202506141

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202506141 A

(43)公開日： 中華民國 114 (2025) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：113114301 (22)申請日： 中華民國 113 (2024) 年 04 月 17 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/728 (2006.01)* *A61P17/00 (2006.01)*

A61K8/73 (2006.01) *A61Q19/00 (2006.01)*

(30)優先權：2023/04/17 日本 2023-067455

(71)申請人：日商樂敦製藥股份有限公司 (日本) ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：児玉敬 KODAMA, TAKASHI (JP) ；謝 梅因西梅 TSE, MAYING TSEMAY (HK)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：8 項 圖式數：3 共 62 頁

(54)名稱

玻尿酸之皮膚滲透促進劑及玻尿酸之皮膚滲透促進方法、以及玻尿酸之皮膚滲透抑制劑及玻尿酸之皮膚滲透抑制方法

(57)摘要

本發明以控制玻尿酸之皮膚滲透性為課題，具體而言，目的在於提供一種針對皮膚外用組成物，用於促進或抑制特定之玻尿酸之皮膚滲透性的技術。另外，目的亦在於提供一種皮膚外用組成物，藉由控制玻尿酸之皮膚滲透性，使滋潤感、飽滿感、滲透感、親膚性、濕潤感等使用感亦優異。

用於解決上述課題之本發明係(B)重量平均分子量 100 萬以上之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽之皮膚滲透促進劑，其含有(A)重量平均分子量 60 萬以下之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽。而且，本發明係 D)重量平均分子量 10 萬以下之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽之皮膚滲透抑制劑，其含有(C)重量平均分子量 60 萬以上之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽。

【發明摘要】

【中文發明名稱】

玻尿酸之皮膚滲透促進劑及玻尿酸之皮膚滲透促進方法、以及玻尿酸之皮膚滲透抑制劑及玻尿酸之皮膚滲透抑制方法

【中文】

本發明以控制玻尿酸之皮膚滲透性為課題，具體而言，目的在於提供一種針對皮膚外用組成物，用於促進或抑制特定之玻尿酸之皮膚滲透性的技術。另外，目的亦在於提供一種皮膚外用組成物，藉由控制玻尿酸之皮膚滲透性，使滋潤感、飽滿感、滲透感、親膚性、濕潤感等使用感亦優異。

用於解決上述課題之本發明係(B)重量平均分子量100萬以上之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽之皮膚滲透促進劑，其含有(A)重量平均分子量60萬以下之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽。而且，本發明係D)重量平均分子量10萬以下之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽之皮膚滲透抑制劑，其含有(C)重量平均分子量60萬以上之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽。

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

玻尿酸之皮膚滲透促進劑及玻尿酸之皮膚滲透促進方法、以及玻尿酸之皮膚滲透抑制劑及玻尿酸之皮膚滲透抑制方法

【技術領域】

【0001】本發明係關於一種玻尿酸之皮膚滲透促進劑及玻尿酸之皮膚滲透促進方法、以及玻尿酸之皮膚滲透抑制劑及玻尿酸之皮膚滲透抑制方法。

【先前技術】

【0002】玻尿酸係由D-葡萄糖醛酸與N-乙醯葡萄胺糖構成之二醣單元呈直鏈狀連結之結構之黏多醣類，於生物體內作為填埋細胞、纖維之間的接合物質大量存在於真皮中，亦存在於表皮中。玻尿酸具有高保水性與黏彈性，因此被廣泛作為保濕劑等用作藥品、化妝品之成分。

【0003】但，玻尿酸為極高分子量，因此於用作皮膚外用劑成分時，難以滲透皮膚，實用上有無法充分發揮其功能之情況。因此，作為提高玻尿酸之經皮吸收性之嘗試，進行有如下嘗試：將玻尿酸低分子化之嘗試(專利文獻1：日本專利特表2002-533376號公報)；與玻尿酸一起調配兩性界面活性劑之嘗試(專利文獻2：國際公開第2022/259901號)；利用氯化鈉等電解質於表觀上中和玻尿

酸之負電荷，使氫鍵優先形成，藉此抑制玻尿酸分子之擴散來進行微粒子化之嘗試(專利文獻3：國際公開第2021/033725號)等，但效果並不可謂之充分。另外，以往之低分子化玻尿酸作為化妝料調配劑來看時，亦指出有未發揮充分有效性之不良情況(專利文獻4：日本專利特開2014-227350號公報)。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0004】

[專利文獻1] 日本專利特表2002-533376號公報

[專利文獻2] 國際公開第2022/259901號

[專利文獻3] 國際公開第2021/033725號

[專利文獻4] 日本專利特開2014-227350號公報

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

【0005】此種情況下，本發明以控制玻尿酸之皮膚滲透性為課題，具體而言，目的在於提供一種針對皮膚外用組成物，用於促進或抑制特定之玻尿酸之皮膚滲透性的技術。另外，目的亦在於提供一種皮膚外用組成物，藉由控制玻尿酸之皮膚滲透性，使滋潤感、飽滿感、滲透感、親膚性、濕潤感等使用感亦優異。

[用以解決課題之手段]

【0006】本發明者等人為了解決上述課題，反覆進行努力研究，結果發現重量平均分子量60萬以下之玻尿酸會促進重量平均分子量100萬以上之玻尿酸之皮膚滲透性，另一方面，重量平均分子量60萬以上之玻尿酸會抑制重量平均分子量10萬以下之玻尿酸之皮膚滲透性。進而，亦成功藉由以此方式控制玻尿酸之皮膚滲透性，而獲得滋潤感、飽滿感、滲透感、親膚性、濕潤感等使用感亦優異之皮膚外用組成物，從而完成本發明。即，用於解決上述課題之本發明之主旨如下所述。

【0007】[1] 一種皮膚滲透促進劑，其係(B)重量平均分子量100萬以上之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽之皮膚滲透促進劑，其含有(A)重量平均分子量60萬以下之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽。

[2] 如[1]所記載之皮膚滲透促進劑，其中(A)成分為選自由玻尿酸羥丙基三甲銨、水解玻尿酸、水解玻尿酸烷基(C12-13)甘油酯、及玻尿酸鈉所組成之群組中之至少一種。

[3] 一種皮膚滲透促進方法，其係(B)重量平均分子量100萬以上之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽之皮膚滲透促進方法，其特徵在於使用(A)重量平均分子量60萬以下之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽。

[4] 如[3]所記載之皮膚滲透促進方法，其中(A)成分為選自由玻尿酸羥丙基三甲銨、水解玻尿酸、水解玻尿酸烷基(C12-13)甘油酯、及玻尿酸鈉所組成之群組中之至少

一種。

[5] 一種皮膚滲透抑制劑，其係(D)重量平均分子量10萬以下之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽之皮膚滲透抑制劑，其含有(C)重量平均分子量60萬以上之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽。

[6] 如[5]所記載之皮膚滲透抑制劑，其中(C)成分為選自由玻尿酸羥丙基三甲銨、玻尿酸鈉所組成之群組中之至少一種。

[7] 一種皮膚滲透抑制方法，其係(D)重量平均分子量10萬以下之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽之皮膚滲透抑制方法，其特徵在於使用(C)重量平均分子量60萬以上之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽。

[8] 如[7]所記載之皮膚滲透抑制方法，其中(C)成分為選自由玻尿酸羥丙基三甲銨、玻尿酸鈉所組成之群組中之至少一種。

[9] 一種用途，其係(A)重量平均分子量60萬以下之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽之用途，其用於製造(B)重量平均分子量100萬以上之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽之皮膚滲透促進劑。

[10] 如[9]所記載之用途，其中(A)成分為選自由玻尿酸羥丙基三甲銨、水解玻尿酸、水解玻尿酸烷基(C12-13)甘油酯、及玻尿酸鈉所組成之群組中之至少一種。

[11] 一種用途，其係(C)重量平均分子量60萬以上之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽之用途，其用於製造

(D)重量平均分子量10萬以下之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽之皮膚滲透抑制劑。

[12] 如[11]所記載之用途，其中(C)成分為選自由玻尿酸羥丙基三甲銨、玻尿酸鈉所組成之群組中之至少一種。

[13] 如[1]所記載之皮膚滲透促進劑，其中(A)成分之含量相對於皮膚滲透促進劑之總量為0.0005質量%以上10.0質量%以下。

[14] 如[1]所記載之皮膚滲透促進劑，其中(A)成分之含量相對於皮膚滲透促進劑之總量為0.001質量%以上3.0質量%以下。

[15] 如[1]所記載之皮膚滲透促進劑，其中(A)成分之含量相對於皮膚滲透促進劑之總量為0.05質量%以上1.0質量%以下。

[16] 如[1]所記載之皮膚滲透促進劑，其中(B)成分之含量相對於皮膚滲透促進劑之總量為0.0001質量%以上10.0質量%以下。

[17] 如[1]所記載之皮膚滲透促進劑，其中(B)成分之含量相對於皮膚滲透促進劑之總量為0.0005質量%以上5.0質量%以下。

[18] 如[1]所記載之皮膚滲透促進劑，其中(B)成分之含量相對於皮膚滲透促進劑之總量為0.001質量%以上3.0質量%以下。

[19] 如[1]所記載之皮膚滲透促進劑，其中(B)成分之

含量相對於皮膚滲透促進劑之總量為0.05質量%以上1.0質量%以下。

[20] 如[1]所記載之皮膚滲透促進劑，其中(A)成分之含有濃度(質量%)相對於(B)成分之含有濃度(質量%)之比((A)/(B))為0.001以上1000以下。

[21] 如[1]所記載之皮膚滲透促進劑，其中(A)成分之含有濃度(質量%)相對於(B)成分之含有濃度(質量%)之比((A)/(B))為0.005以上100以下。

[22] 如[1]所記載之皮膚滲透促進劑，其中(A)成分之含有濃度(質量%)相對於(B)成分之含有濃度(質量%)之比((A)/(B))為0.01以上50以下。

[23] 如[1]所記載之皮膚滲透促進劑，其中(A)成分之含有濃度(質量%)相對於(B)成分之含有濃度(質量%)之比((A)/(B))為0.05以上30以下。

[24] 如[1]所記載之皮膚滲透促進劑，其中(A)成分之含有濃度(質量%)相對於(B)成分之含有濃度(質量%)之比((A)/(B))為0.1以上20以下。

[25] 如[1]所記載之皮膚滲透促進劑，其中(A)成分之含有濃度(質量%)相對於(B)成分之含有濃度(質量%)之比((A)/(B))為0.2以上10以下。

[26] 如[1]所記載之皮膚滲透促進劑，其中(A)成分之含有濃度(質量%)相對於(B)成分之含有濃度(質量%)之比((A)/(B))為0.5以上5以下。

[27] 如[5]所記載之皮膚滲透抑制劑，其中(C)成分之

含量相對於皮膚滲透抑制劑之總量為0.00001質量%以上10.0質量%以下。

[28] 如[5]所記載之皮膚滲透抑制劑，其中(C)成分之含量相對於皮膚滲透抑制劑之總量為0.0001質量%以上5.0質量%以下。

[29] 如[5]所記載之皮膚滲透抑制劑，其中(C)成分之含量相對於皮膚滲透抑制劑之總量為0.005質量%以上3.0質量%以下。

[30] 如[5]所記載之皮膚滲透抑制劑，其中(C)成分之含量相對於皮膚滲透抑制劑之總量為0.001質量%以上1.0質量%以下。

[31] 如[5]所記載之皮膚滲透抑制劑，其中(D)成分之含量相對於皮膚滲透抑制劑之總量為0.00005質量%以上10.0質量%以下。

[32] 如[5]所記載之皮膚滲透抑制劑，其中(D)成分之含量相對於皮膚滲透抑制劑之總量為0.0001質量%以上5.0質量%以下。

[33] 如[5]所記載之皮膚滲透抑制劑，其中(D)成分之含量相對於皮膚滲透抑制劑之總量為0.0005質量%以上3.0質量%以下。

[34] 如[5]所記載之皮膚滲透抑制劑，其中(D)成分之含量相對於皮膚滲透抑制劑之總量為0.001質量%以上1.0質量%以下。

[35] 如[5]所記載之皮膚滲透抑制劑，其中(C)成分之

含有濃度(質量%)相對於(D)成分之含有濃度(質量%)之比((C)/(D))為0.001以上100以下。

[36] 如[5]所記載之皮膚滲透抑制劑，其中(C)成分之含有濃度(質量%)相對於(D)成分之含有濃度(質量%)之比((C)/(D))為0.005以上100以下。

[37] 如[5]所記載之皮膚滲透抑制劑，其中(C)成分之含有濃度(質量%)相對於(D)成分之含有濃度(質量%)之比((C)/(D))為0.01以上50以下。

[38] 如[5]所記載之皮膚滲透抑制劑，其中(C)成分之含有濃度(質量%)相對於(D)成分之含有濃度(質量%)之比((C)/(D))為0.05以上10以下。

[39] 如[5]所記載之皮膚滲透抑制劑，其中(C)成分之含有濃度(質量%)相對於(D)成分之含有濃度(質量%)之比((C)/(D))為0.1以上5以下。

[發明的效果]

【0008】根據本發明，可利用重量平均分子量60萬以下之玻尿酸促進重量平均分子量100萬以上之玻尿酸之皮膚滲透性，另一方面，利用重量平均分子量60萬以上之玻尿酸抑制重量平均分子量10萬以下之玻尿酸之皮膚滲透性，因此適當組合多種玻尿酸，根據目的控制玻尿酸之皮膚滲透性，可提供滋潤感、飽滿感、滲透感、親膚性、濕潤感等使用感亦優異之皮膚外用組成物。

