

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4430889号  
(P4430889)

(45) 発行日 平成22年3月10日 (2010. 3. 10)

(24) 登録日 平成21年12月25日 (2009. 12. 25)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 9/10 (2006. 01)

A 6 1 K 9/10

A 6 1 K 31/56 (2006. 01)

A 6 1 K 31/56

A 6 1 K 31/7034 (2006. 01)

A 6 1 K 31/7034

A 6 1 K 47/10 (2006. 01)

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/14 (2006. 01)

A 6 1 K 47/14

請求項の数 7 (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-130921 (P2003-130921)  
 (22) 出願日 平成15年5月9日 (2003. 5. 9)  
 (65) 公開番号 特開2004-331593 (P2004-331593A)  
 (43) 公開日 平成16年11月25日 (2004. 11. 25)  
 審査請求日 平成18年1月31日 (2006. 1. 31)

(73) 特許権者 000113470  
 ポーラ化成工業株式会社  
 静岡県静岡市駿河区弥生町 6 番 4 8 号  
 (74) 代理人 100100549  
 弁理士 川口 嘉之  
 (74) 代理人 100090516  
 弁理士 松倉 秀実  
 (74) 代理人 100089244  
 弁理士 遠山 勉  
 (72) 発明者 酒井 裕二  
 神奈川県横浜市神奈川区高島台 2 7 番地 1  
 ポーラ化成工業株式会社 横浜研究所内  
 審査官 岩下 直人

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 難溶性素材含有皮膚外用製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記に示す難溶性の素材から選択される 1 種乃至は 2 種以上と、前記難溶性の素材に対して、1 ~ 5 倍量の下記に挙げるアルコール類とを含有する、液晶を部分的に形成するマトリックスを分散してなる皮膚外用製剤であって、

1) 前記難溶性の素材と前記アルコール類を含有するマトリックス構成成分を加温して相溶させ、

2) しかる後に、予め加温相溶させておいた、界面活性剤と多価アルコールを含有する、マトリックス構成成分以外の非水成分で、前記マトリックスを希釈し、希釈物とし、

3) 該希釈物に、予め加温しておいた水性成分を加え、冷却することにより、製造されることを特徴とする、皮膚外用製剤。

( 難溶性の素材 )

フィトステロールの配糖体、イソフラボン、イソフラボンの配糖体、トリテルペン酸および / 又はそれらの塩、トリテルペン酸の芳香族エステル

( アルコール類 )

炭素数 12 ~ 24 の脂肪族飽和アルコール、フィトステロール

【請求項 2】

前記難溶性の素材が、フィトステロールの配糖体、ウルソール酸、ウルソール酸の塩及びウルソール酸の芳香族エステルから選択される 1 種乃至は 2 種以上である、請求項 1 に記載の皮膚外用製剤。

**【請求項 3】**

更に、ポリグリセリンの脂肪酸エステルを含有することを特徴とする、請求項 1 又は 2 に記載の皮膚外用製剤。

**【請求項 4】**

ポリグリセリンの脂肪酸エステルが、デカグリセリンのモノ脂肪酸エステルであることを特徴とする、請求項 3 に記載の皮膚外用製剤。

**【請求項 5】**

1) 難溶性の素材とアルコール類を含有するマトリックス構成成分を加温して相溶させ、  
2) しかる後に、予め加温相溶させておいた、界面活性剤と多価アルコールを含有する、  
マトリックス構成成分以外の非水成分で、希釈し、3) 該希釈物に、予め加温しておいた  
水性成分を加え、冷却することを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の皮膚  
外用製剤の製造方法。

10

**【請求項 6】**

難溶性の素材とアルコール類を含有するマトリックス小滴の周囲に界面活性剤が配向し、  
水性担体に分散した形態であることを特徴とする、請求項 5 に記載の製造方法。

**【請求項 7】**

難溶性の素材とアルコール類を含有するマトリックス小滴の周囲に界面活性剤が配向し、  
水性担体に分散した形態であることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 何れか 1 項に記載の皮膚  
外用製剤。

