TR-1）	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
	カルボキシビニルポリマー	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Ｂ	精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
	タンニン酸	0.1	0	0	0	0	0.1	0
	緑茶抽出物（エピガロカテキンガレート含量１５％）	0	0.1	0	0	0	0	0.1
	エデト酸二ナトリウム	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
Ｃ	トリエタノールアミン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0	0
	2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオール	0	0	0	0	0	0.5	0.5
	精製水	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Ｄ	1,3-ブチレングリコール	10.0	10.0	10.0	10	10	10.0	10.0
	パラオキシ安息香酸メチル	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Ｅ	パルミチン酸レチノール（100 万 IU/g）	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
	トリ 2-エチルヘキサン酸グリセリル	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
	モノミリスチン酸ポリグリセリル	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	天然ビタミンＥ	0	0	0	0.	0	0	0
	ジブチルヒドロキシトルエン	0	0	0	0	0.1	0	0
	合計	100	100	100	100	100	100	100
４０℃、６ヶ月の安定性		88%	86%	75%	75%	75%	88%	86%
６０℃、２ヶ月の安定性		62%	60%	42%	48%	50%	61%	60%

【００１６】

表１において、比較例に比べ実施例はレチニルパルミテートの安定性が向上しているが、これは本発明にかかる効果である。

【００１７】

表２の配合に従ってＡをＢに分散後、Ｃを添加して中和する。次いで、別に混合しておいたＤ、Ｅをこれに添加して乳化物を得た。この乳化物をエポキシ樹脂をコートしたアルミチューブに充填して恒温槽中に保存した。尚、経時安定性は組成物中のレチニルパルミテートの初期濃度に対する経過日数後のパーセントで表示した。

【００１８】

【表２】

表2　タンニン酸量と緑茶抽出物量の効果

		配合量(重量%)	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	比較例4
	A	アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体(PEMULEN TR-1)	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
		カルボキシビニルポリマー	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
	B	精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
		タンニン酸	0.1	0.05	0.02	0	0	0	0
		緑茶抽出物(エピガロカテキンガレート含量15%)	0	0	0	0.1	0.05	0.02	0
		エデト酸ニナトリウム	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
	C	トリエタノールアミン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
		精製水	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
	D	1,3-ブチレングリコール	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
		パラオキシ安息香酸メチル	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
	E	パルミチン酸レチノール(100万IU/g)	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
		トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15
		モノミリスチン酸ポリグリセリル	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
		合計	100	100	100	100	100	100	100
40℃、6ヶ月の安定性			88%	88%	88%	86%	86%	88%	75%
60℃、2ヶ月の安定性			62%	60%	55%	60%	59%	57%	42%

【００１９】

表２において、比較例に比べ実施例はレチニルパルミテートの安定性が向上しているが、これは本発明にかかる効果である。

【００２０】

実施例９、１０では、表３の配合に従ってＡをＢに分散後、Ｃを添加して中和する。ついで、別に混合しておいたＤ、Ｅをこれに添加して乳化物を得た。比較例５、６では、Ｂ・Ｃ・Ｄを混合後Ｅに添加して乳化物を得た。これらの乳化物をエポキシ樹脂をコートしたアルミチューブに充填して恒温槽中に保存する。尚、経時安定性は組成物中のレチニルパルミテートの初期濃度に対する経過日数後のパーセント（重量基準）で表示した。

【００２１】

【表３】

表3　O／W乳化 と W/O乳化(PEMULEN無使用) の差

		配合量(重量%) 実施例9	実施例10	比較例5	比較例6
A	アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体(PEMULEN TR-1)	0.4	0.4	0	0
	カルボキシビニルポリマー	0.2	0.2	0	0
B	精製水	残部	残部	残部	残部
	タンニン酸	0.05	0	0.05	0
	緑茶抽出物(エピガロカテキンガレート含量15%)	0	0.05	0	0.05
	エデト酸ニナトリウム	0.02	0.02	0.02	0.02
	硫酸ナトリウム	0	0	1.0	1.0
C	トリエタノールアミン	0.5	0.5	0	0
	精製水	5.0	5.0	5.0	5.0
D	1,3-ブチレングリコール	10.0	10.0	10.0	10.0
	パラオキシ安息香酸メチル	0.3	0.3	0.3	0.3
E	パルミチン酸レチノール(100万IU/g)	0.4	0.4	0.4	0.4
	トリ(2-エチルヘキサン酸)グリセリル	10.0	10.0	10.0	10.0
	モノミリスチン酸ポリグリセリル	1.0	1.0	0	0
	デカメチルシクロペンタシロキサン	25.0	25.0	25.0	25.0
	ポリエーテル変性シリコン(HLB5)	0	0	3.0	3.0
	ジメチルジステリルアンモニウムヘクトライト	0	0	1.5	1.5
	合計	100	100	100	100
	60℃、2ヶ月の安定性	65%	60%	40%	40%