【圖式簡單說明】

【0009】

[圖1-1]係將含有螢光標記玻尿酸鈉(重量平均分子量120萬)之試驗液1-1塗抹於三維培養皮膚模型後之皮膚組織切片之螢光顯微鏡圖像。

[圖1-2]係將含有螢光標記玻尿酸鈉(重量平均分子量120萬)之試驗液1-2塗抹於三維培養皮膚模型後之皮膚組織切片之螢光顯微鏡圖像。

[圖1-3]係將含有螢光標記玻尿酸鈉(重量平均分子量120萬)之試驗液1-3塗抹於三維培養皮膚模型後之皮膚組織切片之螢光顯微鏡圖像。

[圖2-1]係將含有螢光標記水解玻尿酸(重量平均分子量1萬)之試驗液2-1塗抹於三維培養皮膚模型後之皮膚組織切片之螢光顯微鏡圖像。

[圖2-2]係將含有螢光標記水解玻尿酸(重量平均分子量1萬)之試驗液2-2塗抹於三維培養皮膚模型後之皮膚組織切片之螢光顯微鏡圖像。

[圖3-1]係將含有螢光標記水解玻尿酸烷基(C12-13)甘油酯(重量平均分子量1萬)之試驗液3-1塗抹於三維培養皮膚模型後之皮膚組織切片之螢光顯微鏡圖像。

[圖3-2]係將含有螢光標記水解玻尿酸烷基(C12-13)甘油酯(重量平均分子量1萬))之試驗液3-2塗抹於三維培養皮膚模型後之皮膚組織切片之螢光顯微鏡圖像。

[圖3-3]係將含有螢光標記水解玻尿酸烷基(C12-13)甘

油酯(重量平均分子量1萬))之試驗液3-3塗抹於三維培養皮膚模型後之皮膚組織切片之螢光顯微鏡圖像。

【實施方式】

【0010】以下，對本發明進行詳細說明。

【0011】

<皮膚滲透促進劑>

本發明之皮膚滲透促進劑係(B)重量平均分子量100萬以上之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽(以下，亦稱為「(B)玻尿酸類」)之皮膚滲透促進劑，其含有(A)重量平均分子量60萬以下之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽(以下，亦稱為「(A)玻尿酸類」)。本發明之皮膚滲透促進劑藉由含有重量平均分子量為60萬以下之玻尿酸等，可顯著提高重量平均分子量100萬以上之玻尿酸等之皮膚滲透性。玻尿酸為極高分子量，因此用作皮膚外用劑成分時，難以滲透皮膚，實用上有無法充分發揮其功能之情況等不良情況，但藉由使用含有重量平均分子量為60萬以下之玻尿酸等之本發明之皮膚滲透促進劑，可使高分子量之玻尿酸等滲透至皮膚深處。

【0012】藉由在含有(B)玻尿酸類之皮膚外用組成物中調配本發明之皮膚滲透促進劑，亦可製成(B)玻尿酸類之皮膚滲透性提高之皮膚外用組成物。此時，本發明之皮膚滲透促進劑可用作對於皮膚外用組成物之添加劑。另外，對於使用有含有成為皮膚滲透促進對象之(B)玻尿酸

類之皮膚外用組成物的皮膚，另外使用本發明之皮膚滲透促進劑，亦可獲得(B)玻尿酸類之皮膚滲透促進效果。此時，本發明之皮膚滲透促進劑可用作皮膚外用組成物。進而，亦可設為於含有(A)玻尿酸類之皮膚滲透促進劑中亦同時含有成為皮膚滲透促進對象之(B)玻尿酸類的形態。此時，本發明之皮膚滲透促進劑亦可用作皮膚外用組成物。

【0013】本發明之皮膚滲透促進劑除(A)玻尿酸類以外，還可如上所述含有(B)玻尿酸類，亦可進而於無損本發明之效果之範圍內且以提高本發明之效果為目的含有各種任意成分。以下，對本發明之皮膚滲透促進劑所含有之各成分等進行詳細說明。

【0014】另外，本發明中，玻尿酸係指由N-乙醯葡萄胺糖與D-葡萄糖醛酸(GlcNAcβ1-4GlcAβ1-3)構成之二醣呈直鏈上連結而成之黏多醣，與其等之鹽相區別。

【0015】本發明中，玻尿酸鹽只要為藥理學或生理學上容許之玻尿酸之鹽即可，例如可舉例：與鈉、鉀之類的鹼金屬之鹽；與鈣、鎂之類的鹼土金屬之鹽、與鋅、鋁之類的金屬之鹽、銨鹽、鹼性胺基酸鹽、三乙醇胺之類的胺鹽等。

【0016】本發明中，玻尿酸衍生物係指將玻尿酸認作母體時實施有官能基之導入、氧化、還原、原子之取代等不會大幅改變母體之結構、性質之程度之改變的化合物。作為玻尿酸衍生物，例如可舉例：乙醯化玻尿酸、硫酸化

玻尿酸、疏水化之水解玻尿酸(水解玻尿酸烷基酯、水解玻尿酸甘油酯等)、交聯型玻尿酸、羧甲基玻尿酸、玻尿酸烷二醇、玻尿酸矽烷醇、陽離子化玻尿酸等。

【0017】玻尿酸衍生物之鹽只要為藥理學或生理學上容許者即可，例如可舉例：與鈉、鉀之類的鹼金屬之鹽；與鈣、鎂之類的鹼土金屬之鹽、與鋅、鋁之類的金屬之鹽、銨鹽、鹼性胺基酸鹽、三乙醇胺之類的胺鹽等。其中，較佳為鈉鹽、鉀鹽、鋅鹽、銨鹽，更佳為鈉鹽、銨鹽。

【0018】本發明中，有時將包括玻尿酸、玻尿酸之鹽、玻尿酸衍生物及玻尿酸衍生物之鹽在內者稱為「玻尿酸類」。

【0019】本發明中，重量平均分子量係利用尺寸排除層析法測定之值。

其條件如下所述。

管柱：TSKgel GMPWXL 7.8 mm×30 cm(Tosoh股份有限公司製)

管柱溫度：40℃附近之一定溫度

檢測器：示差折射儀

移動相：0.2mol/L NaCl

流量：0.3 mL/分

注入量：100 μL

標準物質：支鏈澱粉標準品(STANDARD P-82，昭和電工股份有限公司製)

【0020】

[(A)重量平均分子量60萬以下之玻尿酸、玻尿酸衍生物、或其等之鹽]

本發明之皮膚滲透促進劑所含有之(A)重量平均分子量60萬以下之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽只要於上述玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽中為重量平均分子量為60萬以下者，則並無特別限定。

【0021】就本發明之皮膚滲透促進劑所含有之(A)玻尿酸類而言，作為玻尿酸鹽，例如較佳為玻尿酸之鈉鹽、鉀鹽、鋅鹽、銨鹽，可舉例鈉鹽、銨鹽作為較佳例。

【0022】就本發明之皮膚滲透促進劑所含有之(A)玻尿酸類而言，作為玻尿酸衍生物，例如可舉例：乙醯化玻尿酸、玻尿酸羥丙基三甲銨、水解玻尿酸烷基(碳數12至13之烷基；C12-13)甘油酯、交聯型玻尿酸、羧甲基玻尿酸、玻尿酸丙二醇、玻尿酸二甲基矽烷醇，作為更佳之玻尿酸衍生物，可舉例乙醯化玻尿酸、玻尿酸羥丙基三甲銨、水解玻尿酸烷基(C12-13)甘油酯、交聯型玻尿酸、玻尿酸丙二醇、玻尿酸二甲基矽烷醇作為較佳例。

【0023】乙醯化玻尿酸較佳為玻尿酸之羥基經過乙醯化者。玻尿酸每一結構單元(二醣)具有4個羥基，作為乙醯化玻尿酸，較佳為羥基之2至4個經過乙醯化者。

【0024】就本發明之皮膚滲透促進劑所含有之(A)玻尿酸類而言，作為玻尿酸衍生物之鹽，例如可舉例乙醯化玻尿酸鈉、乙醯化玻尿酸鉀、乙醯化玻尿酸鈣、乙醯化玻

尿酸鎂、乙醯化玻尿酸鋅、乙醯化玻尿酸銨、玻尿酸交聯聚合物鈉、玻尿酸羥丙基三甲銨等作為較佳例。

【0025】作為本發明之皮膚滲透促進劑所含有之(A)玻尿酸類之較佳具體例，可舉例：水解玻尿酸(重量平均分子量1萬)、玻尿酸鈉(重量平均分子量60萬)、水解玻尿酸鈉(重量平均分子量1萬或2000)、玻尿酸羥丙基三甲銨(重量平均分子量60萬)、乙醯化玻尿酸鈉(重量平均分子量10萬)、水解玻尿酸烷基(C12-13)甘油酯(重量平均分子量1萬)等，其中，更佳為玻尿酸羥丙基三甲銨、水解玻尿酸、水解玻尿酸烷基(C12-13)甘油酯、及玻尿酸鈉。

【0026】作為(A)玻尿酸類之市售品，可舉例：乙醯化玻尿酸鈉(商品名)(資生堂股份有限公司；重量平均分子量1至10萬)、Hyaloveil(商品名)(Kewpie股份有限公司；重量平均分子量50至80萬)、Hyalorepair(商品名)(Kewpie股份有限公司；重量平均分子量1萬以下)、Hyalusion(商品名)(Kikkoman Biochemifa股份有限公司；玻尿酸丙二醇)、D.S.H.CN6(商品名)(EXSYMOL S.A.M；玻尿酸二甲基矽烷醇)、D.S.H.CN(商品名)(EXSYMOL S.A.M；玻尿酸二甲基矽烷醇)等。

【0027】本發明之皮膚滲透促進劑中之(A)玻尿酸類之含量相對於皮膚滲透促進劑之總量，較佳為0.0001質量%以上，更佳為0.0005質量%以上，進一步較佳為0.001質量%以上，進一步更佳為0.05質量%以上。另外，(A)玻尿酸類之含量相對於皮膚滲透促進劑之總量，較佳為10.0質

量%以下，更佳為5.0質量%以下，進一步較佳為3.0質量%以下，進一步更佳為1.0質量%以下。進而，本發明之皮膚滲透促進劑中之(A)玻尿酸類之含量相對於皮膚滲透促進劑之總量為0.0005質量%以上10.0質量%以下，較佳為0.005質量%以上5.0質量%以下，更佳為0.001質量%以上3.0質量%以下，尤佳為0.05質量%以上1.0質量%以下。藉由將(A)玻尿酸類之含量設為上述範圍內，可顯著提高(B)玻尿酸類對皮膚之滲透性。另外，於含有多種(A)玻尿酸類時，(A)玻尿酸類之含量為其等之總含量。

【0028】

[(B)重量平均分子量100萬以上之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽]

本發明之皮膚滲透促進劑除上述(A)玻尿酸類以外，亦可含有作為皮膚滲透促進對象之(B)重量平均分子量100萬以上之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽。(B)重量平均分子量100萬以上之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽只要於上述玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽中為重量平均分子量為100萬以上者，則並無特別限定。

【0029】就本發明之皮膚滲透促進劑所含有之(B)玻尿酸類而言，作為玻尿酸鹽，例如較佳為玻尿酸之鈉鹽、鉀鹽、鋅鹽、銨鹽，可舉例鈉鹽、銨鹽作為較佳例。

【0030】就本發明之皮膚滲透促進劑所含有之(B)玻尿酸類而言，作為玻尿酸衍生物，例如可舉例乙醯化玻尿酸、玻尿酸羥丙基三甲銨、交聯型玻尿酸、羧甲基玻尿

酸、玻尿酸丙二醇、玻尿酸二甲基矽烷醇作為較佳例，可舉例乙醯化玻尿酸、玻尿酸羥丙基三甲銨、交聯型玻尿酸、玻尿酸丙二醇、玻尿酸二甲基矽烷醇作為更佳例。

【0031】乙醯化玻尿酸較佳為玻尿酸之羥基經過乙醯化者。玻尿酸每一結構單元(二醣)具有4個羥基，作為乙醯化玻尿酸，較佳為羥基之2至4個經過乙醯化者。

【0032】就本發明之皮膚滲透促進劑所含有之(B)玻尿酸類而言，作為玻尿酸衍生物之鹽，例如可舉例乙醯化玻尿酸鈉、乙醯化玻尿酸鉀、乙醯化玻尿酸鈣、乙醯化玻尿酸鎂、乙醯化玻尿酸鋅、乙醯化玻尿酸銨、玻尿酸交聯聚合物鈉、玻尿酸羥丙基三甲銨等作為較佳例。

【0033】作為本發明之皮膚滲透促進劑所含有之(B)玻尿酸類之較佳具體例，可舉例玻尿酸交聯聚合物(重量平均分子量700萬)、玻尿酸鈉(重量平均分子量120萬)、羧甲基玻尿酸鈉(重量平均分子量120萬)等。

【0034】作為(B)玻尿酸類之市售品，可舉例Hyalocatch(商品名)(Kewpie股份有限公司；重量平均分子量80萬至120萬)、Hyalusion(商品名)(Kikkoman Biochemifa股份有限公司；玻尿酸丙二醇)、D.S.H.CN6(商品名)(EXSYMOL S.A.M；玻尿酸二甲基矽烷醇)、D.S.H.CN(商品名)(EXSYMOL S.A.M；玻尿酸二甲基矽烷醇)等。

【0035】本發明之皮膚滲透促進劑含有(B)玻尿酸類時，皮膚滲透促進劑中之(B)玻尿酸類之含量相對於皮膚

滲透促進劑之總量，較佳為0.0001質量%以上，更佳為0.0005質量%以上，進一步較佳為0.001質量%以上，進一步更佳為0.05質量%以上。另外，(B)玻尿酸類之含量相對於皮膚滲透促進劑之總量，較佳為10.0質量%以下，更佳為5.0質量%以下，進一步較佳為3.0質量%以下，進一步更佳為1.0質量%以下。進而，本發明之皮膚滲透促進劑中之(B)玻尿酸類之含量相對於皮膚滲透促進劑之總量為0.0001質量%以上10.0質量%以下，較佳為0.0005質量%以上5.0質量%以下，更佳為0.001質量%以上3.0質量%以下，尤佳為0.05質量%以上1.0質量%以下。藉由將(B)玻尿酸類之含量設為上述範圍內，可獲得(A)玻尿酸類之充分之皮膚滲透促進效果。另外，於含有多種(B)玻尿酸類時，(B)玻尿酸類之含量為其等之總含量。