**【発明の詳細な説明】**

20

**【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、化粧品或いは皮膚外用医薬などの皮膚外用剤において、難溶性の素材の生体利用性を高めるのに有益な皮膚外用製剤に関する。

**【0002】****【従来の技術】**

医薬或いは化粧品などの、生体への作用を必須構成要素とする組成物に於いて、該生体への作用を担う物質の中には、水溶性或いは油溶性の低い物質、即ち、難溶性の素材が少なくない。例えば、医薬品であれば、ニフェジピン、ニカルジピン等のジヒドロピリジン系循環器用薬、ベンジルアミン系の抗真菌剤、イミダゾール系の抗真菌剤、インドメタシンなどのノンステロイド抗炎症剤類、ベタメタゾンやベクロメタゾンなどのステロイド系抗炎症剤等の複素環化合物類、化粧品であれば、オキシベンゾンなどのようなベンゾフェノン類、エチニルエストラジオールなどのステロイド類などの複素環化合物、フィトステサイド等のように疎水性の母核を有する物質の配糖体、ウルソール酸、ウルソール酸の塩或いはウルソール酸の芳香族エステル等のトリテルペンとその誘導体などがこの難溶性の素材に該当する。又、これらの物質を含む生薬の有機溶剤による抽出物であって、難溶性を示すものもかかる難溶性物質に該当する。これらの素材は、何れも、一様に溶解した溶液系では優れた作用を発揮するが、通常の乳化系等では、結晶或いは固体の微細分散形態をとり、この為、本来有している作用を発揮できない場合が少なくなかった。即ち、その溶解度の低さという、物理化学的性質故にその有効性が著しく減じられていたと言える。この為、かかる素材の生体利用性を向上させる試みが種々なされている。この様な試みには、例えば、ポリオキシエチレン基が 60 モル以上の非イオン界面活性剤を用いて、前記素材を微細な粒子にして分散させる方法（特許文献 1）、水分散性のあるポリマーとともにマトリックスを作成し、ポリマーミセルを形成させる方法（特許文献 2）或いはトリエチレングリコールと C4 ~ 6 の二価アルコールなどの溶解性の高いベヒクルを共存させて、その溶剤効果に依存する方法（特許文献 3）等が知られている。しかしながら、これらの方法に於いてもその効果は充分ではなく、この様な系においては時として素材の結晶が析出するような場合があり、安定性の面からもその改善が望まれていた。

30

40

**【0003】**

一方、炭素数 12 ~ 24 の脂肪族飽和アルコール或いはフィトステロールを難溶性の素材

50

と組み合わせる技術としては、この様なアルコール類でコートして難溶性の素材の苦味を減じる方法が知られているが、これを難溶性の素材とともに使用してマトリックスを作り、これにより生体利用性を向上させる試みは為されていない。難溶性の素材に対して、1～5倍量の次に挙げるアルコール類を含有するマトリックスと言う構成も全く知られていないし、この様な構成を取ることににより難溶性の素材の生体利用性を著しく高めることが出来ることも全く知られていない。

【0004】

【特許文献1】

特開2001-122767号公報

【特許文献2】

特開2001-226294号公報

【特許文献3】

特開2000-327588号公報

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、この様な状況下為されたものであり、皮膚外用剤において、難溶性の素材の生体利用性を高める手段を提供することを課題とする。

【0006】

【課題の解決手段】

この様な状況に鑑みて、本発明者らは、皮膚外用剤において、難溶性の素材の生体利用性を高める手段を求めて、鋭意研究努力を重ねた結果、難溶性の素材を含有する皮膚外用剤の製剤であって、前記難溶性の素材に対して、1～5倍量の、炭素数12～24の脂肪族飽和アルコール、フィトステロール等のアルコール類を含有するマトリックスをベヒクルに分散してなる皮膚外用製剤がその様な性質を有していることを見出し、発明を完成させるに至った。即ち、本発明は、以下に示す技術に関するものである。

(1) 下記に示す難溶性の素材から選択される1種乃至は2種以上と、前記難溶性の素材に対して、1～5倍量の下記に挙げるアルコール類とを含有する、液晶を部分的に形成するマトリックスを分散してなる皮膚外用製剤であって、

1) 前記難溶性の素材と前記アルコール類を含有するマトリックス構成成分を加温して相溶させ、

2) しかる後に、予め加温相溶させておいた、界面活性剤と多価アルコールを含有する、マトリックス構成成分以外の非水成分で、前記マトリックスを希釈し、希釈物とし、

3) 該希釈物に、予め加温しておいた水性成分を加え、冷却することにより、製造されることを特徴とする、皮膚外用製剤。

(難溶性の素材)

フィトステロールの配糖体、イソフラボン、イソフラボンの配糖体、トリテルペン酸および/又はそれらの塩、トリテルペン酸の芳香族エステル

(アルコール類)

炭素数12～24の脂肪族飽和アルコール、フィトステロール

(2) 前記難溶性の素材が、フィトステロールの配糖体、ウルソール酸、ウルソール酸の塩及びウルソール酸の芳香族エステルから選択される1種乃至は2種以上である、(1)に記載の皮膚外用製剤。

