

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4300105号  
(P4300105)

(45) 発行日 平成21年7月22日(2009.7.22)

(24) 登録日 平成21年4月24日(2009.4.24)

(51) Int.Cl.		F I
<b>C09K 15/02</b>	<b>(2006.01)</b>	C09K 15/02
<b>A61K 8/19</b>	<b>(2006.01)</b>	A61K 8/19
<b>A61K 33/24</b>	<b>(2006.01)</b>	A61K 33/24
<b>A61P 17/16</b>	<b>(2006.01)</b>	A61P 17/16

請求項の数 4 (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願2003-422384 (P2003-422384)	(73) 特許権者	000145862 株式会社コーセー 東京都中央区日本橋3丁目6番2号
(22) 出願日	平成15年12月19日(2003.12.19)	(73) 特許権者	506300730 アプト株式会社 東京都渋谷区代々木1-14-2 INB ビル4F
(65) 公開番号	特開2005-179500 (P2005-179500A)	(74) 代理人	110000109 特許業務法人特許事務所サイクス
(43) 公開日	平成17年7月7日(2005.7.7)	(72) 発明者	内藤 昇 東京都北区栄町48番18号 株式会社コ ーセー研究本部内
審査請求日	平成18年12月19日(2006.12.19)	(72) 発明者	亀山 久美 東京都北区栄町48番18号 株式会社コ ーセー研究本部内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗酸化剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

金をコアとし、白金をシェルとする二元金属クラスターのコロイド液を含む抗酸化剤。

【請求項2】

ラジカル消去能を示す請求項1に記載の抗酸化剤。

【請求項3】

白金及び金の総モル(100%)に対する金のモル%が5%以上75%以下である請求項1又は2に記載の抗酸化剤。

【請求項4】

請求項1～3のいずれか1項に記載の抗酸化剤を含有する皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、二元金属クラスターのコロイド液を含む抗酸化剤、及び該抗酸化剤を有効成分として含有する組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

スーパーオキシド、ヒドロキシラジカル、過酸化水素及び一重項酸素などの活性酸素種による害から皮膚を守るために、これまで多くの抗酸化剤が開発され皮膚外用剤や化粧品に配合されてきた。しかし、ほとんどの抗酸化剤は自己酸化され変質してしまうという

10

20

欠点があった。そこで抗酸化能力が十分ある上に、着色、褪色、沈殿などの問題のない抗酸化剤の開発が望まれている。

【0003】

変質しにくい抗酸化剤として皮膚外用剤に用いられているものとしては金属のコロイド液がある。例えば、白金のコロイド液は一重項酸素の消去能が高く、本発明者らは、特願2003-298188号において、良好な一重項酸素消去能を長期的に維持する剤として、白金族金属のコロイド液からなる一重項酸素消去剤を提供している。しかし、一般に、分散性の良好な金属のコロイド液を作成することは難しく、沈殿が生成してしまう場合もある。

【発明の開示】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の課題は、変質が少なく、かつ分散性の良好な抗酸化剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、白金族金属と金を組み合わせることによって金属の分散性が向上することを見出した。本発明はこの知見を基に完成されたものである。

【0006】

すなわち、本発明は、白金族金属及び金を含む二元金属クラスターを含む抗酸化剤、及び白金族金属及び金を含む二元金属クラスターのコロイド液を含む抗酸化剤を提供する。この発明の好ましい態様によれば、二元金属クラスターにおいて金がコアであり白金族金属がシェルである上記の抗酸化剤；白金族金属及び金の総モル(100%)に対するコアになる金属のモル%が5%以上75%以下である上記の抗酸化剤；白金族金属が白金である上記の抗酸化剤；及び皮膚外用剤として用いられる上記いずれかの抗酸化剤が提供される。