【0036】本發明之皮膚滲透促進劑含有(B)玻尿酸類時，就皮膚滲透促進劑中之(A)玻尿酸類之含有濃度與(B)玻尿酸類之含有濃度之比而言，(A)玻尿酸類之含有濃度(質量%)相對於(B)玻尿酸類之含有濃度(質量%)之比((A)玻尿酸類之含有濃度(質量%)/(B)玻尿酸類之含有濃度(質量%))為0.001以上1000以下，較佳為0.005以上100以下，更佳為0.01以上50以下，進一步較佳為0.05以上30以下，尤佳為0.1以上20以下，尤其更佳為0.2以上10以下，尤其進一步較佳為0.5以上5以下。藉由將(A)玻尿酸類之含有濃度(質量%)相對於(B)玻尿酸類之含有濃度(質量%)之比設為上述範圍內，可獲得(A)玻尿酸類之充分之皮膚滲透促

進效果。

【0037】

[其他玻尿酸類]

本發明之皮膚滲透促進劑除(A)玻尿酸類、或(A)玻尿酸類與(B)玻尿酸類以外，亦可含有除此以外之玻尿酸類。其他玻尿酸類之種類並無特別限定。

【0038】

[溶劑]

本發明之皮膚滲透促進劑亦可含有水、醇、親水性有機溶劑、脂肪酸、高級脂肪酸酯類、甘油酯或疏水性有機溶劑、或者其等混合而成之混合溶劑。

【0039】溶劑較佳為於本發明之皮膚滲透促進劑中作為基劑或載體發揮功能，可舉例：水等水類溶劑、液態石蠟、角鯊烷、凡士林、凝膠化烴(Plastibase等)、地蠟、α-烯烴低聚物、輕質液態石蠟之類的烴；聚甲基倍半矽氧烷等甲基聚矽氧烷、交聯型甲基聚矽氧烷、高聚合甲基聚矽氧烷、環狀矽酮、烷基改質矽酮、交聯型烷基改質矽酮、胺基改質矽酮、聚醚改質矽酮、月桂基二甲基聚矽氧烷/聚甘油-3交聯聚合物等聚甘油改質矽酮、交聯型聚醚改質矽酮、交聯型烷基聚醚改質矽酮、矽酮-烷基鏈共改質聚醚改質矽酮、矽酮-烷基鏈共改質聚甘油改質矽酮、聚醚改質支鏈矽酮、聚甘油改質支鏈矽酮、矽丙烯酸、苯基改質矽酮、矽酮樹脂之類的矽酮油；鯨蠟醇、鯨蠟硬脂醇、硬脂醇、山萮醇之類的高級醇；乙基纖維素、羥丙基纖維

素、羥丙基甲基纖維素之類的纖維素衍生物；聚乙烯基吡咯啶酮；鹿角菜膠；聚丁酸乙烯酯；聚乙二醇；二噁烷；丁二醇己二酸聚酯；肉豆蔻酸異丙酯、肉豆蔻酸辛基十二烷基酯、棕櫚酸異丙酯、棕櫚酸鯨蠟酯、棕櫚酸辛酯、異壬酸異壬酯、新戊四醇四(2-乙基己酸)酯、三(2-乙基己酸)甘油酯、荷荷芭油之類的酯類；糊精、麥芽糊精之類的多醣類；乙醇、異丙醇之類的醇等。其中，較佳為水類溶劑，尤佳為水。本發明之皮膚滲透促進劑含有水時，其調配量可考慮對皮膚之使用感、本發明之效果而適當選擇，相對於本發明之皮膚滲透促進劑之整體，例如為0.001質量%至99.99質量%，較佳為0.01質量%至99.9質量%，更佳為0.1質量%至95質量%，最佳為1質量%至90質量%。

【0040】

[油分]

本發明之皮膚滲透促進劑不含油分，或其含量相對於皮膚外用組成物之總量為10質量%以下。油分含量相對於皮膚滲透促進劑之總量，較佳為5質量%以下，更佳為3質量%以下，進一步較佳為2質量%以下，進一步更佳為1質量%以下。若為該範圍，則就本發明之皮膚滲透促進劑所含有之玻尿酸類對皮膚之滲透性的觀點而言亦較佳。

【0041】本發明中，油分為於25℃下為液狀或流動狀之油性物質。本發明中之油分較佳為於25℃下為液狀、流動狀或半固形狀之油性物質，更佳為於25℃下為液狀、流

動狀、半固形狀或固形狀之油性物質。固形係指於25℃下無流動性者，半固形係指具有25℃至45℃之熔點者，液狀係指於25℃下具有流動性者。作為油性物質，可舉例烴類、蠟類、矽酮類、高級醇類、高級脂肪酸類、油脂類、酯類等。另外，該等油性物質係以與上述溶劑不同之目的調配。

【0042】作為烴類，可舉例：液態石蠟、液態異構石蠟、角鯊烷、凡士林、石蠟、微晶蠟、聚丁烯、聚乙烯末、凝膠化烴(Plastibase等)、地蠟、α-烯烴低聚物、輕質液態石蠟、輕質異構液態石蠟、異十二烷、異十六烷等。其中，較佳為液態石蠟、液態異構石蠟、角鯊烷、凡士林、凝膠化烴(Plastibase等)、α-烯烴低聚物、輕質液態石蠟、輕質異構液態石蠟，更佳為液態石蠟、液態異構石蠟、角鯊烷、α-烯烴低聚物、輕質液態石蠟、輕質異構液態石蠟。

【0043】作為蠟類，可舉例荷荷芭油、蜂蠟、堪地里拉蠟、米糠蠟、棉蠟、巴西棕櫚蠟、羊毛脂、液狀羊毛脂、還原羊毛脂等。其中，較佳為荷荷芭油、蜂蠟、堪地里拉蠟、米糠蠟，尤佳為荷荷芭油。

【0044】作為矽酮類，可舉例：甲基聚矽氧烷、交聯型甲基聚矽氧烷、高聚合甲基聚矽氧烷、甲基苯基聚矽氧烷等苯基改質矽酮、十甲基環五矽氧烷等環狀矽酮、甲基氫聚矽氧烷、甲基聚三甲基矽氧烷、聚二甲基矽氧烷醇、聚二甲基矽氧烷醇交聯聚合物、辛基聚甲基矽氧烷等烷基

改質矽酮、交聯型烷基改質矽酮、胺基改質矽酮、聚醚改質矽酮、聚甘油改質矽酮、交聯型聚醚改質矽酮、交聯型烷基聚醚改質矽酮、矽酮-烷基鏈共改質聚醚改質矽酮、矽酮-烷基鏈共改質聚甘油改質矽酮、聚醚改質支鏈矽酮、聚甘油改質支鏈矽酮、矽丙烯酸、苯基改質矽酮、矽酮樹脂等。其中，較佳為甲基聚矽氧烷、交聯型甲基聚矽氧烷、高聚合甲基聚矽氧烷、甲基苯基聚矽氧烷、十甲基環五矽氧烷。

【0045】作為高級醇類，可舉例飽和或不飽和、直鏈或支鏈之碳數8至22之高級醇。具體而言，可舉例：辛醇、月桂醇、肉豆蔻醇、鯨蠟醇、鯨蠟硬脂醇、硬脂醇、山萮醇、辛基十二醇、異硬脂醇、植物固醇、膽固醇、油醇等。其中，較佳為鯨蠟醇、鯨蠟硬脂醇、硬脂醇、山萮醇、辛基十二醇、異硬脂醇，更佳為辛基十二醇、異硬脂醇。

【0046】作為高級脂肪酸類，可舉例飽和或不飽和、直鏈或支鏈之碳數8至22之高級醇。具體而言，可舉例：辛酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕櫚酸、棕櫚油酸、硬脂酸、油酸、亞麻油酸、次亞麻油酸、及山萮酸等。其中，較佳為異硬脂酸、硬脂酸、山萮酸，更佳為異硬脂酸。

【0047】作為油脂類，可舉例：鱷梨油、亞麻籽油、山茶油、澳洲胡桃油、夏威夷胡桃油、榛果油、玉米油、橄欖油、紅花子油、苦杏仁油(apricot kernel oil)、錫蘭肉

桂油、荷荷芭油、葡萄籽油、葵花子油、甜杏仁油(sweet almond oil)、白芒花籽油、山茶花油、菜籽油、芝麻油、可可油脂、椰子油、氫化椰子油、棕櫚油、棕櫚仁油、漆樹籽油、木蠟、小麥胚芽油、米胚芽油、米糠油、棉籽油、大豆油、花生油、茶籽油、月見草油、牛油樹油脂、氫化油、大西洋胄胸鯛油、馬油等。其中，較佳為鱷梨油、澳洲胡桃油、橄欖油、葡萄籽油、葵花子油、甜杏仁油、白芒花籽油、芝麻油、棕櫚油、棕櫚仁油、米胚芽油、米糠油、大豆油、月見草油、牛油樹油脂、大西洋胄胸鯛油。

【0048】作為酯類，可舉例：肉豆蔻酸異丙酯、肉豆蔻酸辛基十二烷基酯、棕櫚酸異丙酯、棕櫚酸鯨蠟酯、異壬酸異壬酯、己二酸二異丙酯、油酸癸酯、油酸油酯、油酸異癸酯、二甲基辛酸己基癸酯、癸二酸二異丙酯、癸二酸二-2-乙基己酯、肉豆蔻酸2-己基癸酯、棕櫚酸2-乙基己酯、己二酸二異丙酯、異壬酸異十三烷基酯、乳酸鯨蠟酯、異硬脂酸異硬脂酯、膽固醇12-羥基硬脂酸酯、膽固醇硬脂酸酯、膽固醇油酸酯、植物固醇澳洲胡桃脂肪酸酯、植物固醇油酸酯、糊精棕櫚酸酯、菊糖硬脂酸酯、氫化荷荷芭油、乙二醇二-2-乙基己酸酯、二新戊四醇脂肪酸酯、新戊二醇二癸酸酯、偏苯三甲酸三(2-乙基己基)酯、偏苯三甲酸三(十三烷基)酯、三-2-乙基己酸三羥甲基丙烷、三異硬脂酸三羥甲基丙烷、新戊四醇四-2-乙基己酸酯、三-2-乙基己酸甘油酯、三異硬脂酸三羥甲基丙

烷、二異硬脂酸聚甘油酯、)單異硬脂酸聚甘油酯、三(辛酸/癸酸)甘油酯、三(辛酸/癸酸/肉豆蔻酸/硬脂酸)甘油酯、油酸油酯、二(植物固醇/辛基十二醇)月桂醯麩胺酸酯、二(辛基十二醇/植物固醇/山萮醇)月桂醯麩胺酸酯、檸檬酸三乙酯、(植物固醇/異硬脂醇/鯨蠟醇/硬脂醇/山萮醇)二聚亞麻油酸酯、二聚亞麻醇二聚亞麻油酸酯、二新戊四醇三聚羥基硬脂酸酯、三(山萮酸/異硬脂酸/二十烷二酸)甘油酯、蘋果酸二異硬脂酯、檸檬酸三乙酯等。其中，較佳為肉豆蔻酸異丙酯、肉豆蔻酸辛基十二烷基酯、棕櫚酸異丙酯、異壬酸異壬酯、油酸油酯、癸二酸二異丙酯、癸二酸二-2-乙基己酯、棕櫚酸2-乙基己酯、己二酸二異丙酯、異壬酸異十三烷基酯、異硬脂酸異硬脂酯、膽固醇12-羥基硬脂酸酯、膽固醇硬脂酸酯、膽固醇油酸酯、植物固醇澳洲胡桃脂肪酸酯、植物固醇油酸酯、糊精棕櫚酸酯、菊糖硬脂酸酯、氫化荷荷芭油、乙二醇二-2-乙基己酸酯、二新戊四醇脂肪酸酯、新戊二醇二癸酸酯、偏苯三甲酸三2-乙基己酯、偏苯三甲酸三(十三烷基)酯、三-2-乙基己酸三羥甲基丙烷、三異硬脂酸三羥甲基丙烷、新戊四醇四-2-乙基己酸酯、三-2-乙基己酸甘油酯、三異硬脂酸三羥甲基丙烷、二異硬脂酸聚甘油酯、)單異硬脂酸聚甘油酯、三(辛酸/癸酸)甘油酯、三(辛酸/癸酸/肉豆蔻酸/硬脂酸)甘油酯、油酸油酯、二(植物固醇/辛基十二醇)月桂醯麩胺酸酯、二(辛基十二醇/植物固醇/山萮醇)月桂醯麩胺酸酯、檸檬酸三乙酯、(植物固醇/異硬脂醇/鯨蠟醇/

硬脂醇/山萮醇)二聚亞麻油酸酯、二聚亞麻醇二聚亞麻油酸酯、二新戊四醇三聚羥基硬脂酸酯、三(山萮酸/異硬脂酸/二十烷二酸)甘油酯。

【0049】本發明之皮膚滲透促進劑中，油分可使用1種或2種以上。

【0050】

[任意成分]

本發明之皮膚滲透促進劑亦能以提高本發明之效果為目的，除上述(A)至(B)成分以外，還含有維他命類、烷二醇、多元醇、二醇醚、增黏劑等。另外，除此以外，亦可於無損本發明之效果之範圍內含有其他成分。另外，該等成分可分別單獨使用1種，且亦可任意組合2種以上使用。另外，作為各成分具體舉例之化合物重複時，只要作為任一種成分含有即可。