【００２２】
表３において、比較例に比べ実施例はレチニルパルミテートの安定性が向上しているが、これは本発明にかかる効果である。
【００２３】
以下、本発明のより具体的な配合例について説明する。
以下の各配合例にかかる皮膚外用剤は、いずれもすぐれたビタミンＡの安定効果を示した。
【表４】

配合例1 クリーム

		重量%
A	アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体	0.2
	(PEMULEN TR−1)	
	カルボキシビニルポリマー	0.3
B	精製水	残部
C	トリエタノールアミン	0.4
	精製水	5.0
D	1、3−ブチレングリコール	5.0
	グリセリン	5.0
	緑茶抽出物	0.5
	タンニン酸	0.05
	防腐剤	0.2
E	ビタミンA油	0.5
	スクワラン	2.0
	トリ2−エチルヘキサン酸グリセリル	10.0
	デカメチルシクロペンタシロキサン	4.0
	モノミリスチン酸ポリグリセリル	1.0
	合計	100

(製法) AをBに分散後、Cを添加して中和する。
ついで、別に混合しておいたD、Eを添加する。

【表５】

配合例2 乳液

A	アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体	0.15
	(PEMULEN TR−2)	
	精製水	15.0
	モノオレイン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン	0.4
B	1, 3−ブチレングリコール	5.0
	グリセリン	3.0
	タンニン酸	0.1
	防腐剤	0.2
C	トリエタノールアミン	0.1
	精製水	残部
D	パルミチン酸レチノール	0.3
	2−エチルヘキサン酸セチル	10.0
	デカメチルシクロポリシロキサン	4.0
	メチルポリシロイサン(10cs)	1.0
	香料	0.1
	合計	100

(製法) AをBに混合後、Cを添加して中和する。
ついで、別に混合しておいたDを添加する。

【００２４】

【発明の効果】

本発明の水中油型乳化系皮膚外用剤は、（ａ）レチノイド類から選ばれる一種以上、（ｂ）カテキン類およびタンニン類から選ばれる一種以上、（ｃ）アクリル酸とメタクリル酸アルキルとの共重合体および（ｄ）塩基性物質を含有することにより、レチノイド類の化学的安定性が著しく向上し、その結果、レチノイド類の経時的な減少による効果の経時低下を防止し、レチノイド類に基く乳化系皮膚外用剤の有効性を長期間保つことが可能である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. FI
Ａ６１Ｋ 8/06 (2006.01) Ａ６１Ｋ 8/06

(72)発明者 上田 裕司
茨城県水海道市坂手町５６８７－３ 株式会社 伊勢半 水海道研究所内

審査官 上條 のぶよ

(56)参考文献 特開平１１－２２８３４２（ＪＰ，Ａ）
特開平０８－１９３０１９（ＪＰ，Ａ）
特表平１０－５０１５２１（ＪＰ，Ａ）
特開平０６－０３２７１４（ＪＰ，Ａ）
特開昭５８－０４１８１３（ＪＰ，Ａ）
特開平０６－０３２７１６（ＪＰ，Ａ）
特開平１１－２９２８７０（ＪＰ，Ａ）
特開平１１－１８０８５０（ＪＰ，Ａ）
特開昭５９－２１６８１０（ＪＰ，Ａ）
特開平０７－０１０８９７（ＪＰ，Ａ）
特公平０１－０４４２３４（ＪＰ，Ｂ２）
特開平０８－２２５４２８（ＪＰ，Ａ）
特開平０５－３２００３６（ＪＰ，Ａ）
特開平１１－０４３４１７（ＪＰ，Ａ）
特開平０７－１８７９５０（ＪＰ，Ａ）
特開平０５－０９７６４４（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61K 8/00-99