20

【0007】

別の観点からは、上記いずれかの抗酸化剤を有効成分として含有する組成物が提供される。さらに別の観点からは、皮膚外用剤である上記の組成物が提供される。

さらに別の観点からは、白金族金属及び金を含む二元金属クラスターのコロイド液を抗酸化剤に用いる方法；該抗酸化剤を皮膚外用剤に用いる方法；抗酸化剤製造のための白金族金属及び金を含む二元金属クラスターのコロイド液の使用；皮膚外用剤製造のための白金族金属及び金を含む二元金属クラスターのコロイド液の使用が提供される。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

本発明の抗酸化剤は、白金族金属及び金を含む二元金属クラスターを含む。白金族金属とは、ルテニウム、オスミウム、ロジウム、イリジウム、パラジウム、及び白金からなる遷移金属の総称である。本発明の抗酸化剤に用いられる白金族金属としてはこれらのうちのいずれでもよいが、白金を用いるのが好ましい。

本明細書において「二元金属クラスター」とは、一種の金属がコアとなり、その周りに別の金属がシェルを形成した粒子をいう。コアは白金族金属でも金でもよいが、金がコアであり白金族金属がシェルのものが好ましい。

40

【0009】

二元金属クラスターのコロイド液とは、上記の二元金属クラスターが、液相に分散した状態のものをいう。一種の二元金属クラスターのコロイド液であってもよいし、二種以上の二元金属クラスターを含むコロイド液であってもよい。中でも、単一二元金属クラスターのコロイド液が好ましく、金がコアでありかつ白金族金属がシェルである二元金属クラスターのコロイド液が好ましい。

【0010】

安定的なコロイド状態とするためには、二元金属クラスターは、比表面積が大きく、表

50

面反応性に優れたものが好ましい。二元金属クラスターの粒径については、特に限定されないが、50 nm以下が好ましく、20 nm以下がより好ましく、10 nm以下がさらに好ましく、1~6 nm程度が特に好ましい。尚、コロイド粒子の平均粒径は、透過型電子顕微鏡によって観察することにより求めることができる。

**【0011】**

二元金属クラスターを分散させる液相の主成分は水が好ましい。コロイド状態を不安定化させない範囲で、有機溶媒を含有していてもよい。有機溶媒としては、メタノール、エチルアルコール等のアルコール類；グリセリン、ジグリセリン、1,3-ブチレングリコール、ジプロピレングリコール等の多価アルコール類等が挙げられる。

**【0012】**

二元金属クラスターの製造方法は種々知られており、例えばエタノール還元法を用いて二種の金属の同時還元により製造する方法があるが、水酸化ナトリウムを加えて還元反応を促進させる場合もある。また、還元剤としてNaBH<sub>4</sub>を用いることもある。(参考文献：New J. Chem., 22, 1179-1201, 1998 Naoki Toshima and Tetsu Yonezawa)このような方法を用いた場合、より還元しやすい金属がコアを形成するので白金と金を用いた場合、金が先に還元されてコアを形成する。金がシェルとなる「逆コア/シェル」を形成させるためには、例えば、犠牲的水素還元法(Eur. Phys. J. D., 16:209-212, 2001)を用いればよい。

**【0013】**

白金族金属と金のモル比は特に限定されないが、コアになる金属のモル比が、白金族金属及び金の総モル(100%)に対し、好ましくは5%以上75%以下である。

**【0014】**

安定な二元金属クラスターを作成するには保護剤を用いるのが好ましい。保護剤の種類は特に限定されないが、例えば、ポリビニルピロリドン(PVP)またはポリアクリル酸(PAA)が好ましく、特にポリ(1-ビニル-2-ピロリドン)が好ましい。白金族金属及び金と保護剤との単位化学式量としての濃度比は、金属：保護剤=1:40~1:200であるのが好ましい。(以下、保護剤/金属=Rとする)さらに各種の界面活性剤、例えばアニオン性、カチオン性、両性、ノニオン性又は脂溶性等の界面活性剤を使用することも可能である。還元をアルコールを用いて行う際には、エチルアルコール、n-プロピルアルコール、n-ブチルアルコール、n-アミルアルコール、又はエチレングリコールなどが用いられる。これらの保護剤及び界面活性剤は、液相中に二元金属クラスターが生成した後は、保護コロイド剤として、コロイド状態の安定化に寄与する。もっとも、二元金属クラスターの調製方法は上記に説明した方法に限定されることはない。