【0051】

(維他命類)

作為上述維他命類，例如可舉例：視黃醇、視黃醇乙酸酯、視黃醇棕櫚酸酯等視黃醇衍生物、視網醛、視黃酸、視黃酸甲酯、視黃酸乙酯、視黃醇視黃酸酯、d-δ-生育酚視黃酸酯、α-生育酚視黃酸酯、β-生育酚視黃酸酯等維他命A類；β-胡蘿蔔素、α-胡蘿蔔素、γ-胡蘿蔔素、δ-胡蘿蔔素、茄紅素、玉米黃素、隱黃素、海膽烯酮等原維生素A類；δ-生育酚、α-生育酚、β-生育酚、dl-α-生育酚琥珀酸酯、dl-α-生育酚琥珀酸鈣、δ-生育酚、生育酚菸鹼酸

酯等維他命E類；核黃素、黃素單核苷酸、黃素腺嘌呤二核苷酸、核黃素丁酸酯、核黃素四丁酸酯、核黃素5'-磷酸酯鈉、核黃素四菸鹼酸酯等維他命B2類；菸鹼酸甲酯、菸鹼酸、菸鹼醯胺等菸鹼酸類；抗壞血酸硬脂酸酯、L-抗壞血酸二棕櫚酸酯、抗壞血酸四異棕櫚酸酯(抗壞血酸四(2-己基癸酸)酯)、抗壞血酸、抗壞血酸鈉、去氫抗壞血酸、抗壞血酸磷酸酯鈉、抗壞血酸磷酸酯鎂、抗壞血酸葡糖苷、3-O-乙基抗壞血酸等維他命C類；甲基橙皮苷、麥角沉鈣醇、膽鈣化醇等維他命D類；葉醌、金合歡醌等維他命K類；二苯甲醯基噻胺、二苯甲醯基噻胺鹽酸鹽、噻胺鹽酸鹽、噻胺鯨蠟基鹽酸鹽、噻胺硫氰酸鹽、噻胺月桂基鹽酸鹽、噻胺硝酸鹽、噻胺單磷酸鹽、噻胺離胺酸鹽、噻胺三磷酸鹽、噻胺單磷酸酯磷酸鹽、噻胺單磷酸酯、噻胺二磷酸酯、噻胺二磷酸酯鹽酸鹽、噻胺三磷酸酯、噻胺三磷酸酯單磷酸鹽等維他命B1類；鹽酸吡哆醇、乙酸吡哆醇、鹽酸吡哆醛、5'-磷酸吡哆醛、鹽酸吡哆胺等維他命B6類、氰鈷胺、羥鈷胺、去氧腺苷鈷胺等維他命B12類；葉酸、喋醯麩胺酸等葉酸類；泛酸、泛酸鈣、泛醇(Pantothenol)、D-泛硫醇、D-泛雙硫醇、輔酶A、泛醇乙醚等泛酸類；生物素、生物胞素等生物素類；以及肉鹼、阿魏酸、α-類脂酸、乳清酸、γ-穀維素等維生素樣作用因子等。其中，就本發明之皮膚滲透促進劑之效果之觀點而言，較佳為維他命C類。另外，維他命C類中，維他命C衍生物之一部分於生物體內會藉由酶轉換為維他命C來發揮

作用。

【0052】調配維他命類時，其使用量可考慮使用感適當選擇，相對於本發明之皮膚滲透促進劑之整體，例如為0.001質量%至30質量%，較佳為0.01質量%至25質量%，更佳為0.1至20質量%。

【0053】

(烷二醇)

本發明之皮膚滲透促進劑亦可含有碳數5至10之烷二醇。作為烷二醇，較佳為碳數5至10者，更佳為碳數5至8者，進一步較佳為碳數5至6者。另外，烷二醇較佳為1,2-烷二醇。

【0054】作為碳數5至10之烷二醇，可舉例：1,2-戊二醇、1,2-己二醇、1,2-庚二醇、1,2-辛二醇、1,2-壬二醇、1,2-癸二醇。其中，較佳為1,2-戊二醇、1,2-己二醇、1,2-辛二醇，更佳為1,2-戊二醇、1,2-己二醇，進一步較佳為1,2-戊二醇。

【0055】作為碳數5至10之烷二醇之市售品，可舉例：HYDROLITE-5、HYDROLITE-5 Green(Symrise股份有限公司製)、KMO-6(大阪有機化學工業製)、Microcare Emollient PTGJ、Microcare Emollient HXD(THOR製)等。

【0056】碳數5至10之烷二醇可使用1種或2種以上。

【0057】本發明之皮膚滲透促進劑中之1,2-烷二醇之含量較佳為0.001質量%至20質量%，更佳為0.01質量%至15質量%，進一步較佳為0.1質量%至10質量%。於含有多

種烷二醇時，烷二醇之含量為其等之總含量。

【0058】

(多元醇)

本發明之皮膚滲透促進劑可進一步含有多元醇。作為本發明之皮膚滲透促進劑所使用之多元醇，可無限制地使用作為化妝品、準藥品或藥品之多元醇所使用者。例如可舉例：二醇類(乙二醇、二乙二醇、丙二醇、異丙二醇、二丙二醇、聚丙二醇、聚乙二醇、1,3-丁二醇、戊二醇等)、甘油、二甘油、三甘油、聚甘油、山梨糖醇、烷二醇(丙二醇、3-甲基-1,3-丁二醇、戊二醇等)等。其中，就亦考慮到使用感等之製劑化之觀點而言，較佳為丙二醇、二丙二醇、1,3-丁二醇、戊二醇、甘油、二甘油、山梨糖醇、烷二醇(丙二醇、戊二醇、己二醇)等，更佳為二丙二醇、1,3-丁二醇、戊二醇。

【0059】多元醇之含量於本發明之皮膚滲透促進劑中較佳為0.01質量%至99.9質量%，更佳為0.1質量%至75質量%，進一步更佳為0.5質量%至50質量%。若為上述範圍，則除本發明之效果以外，還可對皮膚滲透促進劑賦予保濕力與良好之使用感。

【0060】

(二醇醚)

本發明之皮膚滲透促進劑可進一步含有二醇醚。作為本發明之皮膚滲透促進劑所使用之二醇醚，可無限制地使用作為化妝品、準藥品或藥品之二醇醚所使用者。例如可

舉例：乙二醇單甲醚、乙二醇單乙醚、及乙二醇單丙醚之類的乙二醇類二醇醚；二乙二醇單甲醚、二乙二醇單乙醚、及二乙二醇單丙醚之類的二乙二醇類二醇醚；丙二醇單乙醚、及丙二醇單丙醚之類的丙二醇類二醇醚；以及二丙二醇單乙醚、及二丙二醇單丙醚之類的二丙二醇類二醇醚等。其中，較佳為乙二醇類、及二乙二醇類二醇醚，更佳為乙二醇單甲醚、及二乙二醇單乙醚，尤佳為二乙二醇單乙醚。

【0061】二醇醚之含量於本發明之皮膚滲透促進劑中較佳為0.01質量%至97質量%，更佳為0.1質量%至50質量%，進一步更佳為0.5質量%至30質量%。若為上述範圍，則除本發明之效果以外，還可對皮膚滲透促進劑賦予保濕力與良好之使用感。

【0062】

(增黏劑)

本發明之皮膚滲透促進劑可進一步含有增黏劑。藉此，可製成親膚性良好，使用感優異之皮膚滲透促進劑。作為此種增黏劑，可無限制地使用作為化妝品、準藥品或藥品之增黏劑所使用者。例如可舉例：瓊脂、結冷膠、瓜爾膠、刺槐豆膠、鹿角菜膠、黃原膠、葡聚糖、甲基纖維素、乙基纖維素、羧甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素、羧乙基纖維素、海藻酸鈉、丙二醇海藻酸酯、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯啶酮、聚乙烯基甲醚、羧基

乙烯基聚合物、丙烯酸/甲基丙烯酸烷基酯共聚物、聚丙烯酸鈉、聚乙二醇、膨潤土、糊精脂肪酸酯、果膠、(丙烯酸羥乙酯/丙烯醯基二甲基牛磺酸鈉)共聚物、二甲基二硬脂基銨鋰膨潤石、(丙烯醯基二甲基牛磺酸銨/乙烯基吡咯啶酮)共聚物、(丙烯醯基二甲基牛磺酸銨/山萮醇聚醚-25甲基丙烯酸酯)交聯共聚物、(丙烯醯基二甲基牛磺酸銨/硬脂醇聚醚-25甲基丙烯酸酯)交聯聚合物、聚乙二醇二硬脂酸酯、乙二醇三異硬脂酸酯、聚氧乙烯(20)甲基葡糖苷三異硬脂酸酯等。其中，更佳為甲基纖維素、乙基纖維素、羥乙基纖維素、羥甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素、羧乙基纖維素、黃原膠、丙烯酸/甲基丙烯酸烷基共聚物、(丙烯酸羥乙酯/丙烯醯基二甲基牛磺酸鈉)共聚物、及(丙烯醯基二甲基牛磺酸銨/乙烯基吡咯啶酮)共聚物。

【0063】增黏劑之含量於本發明之皮膚滲透促進劑中，較佳為0.0001質量%至20質量%，更佳為0.001質量%至10質量%，進一步較佳為0.05質量%至5質量%。若增黏劑之含量為上述範圍，則可製成親膚性良好，使用感優異之皮膚滲透促進劑。

【0064】

(其他成分)

本發明之皮膚滲透促進劑中，除上述成分以外，亦可為了加成其他有用之作用，而調配紫外線散射成分、紫外線吸收成分、具有DNA損傷之預防及/或修復作用之成

分、美白成分、抗炎症成分、細胞活化成分、收斂成分、抗氧化成分、抗衰老成分、保濕成分、角質軟化成分、血液循環促進成分等各種成分之1種或2種以上的組合。作為上述各成分，只要為藥品、準藥品、化妝品領域等中可使用者，則並無特別限制，可適當選擇任意者使用。另外，以下之多種成分之對應者可作為該等中之任意功效成分進行添加。

【0065】作為上述紫外線散射成分，例如可舉例：氧化鋅、氧化鈦、氧化鐵、氧化鈰、氧化鋯、矽酸鈦、矽酸鋅、矽酸酐、矽酸鈰、水合矽酸等無機化合物；該等無機化合物由水合矽酸、氫氧化鋁、雲母、滑石等無機粉體覆蓋或與聚醯胺、聚乙烯、聚酯、聚苯乙烯、尼龍等樹脂粉體複合化而成者、進一步經矽油、脂肪酸鋁鹽等處理而成者等。其中，較佳為氧化鋅、氧化鈦、氧化鐵等無機化合物；該等無機化合物由氫氧化鋁、水合矽酸、雲母、滑石等無機粉體、矽油覆蓋而成者。

【0066】作為上述紫外線吸收成分，例如可舉例：對甲氧基桂皮酸2-乙基己酯、2-[4-(二乙基胺基)-2-羥基苯甲醯基]苯甲酸己酯、2,4,6-三[4-(2-乙基己基氧羰基)苯胺基]-1,3,5-三吩、二甲氧基亞苄基側氧基咪唑啶丙酸2-乙基己酯、2,4-雙-[{4-(2-乙基己氧基)-2-羥基}-苯基]-6-(4-甲氧基苯基)-1,3,5-三吩等。

【0067】作為上述美白成分，例如可舉例：對苯二酚；胎盤；熊果苷；曲酸；土耳其鞣酸；植酸；傳明酸；

4-正丁基間苯二酚；洋甘菊萃取物；維他命A或其衍生物、泛酸或其衍生物等維他命類等。此外，亦可使用具有美白作用之植物成分作為美白成分，作為該植物成分，可舉例源自以下植物之成分：鳶尾(iris)、杏仁、蘆薈、銀杏、烏龍茶、玫瑰果、黃芩、黃連、小連翹、蹟子草、海藻、葛根、梔子、苦參、小球藻、五倍子、小麥、大米、大米胚芽、穀維素、米糠、細辛、花椒、紫蘇、芍藥、川芎、桑白皮、大豆、納豆、茶、當歸、金盞花、大蒜、金縷梅、紅花、牡丹皮、薏苡仁、當歸、紫水晶、阿仙藥、馬醉木、蕨、羅漢松、朴樹、柿子(Diospyros kaki)、梓樹、黑豆、黃龍膽、玄參、洋菝葜(Sarsaparilla)、四季豆、升麻、重樓、鼠尾草、前胡、蘿蔔、杜鵑花、同形裂片胡枝子(Lespedeza homoloba)、蒼耳、苦樹、歐芹、異葉木犀、蛇麻、短梗胡枝子(Lespedeza cyrtobotrya)、丁香、甘草、葡萄柚等。較佳為源自以下植物之成分：鳶尾(iris)、蘆薈、銀杏、烏龍茶、玫瑰果、黃芩、黃連、小連翹、蹟子草、海藻、葛根、梔子、苦參、五倍子、小麥、大米、米糠、細辛、花椒、紫蘇、芍藥、川芎、桑白皮、茶、當歸、金盞花、金縷梅、紅花、牡丹皮、薏苡仁、紫水晶、阿仙藥、樸樹、柿子(Diospyros kaki)、梓樹、黑豆、黃龍膽、洋菝葜、四季豆、重樓、鼠尾草、前胡、蘿蔔、杜鵑花、同形裂片胡枝子、蒼耳、苦樹、歐芹、異葉木犀、蛇麻、丁香、甘草、葡萄柚及當歸，更佳為源自以下植物之成分：鳶尾(iris)、蘆薈、銀杏、玫瑰果、黃芩、

黃連、小連翹、梔子、苦參、大米、米糠、細辛、芍藥、川芎、桑白皮、茶、當歸、金盞花、金縷梅、紅花、牡丹皮、紫水晶、阿仙藥、樸樹、柿子(Diospyros kaki)、鼠尾草、蘿蔔、杜鵑花、歐芹、蛇麻、甘草、葡萄柚及薏苡仁。其中，進一步較佳為作為源自鳶尾(iris)之成分之鳶尾根萃取物、作為源自海藻之成分之褐藻萃取物、糖海帶萃取物、及蘆薈萃取物。將該等植物成分用於本發明之皮膚滲透促進劑時，植物成分之形態並無特別限制，通常能以植物萃取物(extract)、精油等態樣使用。另外，上述植物成分中所記載之( )內為其植物之學名、別名或藥材名稱。

【0068】作為上述抗炎症成分，例如可舉例：尿囊素、爐甘石、傳明酸、甘草酸或其衍生物或者其等之鹽、甘草次酸或其衍生物或者其等之鹽、氧化鋅、薁、生育酚乙酸酯、鹽酸吡哆醇、薄荷腦、樟腦、松節油、吲哚美辛、水楊酸或其衍生物等。較佳為甘草酸或其衍生物或者其等之鹽(例如，甘草酸二鉀等)、甘草次酸或其衍生物或者其等之鹽或氧化鋅。

【0069】作為上述細胞活化成分，例如可舉例：γ-胺基丁酸、ε-胺基己酸等胺基酸類：二醇酸、乳酸等α-羥基酸類：單寧、類黃酮、皂苷、尿囊素、感光素301號等。

【0070】作為上述收斂成分，例如可舉例：明礬、氯化羥鋁、氯化鋁、尿囊素鋁鹽、硫酸鋅、硫酸鋁鉀等金屬鹽；單寧酸、檸檬酸、乳酸、琥珀酸等有機酸。

【0071】作為上述抗氧化成分，例如可舉例：丁基羥

基苯甲醚、二丁基羥基甲苯、亞硫酸氫鈉、焦亞硫酸鈉、類黃酮、麩胱苷肽、麩胱苷肽過氧化物酶、麩胱苷肽-S-轉移酶、過氧化氫酶、超氧化物歧化酶、硫氧還蛋白還原酶、牛磺酸、硫代牛磺酸、亞牛磺酸、L-半胱胺酸鹽酸鹽、蝦紅素等。

【0072】作為上述抗衰老成分，例如可舉例：平葡酸、熊果酸、薑黃萃取物、神經鞘胺醇衍生物、矽、矽酸、N-甲基-L-絲胺酸、甲羥戊酸內酯等。

【0073】作為上述保濕成分，例如可舉例：丙胺酸、絲胺酸、白胺酸、異白胺酸、蘇胺酸、甘胺酸、三甲基甘胺酸、脯胺酸、羥基脯胺酸、葡糖胺、茶胺酸等胺基酸及其衍生物；甘油等多元醇；山梨糖醇等糖醇；卵磷脂、氫化卵磷脂等磷脂；乳酸、吡咯啶酮羧酸鈉、脲等源自NMF(Natural Moisturizing Factor，天然保濕因子)之成分、薰衣草油、海蓬子萃取物等源自植物之成分等。

【0074】作為上述角質軟化成分，例如可舉例：羊毛脂、脲、植酸、乳酸、乳酸鹽、二醇酸、水楊酸、蘋果酸、檸檬酸等。

【0075】作為上述血液循環促進成分，例如可舉例：源自植物(例如，高麗參、明日葉、山金車、銀杏、茴香、延命草、荷蘭櫟、德國洋甘菊、羅馬洋甘菊、胡蘿蔔、龍膽、牛蒡、大米、野山楂、香菇、西洋山楂、歐洲刺柏、川芎、當藥、百里香、丁香、陳皮、當歸、桃仁、雲杉、人參、大蒜、假葉樹、葡萄、牡丹、七葉樹、蜂

花、香橙、薏苡仁、迷迭香、薔薇果、陳皮、當歸、雲杉、桃、杏、胡桃、玉米)之成分；生育酚菸鹼酸酯、葡糖基橙皮苷、橙皮苷。

【0076】另外，本發明之皮膚滲透促進劑中，除上述各成分以外，根據其用途或劑形，亦可適當調配藥品、準藥品、或化妝品等領域中通常使用之添加劑。作為可調配之添加劑，並無特別限制，例如可調配界面活性劑、保存劑、pH值調整劑、螯合劑、穩定劑、刺激降低劑、著色劑、分散劑、香料等添加劑。另外，該等成分可單獨調配1種，或任意組合2種以上調配。另外，其等之使用量可於無損本發明之效果之範圍內自以往公知之範圍適當決定。

【0077】作為上述界面活性劑，例如可舉例：山梨糖醇酐硬脂酸酯、PEG山梨糖醇酐硬脂酸酯、山梨糖醇酐單油酸酯、山梨糖醇酐單異硬脂酸酯及山梨糖醇酐單月桂酸酯等山梨糖醇酐酯；POE-山梨糖醇酐單油酸酯；聚氧乙烯氫化蓖麻油(HCO-10)；甘油單油酸酯、甘油單硬脂酸酯、及甘油單肉豆蔻酸酯等甘油脂肪酸酯；單異硬脂基甘油醚、單肉豆蔻基甘油醚等甘油烷基醚；硬脂酸聚甘油酯、異硬脂酸聚甘油酯-10、二甘油單硬脂酸酯、十甘油十硬脂酸酯、十甘油十異硬脂酸酯、及二甘油二異硬脂酸酯等聚甘油脂肪酸酯等各種非離子界面活性劑：或卵磷脂、氫化卵磷脂、皂苷、枯草菌脂肽鈉、膽固醇、膽汁酸等源自天然之界面活性劑等。

【0078】作為上述保存劑，例如可舉例：苯甲酸、苯

甲酸鈉、去氫乙酸、去氫乙酸鈉、對羥基苯甲酸異丁酯、對羥基苯甲酸異丙酯、對羥基苯甲酸丁酯、對羥基苯甲酸乙酯、對羥基苯甲酸丙酯、對羥基苯甲酸苄酯、對羥基苯甲酸甲酯、苯氧基乙醇等。

【0079】作為上述pH值調整劑，例如可舉例：無機酸(鹽酸、硫酸等)、有機酸(乳酸、乳酸鈉、檸檬酸、檸檬酸鈉、琥珀酸、琥珀酸鈉等)、無機鹼(氫氧化鉀、氫氧化鈉等)、有機鹼(三乙醇胺、二異丙醇胺、三異丙醇胺等)等。

【0080】作為上述螯合劑，例如可舉例：乙二胺四乙酸(依地酸)、乙二胺四乙酸鹽(鈉鹽(依地酸鈉：日本藥典、EDTA-2Na等)、鉀鹽等)、植酸、葡萄糖酸、聚磷酸、偏磷酸等。其中，較佳為依地酸鈉。

【0081】作為上述穩定劑，例如可舉例：硫酸鎂、聚丙烯酸鈉、二丁基羥基甲苯、丁基羥基苯甲醚等。

【0082】作為上述刺激降低劑，例如可舉例：甘草萃取物、阿拉伯樹膠、聚乙烯基吡咯啶酮、海藻酸鈉等。

【0083】作為上述著色劑，可舉例無機顏料、天然色素等。

【0084】作為上述分散劑，例如可舉例：焦磷酸鈉、六偏磷酸鈉、聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯啶酮、甲基乙烯基醚/順丁烯二酸酐交聯共聚物、有機酸等。

【0085】

[pH值]

本發明之皮膚滲透促進劑通常只要具備pH2.0至9.0之

液性即可，就對皮膚、黏膜之低刺激性、及皮膚使用感良好之觀點而言，較佳為pH3.0至8.5，更佳為pH3.5至8.0。

【0086】

[性狀、製劑]

本發明之皮膚滲透促進劑之性狀並無特別限定，可設為液體狀、流動狀、或半固形狀。另外，作為製劑形態，例如可設為液劑、懸浮劑、乳劑、霜劑、乳液、軟膏劑、凝膠劑、擦劑、洗劑、使不織布含浸藥液之片劑等製劑。其中，較佳為乳劑、霜劑、乳液、軟膏劑、凝膠劑、洗劑，尤佳為霜劑、乳液、軟膏劑、凝膠劑。

【0087】另外，作為填充本發明之皮膚滲透促進劑之容器，可無限制地使用公知形狀之容器。容器之材料亦並無特別限定，例如亦可填充於聚對苯二甲酸乙二酯、聚萘二甲酸乙二酯、聚芳酯、聚碳酸酯、聚乙烯、聚丙烯之類的塑膠製、玻璃製等之材料之容器來提供。作為容器，尤佳為以聚對苯二甲酸乙二酯、聚萘二甲酸乙二酯、或聚芳酯為材料之容器。

【0088】

[皮膚滲透促進劑之製造方法]

本發明之皮膚滲透促進劑可藉由適當選擇(A)玻尿酸類、或(A)玻尿酸類及(B)玻尿酸類、以及上述其他成分進行調配而製造。本發明之皮膚滲透促進劑之製造方法並無特別限制，可藉由將上述成分利用常規方法於溶劑中混合而製造。

【0089】根據上述說明可理解，本發明之範圍內亦包含「(A)重量平均分子量60萬以下之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽之用途，其用於製造(B)重量平均分子量100萬以上之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽之皮膚滲透促進劑」。上述用途中，(A)成分較佳為選自由玻尿酸羥丙基三甲銨、水解玻尿酸、水解玻尿酸烷基(C12-13)甘油酯、及玻尿酸鈉所組成之群組中之至少一種。上述皮膚滲透促進劑可直接使用皮膚滲透促進劑一項之說明。

【0090】

<皮膚滲透促進方法>

本發明亦包含(B)重量平均分子量100萬以上之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽之皮膚滲透促進方法，其特徵在於使用(A)重量平均分子量60萬以下之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽。根據本發明之皮膚滲透促進方法，藉由使用重量平均分子量為60萬以下之玻尿酸等，可顯著提高重量平均分子量100萬以上之玻尿酸等之皮膚滲透性。玻尿酸為極高分子量，因此用作皮膚外用劑成分時，難以滲透皮膚，實用上有無法充分發揮其功能之情況等不良情況，而根據本發明之方法，藉由使用重量平均分子量為60萬以下之玻尿酸等，可使高分子量之玻尿酸等滲透至皮膚深處。

【0091】本發明之皮膚滲透促進方法係使用上述本發明之皮膚滲透促進劑，促進重量平均分子量100萬以上之玻尿酸等之皮膚滲透性的方法。本發明之皮膚滲透促進劑

可直接使用皮膚滲透促進劑一項之說明。

【0092】

<皮膚滲透抑制劑>

本發明之皮膚滲透抑制劑係(D)重量平均分子量10萬以下之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽(以下稱為「(D)玻尿酸類」)之皮膚滲透抑制劑，其含有(C)重量平均分子量60萬以上之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽(以下稱為「(C)玻尿酸類」)。本發明之皮膚滲透抑制劑藉由含有重量平均分子量為60萬以上之玻尿酸等，可顯著抑制重量平均分子量10萬以下之玻尿酸等之皮膚滲透性。玻尿酸為極高分子量，因此用作皮膚外用劑成分時，難以滲透皮膚，實用上有無法充分發揮其功能之情況等不良情況。因此，嘗試使玻尿酸低分子化來提高滲透性。然而，重量平均分子量10萬以下之玻尿酸雖皮膚滲透性優異，但有停留於皮膚表面區域之時間變短之情況，使用含有重量平均分子量10萬以下之玻尿酸之外用劑等後，有皮膚表面相對較快變得乾燥之不良情況。若使用本發明之皮膚滲透抑制劑，則可抑制重量平均分子量10萬以下之玻尿酸向皮膚深處之滲透，因此可使重量平均分子量10萬以下之玻尿酸停留於皮膚表面附近，從而可解決皮膚表面乾燥之問題。

【0093】藉由在含有(D)玻尿酸類之皮膚外用組成物中調配本發明之皮膚滲透抑制劑，亦可製成(D)玻尿酸類之皮膚滲透性降低之皮膚外用組成物。此時，本發明之皮膚滲透抑制劑可用作對於皮膚外用組成物之添加劑。另

外，對於使用有含有成為皮膚滲透抑制對象之(D)玻尿酸類之皮膚外用組成物的皮膚，另外使用本發明之皮膚滲透抑制劑，亦可獲得(D)玻尿酸類之皮膚滲透抑制效果。此時，本發明之皮膚滲透抑制劑可用作皮膚外用組成物。進而，亦可設為含有(C)玻尿酸類之皮膚滲透抑制劑中亦同時含有成為皮膚滲透抑制對象之(D)玻尿酸類的形態。此時，本發明之皮膚滲透抑制劑亦可用作皮膚外用組成物。

【0094】本發明之皮膚滲透抑制劑除(C)玻尿酸類以外，還可如上所述含有(D)玻尿酸類，亦可進一步於無損本發明之效果之範圍內且以提高本發明之效果為目的含有各種任意成分。以下，對本發明之皮膚滲透抑制劑所含有之各成分等進行詳細說明。

【0095】

[(C)重量平均分子量60萬以上之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽]

本發明之皮膚滲透抑制劑所含有之(C)重量平均分子量60萬以上之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽只要於上述玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽中為重量平均分子量為60萬以上者，則並無特別限定。

【0096】就本發明之皮膚滲透抑制劑所含有之(C)玻尿酸類而言，作為玻尿酸鹽，例如較佳為玻尿酸之鈉鹽、鉀鹽、鋅鹽、銨鹽，可舉例鈉鹽、銨鹽作為較佳例。

【0097】就本發明之皮膚滲透抑制劑所含有之(C)玻尿酸類而言，作為玻尿酸衍生物，例如可舉例乙醯化玻尿

酸、玻尿酸羥丙基三甲銨、交聯型玻尿酸、羧甲基玻尿酸、玻尿酸丙二醇、玻尿酸二甲基矽烷醇等，作為更佳之玻尿酸衍生物，可舉例玻尿酸羥丙基三甲銨、交聯型玻尿酸、玻尿酸丙二醇、玻尿酸二甲基矽烷醇。