**【0015】**

液相中に生成した二元金属クラスターを、そのまま液相から分離することなく、本発明の抗酸化剤の調製に用いてもよい。例えば、所望により適当な精製工程(例えば、金属塩還元反応法の工程中に用いられた有機溶媒を減圧留去する工程)を経た後、任意の量の水を添加することによって、又は任意の量の水を除去することによって、安定なコロイド液からなる抗酸化剤を調製することができる。所望によりコロイド状態の安定化に寄与する界面活性剤、分散剤等を添加してもよい。勿論、本発明の抗酸化剤の調製方法はこれに限定されず、例えば、生成した二元金属クラスターを一旦液相から分離した後、水を主成分とする液相中に改めて分散させて調製することもできる。

**【0016】**

最終製品の調製に用いられる母液としてのコロイド液の二元金属クラスターの濃度については、特に制限されるものではなく、コロイド状態の安定性を損なわない範囲であればよい。一般的には、1 nmol/L~1 mmol/L程度であれば安定性を維持するが、コロイド状態の安定性はそれぞれの金属で異なるので、この範囲に制限されるものではない。最終製品としての組成物中における二元金属クラスターの濃度の好ましい範囲については後述する。

**【0017】**

本発明の抗酸化剤、または本発明の抗酸化剤と一種または二種以上の添加物とを含有する組成物は、医薬品、医薬部外品、化粧品、食品等の種々の目的に利用することができる。

活性酸素は、常に酸素に接触し紫外線に暴露されている皮膚表面上に多く存在する。また、皮膚には皮脂や光感作物質が存在するため活性酸素による酸化的損傷が起こりやすい。その上、皮膚の老化と深い関係のあるコラーゲンやエラスチン等の真皮成分にまでも活性酸素による障害が蓄積されるという報告もある。本発明の抗酸化剤及び該抗酸化剤を有効成分として含有する組成物は、上記のような皮膚における活性酸素による損傷・傷害を抑制できるため、皮膚外用剤としてより有用であり、皮膚の老化防止、美白、美肌のために使用できる。

10

#### 【0018】

本発明の抗酸化剤は単独で皮膚外用剤として用いることができ、又は一種又は二種以上の添加剤と混合することによって皮膚外用剤を調製することもできる。本発明の抗酸化剤の配合量は、外用剤の剤形、使用目的等の他、抗酸化剤の抗酸化能によっても異なるが、一般的には、二元金属クラスターの濃度は最終組成物中に、好ましくは $0.01 \text{ nmol/L} \sim 50 \text{ } \mu\text{mol/L}$ 、より好ましくは $1 \text{ nmol/L} \sim 1 \text{ } \mu\text{mol/L}$ である。この範囲内であれば、コロイド液を安定に配合することができ、優れた薬効を発揮することができる。

#### 【0019】

必要に応じて添加される添加剤としては、皮膚用化粧品や外用医薬品の製剤に一般的に用いられる、水（精製水、温泉水、深層水等）、アルコール、油剤、界面活性剤、金属セッケン、ゲル化剤、粉体、アルコール類、水溶性高分子、皮膜形成剤、樹脂、紫外線防御剤、包接化合物、抗菌剤、香料、消臭剤、塩類、pH調整剤、清涼剤、動物・微生物由来抽出物、植物抽出物、血行促進剤、収斂剤、抗脂漏剤、美白剤、抗炎症剤、本発明の抗酸化剤以外の抗酸化剤、細胞賦活剤、保湿剤、キレート剤、角質溶解剤、酵素、ホルモン類、ビタミン類等が挙げられる。皮膚外用剤の調製は、常法に従って行うことができ、前記添加剤の配合量も本発明の効果を損なわない範囲で、常法に従って決定することができる。