【0098】乙醯化玻尿酸較佳為玻尿酸之羥基經過乙醯化者。玻尿酸每一結構單元(二醣)具有4個羥基，作為乙醯化玻尿酸，較佳為羥基之2至4個經過乙醯化者。

【0099】就本發明之皮膚滲透抑制劑所含有之(C)玻尿酸類而言，作為玻尿酸衍生物之鹽，例如可舉例乙醯化玻尿酸鈉、乙醯化玻尿酸鉀、乙醯化玻尿酸鈣、乙醯化玻尿酸鎂、乙醯化玻尿酸鋅、乙醯化玻尿酸銨、玻尿酸交聯聚合物鈉、玻尿酸羥丙基三甲銨等作為較佳例。

【0100】作為本發明之皮膚滲透抑制劑所含有之(C)玻尿酸類之較佳具體例，可舉例玻尿酸鈉(重量平均分子量60萬、120萬)、玻尿酸羥丙基三甲銨(重量平均分子量60萬)、玻尿酸交聯聚合物鈉(重量平均分子量700萬)、羧甲基玻尿酸鈉(重量平均分子量120萬)等。

【0101】作為(C)玻尿酸類之市售品，可舉例Hyaloveil(商品名)(Kewpie股份有限公司；重量平均分子量50至80萬)、Hyalocatch(商品名)(Kewpie股份有限公司；重量平均分子量80萬至120萬)、Hyalusion(商品名)(Kikkoman Biochemifa股份有限公司；玻尿酸丙二醇)、D.S.H.CN6(商品名)(EXSYMOL S.A.M；玻尿酸二甲基矽烷醇)、D.S.H.CN(商品名)(EXSYMOL S.A.M；玻尿酸二甲基

矽烷醇)等。

【0102】本發明之皮膚滲透抑制劑中之(C)玻尿酸類之含量相對於皮膚滲透抑制劑之總量，較佳為0.00005質量%以上，更佳為0.0001質量%以上，進一步較佳為0.005質量%以上，進一步更佳為0.001質量%以上。另外，(C)玻尿酸類之含量相對於皮膚滲透抑制劑之總量，較佳為10.0質量%以下，更佳為5.0質量%以下，進一步較佳為3.0質量%以下，進一步更佳為1.0質量%以下。進而，本發明之皮膚滲透抑制劑中之(C)玻尿酸類之含量相對於皮膚滲透抑制劑之總量為0.00001質量%以上10.0質量%以下，較佳為0.0001質量%以上5.0質量%以下，更佳為0.005質量%以上3.0質量%以下，尤佳為0.001質量%以上1.0質量%以下。藉由將(C)玻尿酸類之含量設為上述範圍內，可有效抑制(D)玻尿酸類對皮膚之滲透性。另外，含有多種(C)玻尿酸類時，(C)玻尿酸類之含量為其等之總含量。

【0103】

[(D)重量平均分子量10萬以下之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽]

本發明之皮膚滲透抑制劑除上述(C)玻尿酸類以外，亦可含有作為皮膚滲透抑制對象之(D)重量平均分子量10萬以下之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽。(D)重量平均分子量10萬以下之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽只要於上述玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽中為重量平均分子量為10萬以下者，則並無特別限定。

【0104】就本發明之皮膚滲透抑制劑所含有之(D)玻尿酸類而言，作為玻尿酸鹽，例如較佳為玻尿酸之鈉鹽、鉀鹽、鋅鹽、銨鹽，可舉例鈉鹽、銨鹽作為較佳例。

【0105】就本發明之皮膚滲透抑制劑所含有之(D)玻尿酸類而言，作為玻尿酸衍生物，例如可舉例乙醯化玻尿酸、玻尿酸羥丙基三甲銨、水解玻尿酸烷基(碳數12至13之烷基；C12-13)甘油酯、交聯型玻尿酸、羧甲基玻尿酸、玻尿酸丙二醇、玻尿酸二甲基矽烷醇，作為更佳之玻尿酸衍生物，可舉例乙醯化玻尿酸、玻尿酸羥丙基三甲銨、水解玻尿酸烷基(C12-13)甘油酯、交聯型玻尿酸、玻尿酸丙二醇、玻尿酸二甲基矽烷醇作為較佳例。

【0106】乙醯化玻尿酸較佳為玻尿酸之羥基經過乙醯化者。玻尿酸每一結構單元(二醣)具有4個羥基，作為乙醯化玻尿酸，較佳為羥基之2至4個經過乙醯化者。

【0107】就本發明之皮膚滲透抑制劑所含有之(D)玻尿酸類而言，作為玻尿酸衍生物之鹽，例如可舉例乙醯化玻尿酸鈉、乙醯化玻尿酸鉀、乙醯化玻尿酸鈣、乙醯化玻尿酸鎂、乙醯化玻尿酸鋅、乙醯化玻尿酸銨、玻尿酸羥丙基三甲銨等作為較佳例。

【0108】作為本發明之皮膚滲透抑制劑所含有之(D)玻尿酸類之較佳具體例，可舉例水解玻尿酸(重量平均分子量1萬)、水解玻尿酸鈉(重量平均分子量1萬或2000)、乙醯化玻尿酸鈉(重量平均分子量10萬)、水解玻尿酸烷基(C12-13)甘油酯(重量平均分子量1萬)等，其中，更佳為水

解玻尿酸、水解玻尿酸鈉、水解玻尿酸烷基(C12-13)甘油酯。

【0109】作為(D)玻尿酸類之市售品，可舉例乙醯化玻尿酸鈉(商品名)(資生堂股份有限公司；重量平均分子量1至10萬)、Hyalorepair(商品名)(Kewpie股份有限公司；重量平均分子量1萬以下)、Hyalusion(商品名)(Kikkoman Biochemifa股份有限公司；玻尿酸丙二醇)、D.S.H.CN6(商品名)(EXSYMOL S.A.M；玻尿酸二甲基矽烷醇)、D.S.H.CN(商品名)(EXSYMOL S.A.M；玻尿酸二甲基矽烷醇)等。

【0110】本發明之皮膚滲透抑制劑含有(D)玻尿酸類時，皮膚滲透抑制劑中之(D)玻尿酸類之含量相對於皮膚滲透抑制劑之總量，較佳為0.00005質量%以上，更佳為0.0001質量%以上，進一步較佳為0.005質量%以上，進一步更佳為0.001質量%以上。另外，(D)玻尿酸類之含量相對於皮膚滲透抑制劑之總量，較佳為10.0質量%以下，更佳為5.0質量%以下，進一步較佳為3.0質量%以下，進一步更佳為1.0質量%以下。進而，本發明之皮膚滲透抑制劑中之(D)玻尿酸類之含量相對於皮膚滲透抑制劑之總量為0.00005質量%以上10.0質量%以下，較佳為0.0001質量%以上5.0質量%以下，更佳為0.0005質量%以上3.0質量%以下，尤佳為0.001質量%以上1.0質量%以下。藉由將(D)玻尿酸類之含量設為上述範圍內，可獲得(C)玻尿酸類之充分之皮膚滲透抑制效果。另外，含有多種(D)玻尿酸類

時，(D)玻尿酸類之含量為其等之總含量。

【0111】本發明之皮膚滲透抑制劑含有(D)玻尿酸類時，就皮膚滲透抑制劑中之(C)玻尿酸類之含有濃度與(D)玻尿酸類之含有濃度之比而言，(C)玻尿酸類之含有濃度(質量%)相對於(D)玻尿酸類之含有濃度(質量%)之比((C)玻尿酸類之含有濃度(質量%)/(D)玻尿酸類之含有濃度(質量%))為0.001以上100以下，較佳為0.005以上100以下，更佳為0.01以上50以下，進一步較佳為0.05以上10以下，尤佳為0.1以上5以下。藉由將(C)玻尿酸類之含有濃度(質量%)相對於(C)玻尿酸類之含有濃度(質量%)之比設為上述範圍內，可獲得(C)玻尿酸類之充分之皮膚滲透抑制效果。

【0112】

[其他玻尿酸類]

本發明之皮膚滲透抑制劑除(C)玻尿酸類、或(C)玻尿酸類與(D)玻尿酸類以外，亦可含有除此以外之玻尿酸類。其他玻尿酸類之種類並無特別限定。

【0113】本發明之皮膚滲透抑制劑除上述成分以外，亦可與本發明之皮膚滲透促進劑同樣地，於無損本發明之效果之範圍內且以提高本發明之效果為目的含有溶劑、油分、任意成分、其他成分、添加劑。該等成分之詳細說明可於皮膚滲透促進劑一項之記載中將「皮膚滲透促進劑」替換為「皮膚滲透抑制劑」後直接使用。

【0114】

[pH值]

本發明之皮膚滲透抑制劑通常只要具備pH2.0至9.0之液性即可，就對皮膚、黏膜之低刺激性、及皮膚使用感良好之觀點而言，較佳為pH3.0至8.5，更佳為pH3.5至8.0。

【0115】

[性狀、製劑]

本發明之皮膚滲透抑制劑之性狀並無特別限定，可設為液體狀、流動狀、或半固形狀。另外，作為製劑形態，例如可設為液劑、懸浮劑、乳劑、霜劑、乳液、軟膏劑、凝膠劑、擦劑、洗劑、使不織布含浸藥液之片劑等製劑。其中，較佳為乳劑、霜劑、乳液、軟膏劑、凝膠劑、洗劑，尤佳為霜劑、乳液、軟膏劑、凝膠劑。

【0116】另外，關於填充本發明之皮膚滲透抑制劑之容器，可於上述本發明之皮膚滲透促進劑一項之說明中將「皮膚滲透促進劑」替換為「皮膚滲透抑制劑」後直接使用。

【0117】

[皮膚滲透抑制劑之製造方法]

本發明之皮膚滲透抑制劑可藉由適當選擇(C)玻尿酸類、或(C)玻尿酸類及(D)玻尿酸類、以及上述其他成分進行調配而製造。本發明之皮膚滲透抑制劑之製造方法並無特別限制，可藉由將上述成分利用常規方法於溶劑中混合而製造。

【0118】根據上述說明可理解，本發明之範圍內亦包含「(C)重量平均分子量60萬以上之玻尿酸、玻尿酸衍生

物或其等之鹽之用途，其用於製造(D)重量平均分子量10萬以下之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽之皮膚滲透抑制劑」。上述用途中，(C)成分較佳為選自由玻尿酸羥丙基三甲銨、玻尿酸鈉所組成之群組中之至少一種。上述皮膚滲透抑制劑可直接使用皮膚滲透抑制劑一項之說明。

【0119】

<皮膚滲透抑制方法>

本發明亦包含(D)重量平均分子量10萬以下之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽之皮膚滲透抑制方法，其特徵在於使用(C)重量平均分子量60萬以上之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽。根據本發明之皮膚滲透抑制方法，藉由使用重量平均分子量為60萬以上之玻尿酸等，可有效抑制重量平均分子量10萬以下之玻尿酸等之皮膚滲透性。玻尿酸為極高分子量，因此用作皮膚外用劑成分時，難以滲透皮膚，實用上有無法充分發揮其功能之情況等不良情況。因此，嘗試使玻尿酸低分子化來提高滲透性。然而，重量平均分子量10萬以下之玻尿酸雖皮膚滲透性優異，但有停留於皮膚表面區域之時間變短之情況，使用含有重量平均分子量10萬以下之玻尿酸之外用劑等後，有皮膚表面相對較快變得乾燥之不良情況。若使用本發明之皮膚滲透抑制方法，則可抑制重量平均分子量10萬以下之玻尿酸向皮膚深處之滲透，因此可使重量平均分子量10萬以下之玻尿酸停留於皮膚表面附近，從而可解決皮膚表面乾燥之問題。

【0120】本發明之皮膚滲透抑制方法係使用上述本發明之皮膚滲透抑制劑，抑制重量平均分子量10萬以下之玻尿酸等之皮膚滲透性的方法。本發明之皮膚滲透抑制劑可直接使用皮膚滲透抑制劑一項之說明。

實施例

【0121】以下，基於實施例更詳細地說明本發明，但本發明並不限定於該等實施例。

【0122】

1.玻尿酸之滲透性評估試驗1

[玻尿酸類之滲透控制劑(滲透促進劑、滲透抑制劑)之製備]

依照下述表1至表3所記載之配方，利用常規方法製備各組成物(試驗液)。各表中之數值之單位為質量(%)。表1之各試驗液之玻尿酸鈉(重量平均分子量120萬)、表2之各試驗液之水解玻尿酸(重量平均分子量1萬)、表3之水解玻尿酸烷基(C12-13)甘油酯(重量平均分子量1萬)進行過螢光素胺標記處理。

【0123】

[表 1]

成分	試驗液1-1	試驗液1-2	試驗液1-3
玻尿酸鈉(重量平均分子量120萬)	0.5	0.5	0.5
玻尿酸羥丙基三甲銨 (重量平均分子量60萬)	-	0.5	-
水解玻尿酸(重量平均分子量1萬)	-	-	0.5
硬脂酸甘油酯	6	6	6
PEG-20山梨糖醇酐異硬脂酸酯	6	6	6
三(辛酸/癸酸)甘油酯	11	11	11
水	餘量	餘量	餘量
合計	100	100	100

【0124】

[表 2]

成分	試驗液2-1	試驗液2-2
水解玻尿酸(重量平均分子量1萬)	0.5	0.5
玻尿酸羥丙基三甲銨 (重量平均分子量60萬)	-	0.5
硬脂酸甘油酯	4	4
PEG-20山梨糖醇酐異硬脂酸酯	4	4
三(辛酸/癸酸)甘油酯	9	9
水	餘量	餘量
合計	100	100