20

#### 【0020】

前記皮膚外用剤の形態については限定されず、乳液、クリーム、化粧水、美容液、パック、洗顔料、メーキャップ化粧品等の皮膚用化粧品に属する形態；シャンプー、ヘアトリートメント、ヘアスタイリング剤、養毛剤、育毛剤等の頭髪化粧品に関する形態；及び分散液、軟膏、エアゾール、貼付剤、パップ剤、リニメント剤等の外用医薬品の形態；のいずれであってもよい。

30

#### 【実施例】

#### 【0021】

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

#### 【0022】

[例1] 製造例（コアになる金属（金）50%の例）

40

アリアル冷却管と三方コックを接続した100 mL二口ナス型フラスコにポリ（1-ピニル-2-ピロリドン）（K30，和光純薬工業製，0.147 g）を入れ、蒸留水23 mLで溶解した。この溶液を10分間攪拌した後、テトラクロロ金酸四水和物（ $\text{H}_2\text{AuCl}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、和光純薬工業製）を蒸留水に溶解した $1.66 \times 10^{-2}$  M溶液（1 mL）及びヘキサクロロ白金酸六水和物（ $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、和光純薬工業製）を蒸留水に溶解した $1.66 \times 10^{-2}$  M溶液（1 mL）を加えてさらに30分間攪拌した。反応系内を窒素置換し、特級エタノール25 mLを加えて窒素雰囲気下を保ちながら100（昇温時間20分）で2時間（昇温時間を含む）還流した。溶液の色が淡黄色から無色、赤色さらに濃茶褐色になるのを確認し、反応液を室温付近まで空冷した。30以下を保って有機溶媒を減圧留去した。その後蒸留水33 mLを加え分散、拡散し濃茶褐色

50

、透明のコロイド液 ( R = 4 0、1 m M ) を得た。

【 0 0 2 3 】

[ 例 2 ] 抗酸化能及びコロイド分散性の評価

抗酸化能は、安定なラジカルをもつ1、1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) の517nmにおける極大吸収が試料添加時に減少する割合により評価した。コロイド分散性は一晚静置した後「沈殿がない ( )」「沈殿がある ( × )」で評価した。

白金族金属として白金を用いた試料溶液として、5mmol/L酢酸緩衝液で2 μmol/L (金及び白金を合わせた金属濃度) のものを調製した。金及び白金中の白金の混合割合 (モル) は表2中に示した。0.5 mmol/LのDPPH溶液0.5mL、エタノール1mLに試料溶液1 mLを加え、室温で20分反応させた後に517 nmの吸光度を測定した ( Abs ( S ) )。DPPH溶液0.5mL、エタノール1mL、酢酸緩衝液1mLを対照溶液として同様に吸光度を測定し ( Abs ( C ) )、式1によりラジカル消去率を求めた。

【 0 0 2 4 】

( 式 1 )

$$\text{ラジカル消去率} = [\text{Abs} ( C ) - \text{Abs} ( S )] / \text{Abs} ( C ) \times 1 0 0$$

ラジカル消去率は0から100の値で表されるが以下の評価基準により抗酸化能を判定した。

【 0 0 2 5 】

【 表 1 】

抗酸化能		ラジカル消去率
○	高い	50%以上
△	ある	10%以上 50%未満
×	低い	10%未満

結果を表2に示す。

【 0 0 2 6 】

【 表 2 】

	二元金属クラスターを含む試料溶液							比較	
	5	10	20	30	40	50	75	0	100
金 (%)									
コロイド分散性	○	○	○	○	○	○	○	×	×
抗酸化能	○	○	○	○	○	○	○	○	×