【0125】

[表 3]

成分	試驗液3-1	試驗液3-2	試驗液3-3
水解玻尿酸烷基(C12-13)甘油酯 (重量平均分子量1萬)	0.5	0.5	0.5
玻尿酸鈉(重量平均分子量120萬)	-	0.5	-
玻尿酸羥丙基三甲銨 (重量平均分子量60萬)	-	-	0.5
硬脂酸甘油酯	5	5	5
PEG-20山梨糖醇酐異硬脂酸酯	5	5	5
三(辛酸/癸酸)甘油酯	11	11	11
水	餘量	餘量	餘量
合計	100	100	100

【0126】

[玻尿酸之滲透性評估]

將三維培養皮膚模型(LabCyte EPI-MODEL12，Japan Tissue Engineering股份有限公司製)培養24小時後(預培養)，將各試驗液塗抹於表面，於封閉條件下靜置30分鐘後，用磷酸緩衝生理鹽水清洗皮膚模型之表面，去除表面殘留之試驗液。用福馬林將皮膚模型之組織固定24小時，使用螢光顯微鏡取得組織片之圖像。將結果示於圖1-1至圖3-3。各圖分別對應於試驗液1-1至3-3。

【0127】如圖1-1至圖1-3所示，組成物中之重量平均分子量120萬之玻尿酸鈉之皮膚滲透性藉由調配重量平均分子量60萬之玻尿酸羥丙基三甲銨、重量平均分子量1萬之水解玻尿酸而促進。尤其是藉由調配重量平均分子量1萬之水解玻尿酸，顯著促進重量平均分子量120萬之玻尿酸鈉之皮膚滲透性。另外，如圖2-1至圖2-2所示，組成物中之重量平均分子量1萬之水解玻尿酸之皮膚滲透性藉由調配重量平均分子量60萬之玻尿酸羥丙基三甲銨而抑制為約一半。進而，如圖3-1至圖3-3所示，組成物中之水解玻尿酸烷基(C12-13)甘油酯之皮膚滲透性藉由調配重量平均分子量120萬之玻尿酸鈉、重量平均分子量60萬之玻尿酸羥丙基三甲銨而得到抑制。

【0128】

2.玻尿酸之滲透性評估試驗2

[玻尿酸類之滲透控制劑(滲透促進劑、滲透抑制劑)之製備]

依照下述表4所記載之配方，利用常規方法製備各組成物(試驗液)。各表中之數值之單位為質量(%)。

【0129】

[表4]

成分	試驗液4-1	試驗液4-2	試驗液4-3
玻尿酸鈉(重量平均分子量120萬)	0.1	0.1	-
玻尿酸鈉(重量平均分子量60萬)	-	0.06	0.1
丁二醇	5	5	5
對羥苯甲酸甲酯	0.1	0.1	0.1
水	餘量	餘量	餘量
合計	100	100	100
滋潤感	4.0	4.7	3.7
飽滿感	4.0	4.8	3.7

【0130】

[玻尿酸之滲透性評估]

6名專門官能評估員依據評估基準評估各組成物之滋潤感、飽滿感。將評估結果示於表4。

【0131】

(滋潤感之評估)

用手指於手臂塗抹各試驗液1 g，於手指感覺不到液體滑動後評估塗抹部之滋潤感。將試驗液4-1設為4分，與試驗液4-1相比完全無滋潤感時設為1分，與試驗液4-1相比有強烈滋潤感時設為7分。將專門官能評估員之分數之平均值作為試驗液之滋潤感。

【0132】

(飽滿感之評估)

用手指於手臂塗抹各試驗液1g。於手指感覺不滑後，

用手指按壓塗抹部來評估皮膚之飽滿感。將試驗液4-1設為4分，與試驗液4-1相比完全無飽滿感時設為1分，與試驗液4-1相比飽滿感最強時設為7分。將專門官能評估員之分數之平均值作為試驗液之飽滿感。

【0133】如表4所示，含有重量平均分子量120萬之玻尿酸鈉及重量平均分子量60萬之玻尿酸鈉之組成物相較於含有重量平均分子量120萬之玻尿酸鈉之組成物或含有重量平均分子量60萬之玻尿酸鈉之組成物，有強烈滋潤感及飽滿感。因此，認為組成物中之重量平均分子量120萬之玻尿酸鈉之皮膚滲透性藉由調配重量平均分子量60萬之玻尿酸鈉而促進，從而塗抹後之皮膚之滋潤感及飽滿感提高。

【0134】

3.玻尿酸之滲透性評估試驗3

[玻尿酸類之滲透控制劑(滲透促進劑、滲透抑制劑)之製備]

依照下述表5所記載之配方，利用常規方法製備各組成物(試驗液)。各表中之數值之單位為質量(%)。

【0135】

[表5]

成分	試驗液5-1	試驗液5-2
玻尿酸鈉(重量平均分子量120萬)	-	0.1
水解玻尿酸烷基(C12-13)甘油酯 (重量平均分子量1萬)	0.1	0.1
丁二醇	5	5
對羥苯甲酸甲酯	0.1	0.1
水	餘量	餘量
合計	100	100
滲透感	6.0	2.3

【0136】

[玻尿酸之滲透性評估]

3名專門官能評估員依據評估基準評估各組成物之滲透感。將評估結果示於表5。

【0137】

(滲透感之評估)

將各組成物2g塗抹於手臂之16 cm^2之區域。進行2分鐘塗抹，評估組成物向皮膚內部之滲透感。將完全無滲透感時設為1分，有強烈滲透感時設為7分。將專門官能評估員之分數之平均值作為各組成物之滲透感。

【0138】如表5所示，含有重量平均分子量1萬之玻尿酸烷基(C12-13)甘油酯及重量平均分子量120萬之玻尿酸鈉之組成物相較於含有重量平均分子量1萬之玻尿酸烷基(C12-13)甘油酯之組成物，滲透感低。因此，認為組成物中之重量平均分子量1萬之玻尿酸烷基(C12-13)甘油酯之皮膚滲透性藉由調配重量平均分子量120萬之玻尿酸鈉而得到抑制，從而塗抹後對皮膚之滲透感降低。

【0139】

4.玻尿酸之滲透性評估試驗4

[玻尿酸類之滲透控制劑(滲透促進劑、滲透抑制劑)之製備]

依照下述表6所記載之配方，利用常規方法製備各組成物(試驗液)。各表中之數值之單位為質量(%)。

【0140】

[表6]

成分	試驗液6-1	試驗液6-2
玻尿酸鈉(重量平均分子量60萬)	-	0.1
玻尿酸鈉(重量平均分子量1萬)	0.1	0.1
丁二醇	5	5
對羥苯甲酸甲酯	0.1	0.1
水	餘量	餘量
合計	100	100
親膚性	6.0	1.7
濕潤感	1.0	5.3

【0141】

[玻尿酸之滲透性評估]

3名專門官能評估員依據評估基準評估滲透感。將評估結果示於表6。

【0142】

(親膚性之評估)

將各組成物3g塗抹於手臂，評估親膚性。將感到不貼合皮膚時設為1分，感到貼合皮膚時設為7分。將專門官能評估員之分數之平均值作為試驗液之親膚性。

【0143】

(濕潤感之評估)

用手指於手臂塗抹各組成物2g。於開始塗抹後2分鐘之後，評估塗抹部之表面之濕潤感。將手指感到組成物於皮膚表面成膜存在之感覺作為濕潤感。將完全無濕潤感時設為1分，有強烈濕潤感時設為7分。將專門官能評估員之分數之平均值作為各組成物之濕潤感。

【0144】如表6所示，含有重量平均分子量1萬之玻尿酸鈉及重量平均分子量60萬之玻尿酸鈉之組成物相較於含有重量平均分子量1萬之玻尿酸鈉之組成物，親膚性低，濕潤感高。因此，認為組成物中之重量平均分子量1萬之玻尿酸鈉之皮膚滲透性藉由調配重量平均分子量60萬之玻尿酸鈉而得到抑制，從而塗抹後之親膚性降低，同時濕潤感增加。

產業上之可利用性

【0145】根據本發明，可利用重量平均分子量60萬以下之玻尿酸促進重量平均分子量100萬以上之玻尿酸之皮膚滲透性，另一方面，利用重量平均分子量60萬以上之玻尿酸抑制重量平均分子量10萬以下之玻尿酸之皮膚滲透性，因此適當組合多種玻尿酸，根據目的控制玻尿酸之皮膚滲透性，可提供滋潤感、飽滿感、滲透感、親膚性、濕潤感等使用感亦優異之皮膚外用組成物。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種皮膚滲透促進劑，其係(B)重量平均分子量100萬以上之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽之皮膚滲透促進劑，其含有(A)重量平均分子量60萬以下之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽。

【請求項2】如請求項1之皮膚滲透促進劑，其中(A)成分係選自由玻尿酸羥丙基三甲銨、水解玻尿酸、水解玻尿酸烷基(C12-13)甘油酯及玻尿酸鈉所組成之群組中之至少一種。

【請求項3】一種皮膚滲透促進方法，其係(B)重量平均分子量100萬以上之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽之皮膚滲透促進方法，其特徵在於使用(A)重量平均分子量60萬以下之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽。

【請求項4】如請求項3之皮膚滲透促進方法，其中(A)成分為選自由玻尿酸羥丙基三甲銨、水解玻尿酸、水解玻尿酸烷基(C12-13)甘油酯及玻尿酸鈉所組成之群組中之至少一種。

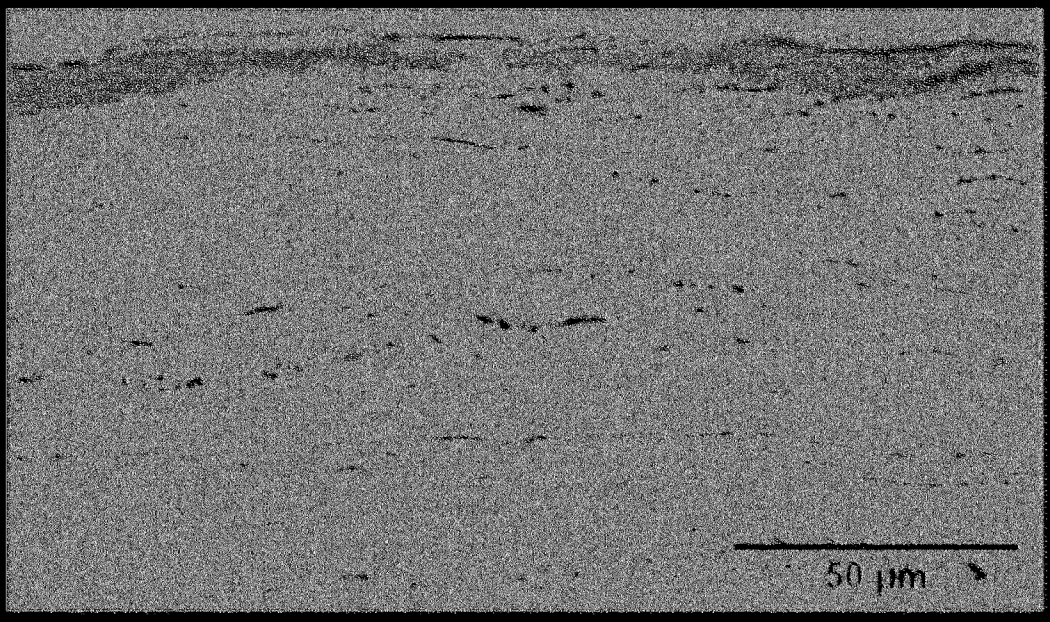
【請求項5】一種皮膚滲透抑制劑，其係(D)重量平均分子量10萬以下之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽之皮膚滲透抑制劑，其含有(C)重量平均分子量60萬以上之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽。

【請求項6】如請求項5之皮膚滲透抑制劑，其中(C)成分係選自由玻尿酸羥丙基三甲銨、玻尿酸鈉所組成之群組中之至少一種。

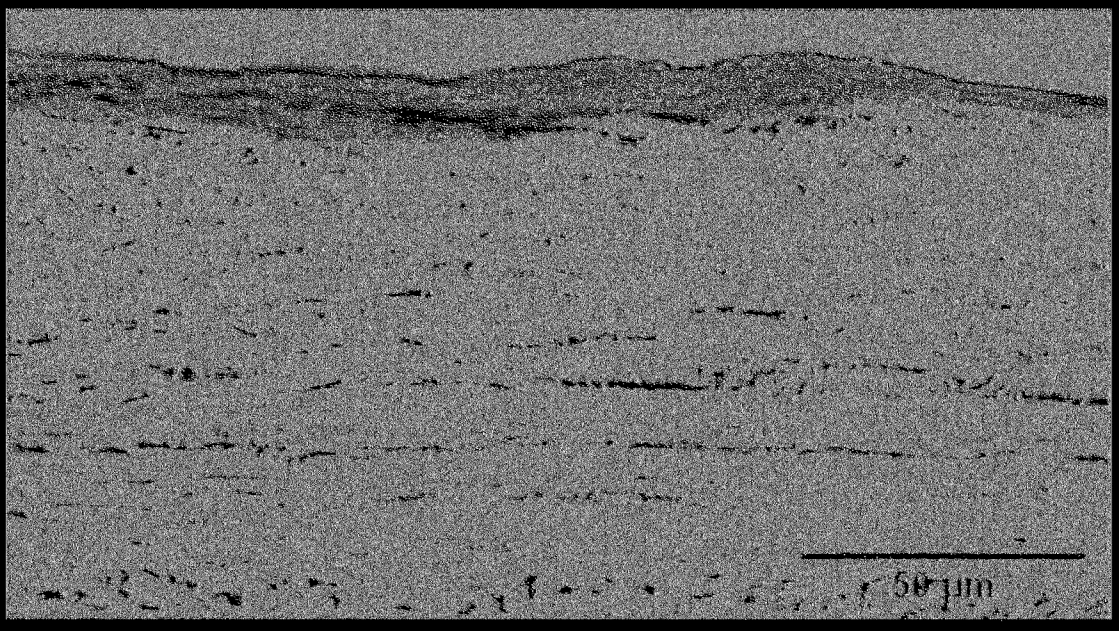
【請求項7】一種皮膚滲透抑制方法，其係(D)重量平均分子量10萬以下之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽之皮膚滲透抑制方法，其特徵在於使用(C)重量平均分子量60萬以上之玻尿酸、玻尿酸衍生物或其等之鹽。