以上の結果から、本発明の抗酸化剤は分散性および抗酸化能が共に良好であることがわかる。

【 0 0 2 7 】

[ 例 3 ] 化粧水の調製

下記成分 ( 3 )、( 4 )、及び ( 8 ) ~ ( 1 0 ) を混合溶解した溶液と、下記成分 ( 1 )、( 2 )、( 5 ) ~ ( 7 ) 及び ( 1 1 ) を混合溶解した溶液とを混合して均一にし、化粧水を得た。

( 成分 )

( % )

( 1 ) グリセリン

5 . 0

( 2 ) 1 , 3 - ブチレングリコール

6 . 5

( 3 ) ポリオキシエチレン ( 2 0 E . O . ) ソルビタン

1 . 2

モノラウリン酸エステル

10

20

30

40

50

(4) エチルアルコール	8.0	
(5) 金(コア)/白金コロイド液 [金:白金 = 1:1、白金濃度 100 nmol/L、 R = 40、保護剤:ポリ(1-ビニル-2-ピロリドン)]	10.0	
(6) 乳酸	0.05	
(7) 乳酸ナトリウム	0.1	
(8) パラメトキシケイ皮酸-2-エチルヘキシル	3.0	
(9) 防腐剤	適量	
(10) 香料	適量	
(11) 精製水	残量	10

## 【0028】

## [例4] 乳液の調製

下記成分(8)~(9)を成分(12)に添加し膨潤後、成分(10)を加えて混合し加熱して70 に維持し水相を調製した。下記成分(1)~(6)を70 に加熱混合し、これを前記水相に添加して、乳化した。この乳化物を室温まで冷却し、下記成分(7)、(11)及び(13)を添加し、均一に混合して乳液を得た。

(成分)	(%)	
(1) ポリオキシエチレン(10 E.O.)ソルビタン モノステアレート	1.0	
(2) ポリオキシエチレン(60 E.O.)ソルビット テトラオレエート	0.5	20
(3) グリセリルモノステアレート	1.0	
(4) ステアリン酸	0.5	
(5) ベヘニルアルコール	0.5	
(6) スクワラン	8.0	
(7) 金(コア)/白金コロイド液 [金:白金 = 1:9、白金濃度 1 μmol/L R = 40、保護剤:ポリ(1-ビニル-2-ピロリドン)]	5.0	
(8) 防腐剤	0.1	
(9) カルボキシビニルポリマー	0.1	30
(10) 水酸化ナトリウム	0.05	
(11) エチルアルコール	5.0	
(12) 精製水	残量	
(13) 香料	適量	

## 【0029】

調製した化粧水及び乳液は、いずれも変色・変臭および沈殿物などがなく、安定であり、皮膚に適用可能であった。

## 【産業上の利用可能性】

## 【0030】

本発明により、変質が少なく、かつ分散性が良好な抗酸化剤が提供される。該抗酸化剤は皮膚外用剤等の有効成分として有用である。 40

---

フロントページの続き

- (72)発明者 高山 明美  
東京都北区栄町4 8 番 1 8 号 株式会社コーセー研究本部内
- (72)発明者 小林 三佐子  
東京都北区栄町4 8 番 1 8 号 株式会社コーセー研究本部内
- (72)発明者 宮本 有正  
東京都世田谷区下馬5 丁目8 番1 5 号
- (72)発明者 梶田 昌志  
徳島県徳島市国府町早淵5 5 番2 号

審査官 中島 庸子

- (56)参考文献 特開2 0 0 2 - 2 4 1 2 8 8 ( J P , A )  
特開2 0 0 0 - 2 3 2 8 6 5 ( J P , A )  
特開平0 9 - 2 2 5 3 1 7 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 9 K 1 5 / 0 2  
A 6 1 K 8 / 1 9  
A 6 1 K 3 3 / 2 4  
A 6 1 P 1 7 / 1 6