【請求項8】如請求項7之皮膚滲透抑制方法，其中(C)成分為選自由玻尿酸羥丙基三甲銨、玻尿酸鈉所組成之群組中之至少一種。

【發明圖式】



【圖 1-1】



【圖 1-2】

/C3238

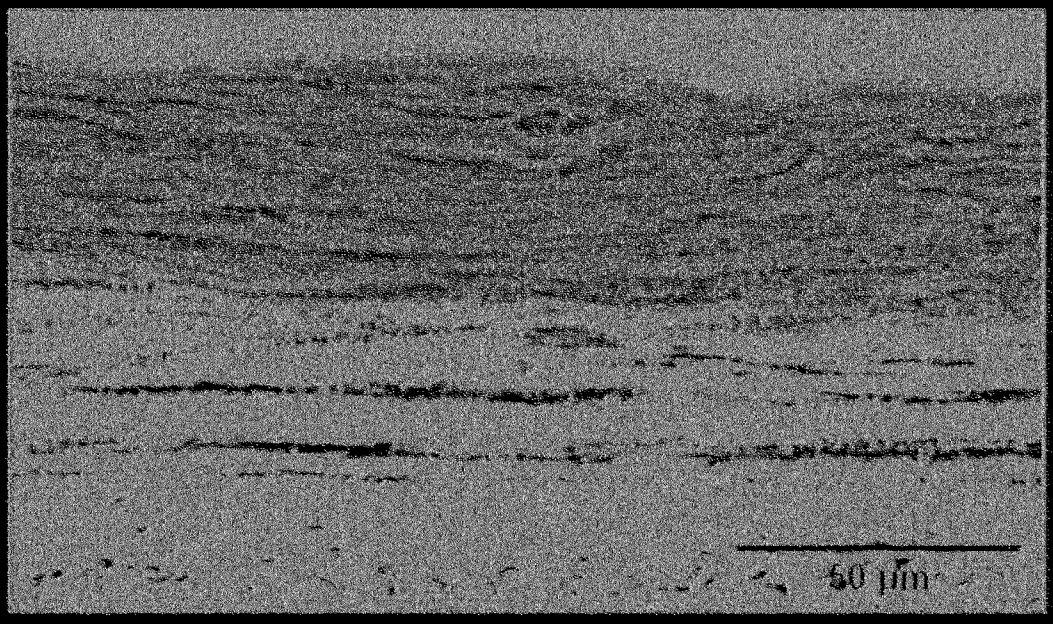


圖 1-3

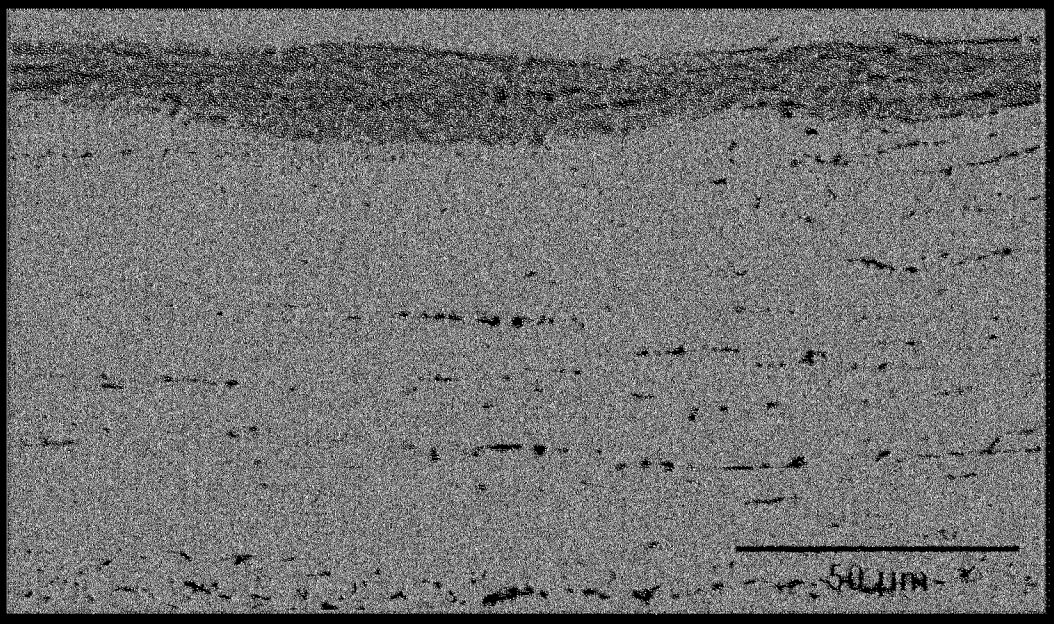
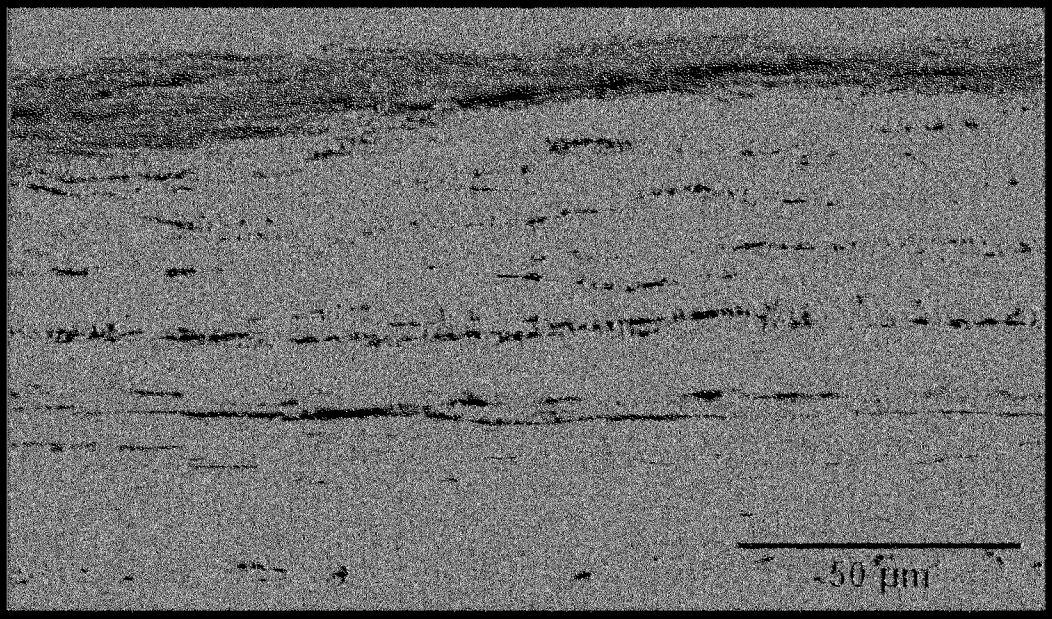
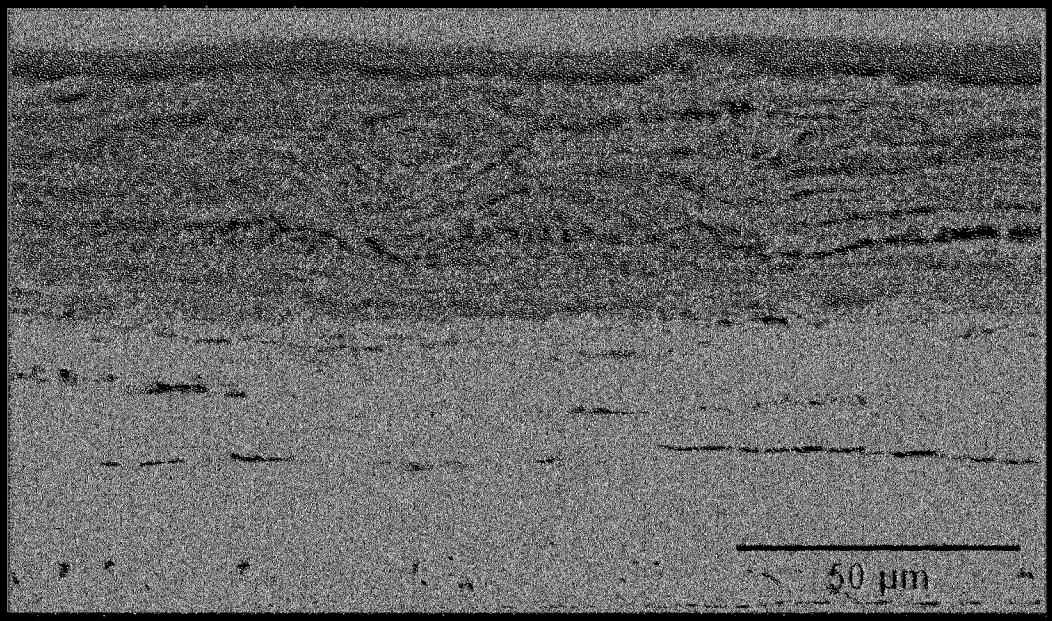


圖 2-1



|圖 2-2|



|圖 3-1|

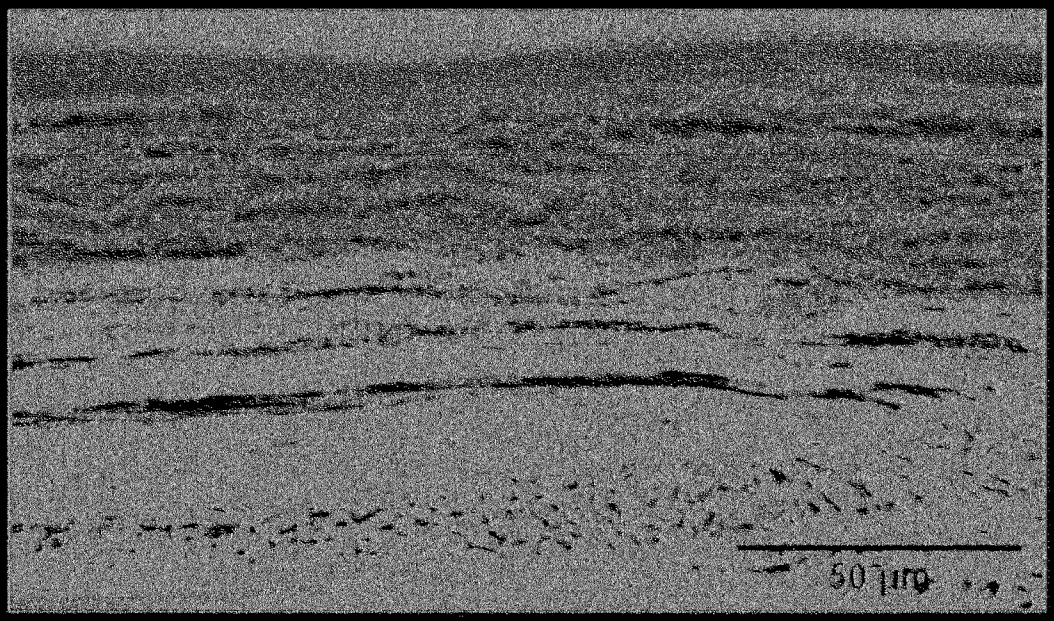


圖 3-2

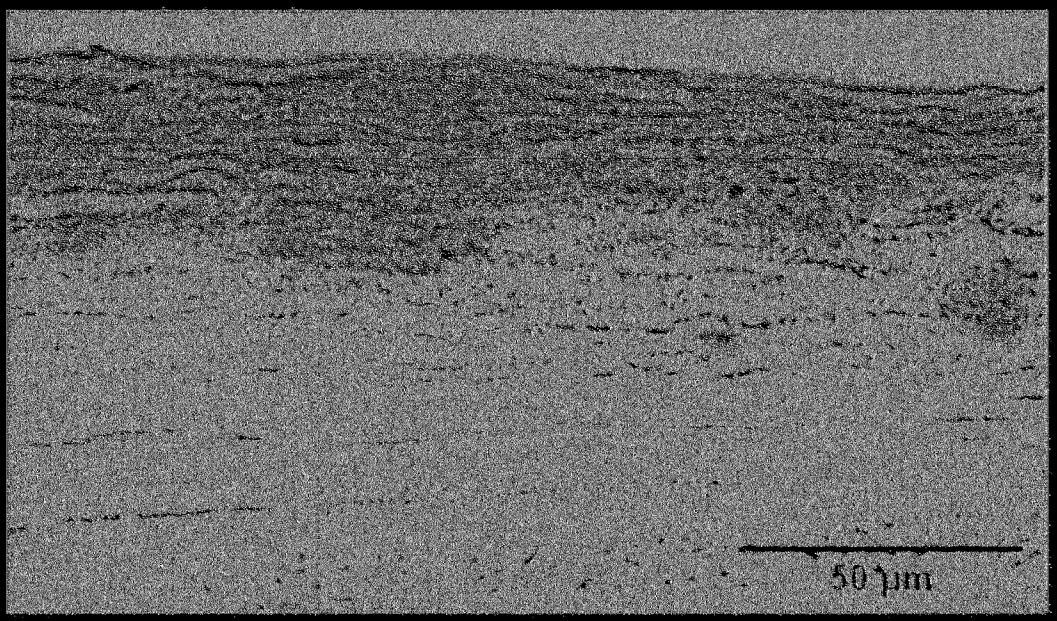


圖 3-3