(3) 更に、ポリグリセリンの脂肪酸エステルを含有することを特徴とする、(1)又は(2)に記載の皮膚外用製剤。

(4) ポリグリセリンの脂肪酸エステルが、デカグリセリンのモノ脂肪酸エステルであることを特徴とする、(3)に記載の皮膚外用製剤。

(5) 1) 難溶性の素材とアルコール類を含有するマトリックス構成成分を加温して相溶させ、

2) しかる後に、予め加温相溶させておいた、界面活性剤と多価アルコールを含有する、マトリックス構成成分以外の非水成分で、希釈し、3) 該希釈物に、予め加温しておいた

10

20

30

40

50

水性成分を加え、冷却することを特徴とする、(1)～(4)のいずれかに記載の皮膚外用製剤の製造方法。

(6) 難溶性の素材とアルコール類を含有するマトリックス小滴の周囲に界面活性剤が配向し、水性担体に分散した形態であることを特徴とする、(5)に記載の製造方法。

(7) 難溶性の素材とアルコール類を含有するマトリックス小滴の周囲に界面活性剤が配向し、水性担体に分散した形態であることを特徴とする、(1)～(4)の何れかに記載の皮膚外用製剤。

#### 【0007】

##### 【発明の実施の形態】

(1) 本発明の皮膚外用製剤の必須成分である難溶性の素材

本発明の皮膚外用製剤では、難溶性の素材を必須成分として含有する。本発明で言う難溶性の素材とは、複素環化合物類、疎水性の母核を有する物質の配糖体又はトリテルペンとその誘導体であり、その基本的性質は、水に殆ど溶解せず、且つ、油性成分とも1気圧20の条件では溶解しにくく、微細な結晶或いはアモルファス状の固形物を析出するような性質を有するものである。その皮膚外用剤に於ける配合目的は、保湿作用、清浄化作用、肌荒れ防止・改善作用、美白作用、紫外線防護作用、抗炎症作用である。具体的な化合物としては、医薬品においては、複素環化合物としてのニフェジピン、ニカルジピン等のジヒドロピリジン系循環器用薬、ベンジルアミン系の抗真菌剤、イミダゾール系の抗真菌剤、インドメタシンなどのノンステロイド抗炎症剤類、ベタメタゾンやベクロメタゾンなどのステロイド系抗炎症剤等、化粧品においては、複素環化合物としてのオキシベンゾンなどのようなベンゾフェノン類、エチニルエストラジオールなどのステロイド類など、疎水性の母核を有する物質の配糖体としてのフィステサライド等、トリテルペンとその誘導体としての、ウルソール酸、ウルソール酸の塩或いはウルソール酸の芳香族エステル等が例示できる。又、これらの物質を含む生薬の有機溶剤による抽出物であって、難溶性を示すものもかかる難溶性物質に該当する。難溶性物質の好ましい具体例としては、カンペステロールグルコシド、シトステロールグルコシド、スティグマスタノールグルコシド、スティグマスタノールマルトシド等のフィステロールの配糖体、ダイズエニン等のイソフラボン、ダイズイン等のイソフラボンの配糖体、オレアノール酸、アジア酸、ウルソール酸等のトリテルペン酸、それらのナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリエタノールアミン塩、トリエチルアミン塩等の有機アミン塩類、リジン塩、アルギニン塩等の塩基性アミノ酸塩等その塩及びベンジルエステル、フェネチルエステル等トリテルペン酸の芳香族エステルが好ましく例示でき、中でも、フィステロールの配糖体、ウルソール酸、ウルソール酸の塩及びウルソール酸の芳香族エステルが例示できる。かかる成分は、適宜選択される1種乃至は2種以上を、その薬理作用に適した量を含有させる。具体的には、皮膚外用製剤全量に対して、総量で0.1～10重量%が好ましく、更に好ましくは0.2～5重量%である。

#### 【0008】

(2) 本発明の皮膚外用製剤の必須成分であるアルコール類

本発明の皮膚外用剤は、必須成分として、アルコール類を必須成分として含有する。該アルコール類としては、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、イソステアリルアルコール等の炭素数12～24の脂肪族飽和アルコール、カンペステロール、スティグマスタノール、シトステロール等のフィステロールが好適に例示できる。かかるアルコール類は、前記難溶性の素材とともに、液晶、固溶体、溶液状態等が混在する複合的なマトリックスを形成し、前記難溶性の素材の生体利用性を高める作用を発揮する。この様な作用を発揮する為には、アルコール類は、総量で、前記難溶性の素材の総量に対して、1～5倍量含有させるのが好ましい。従って、皮膚外用製剤全量に対しては、0.1～50重量%が好ましく、0.2～25重量%が更に好ましい。

#### 【0009】

(3) 本発明の皮膚外用製剤の好ましい成分であるポリグリセリンの脂肪酸エステル  
本発明の皮膚外用製剤は、好ましい形態に於いて、ポリグリセリンの脂肪酸エステルを好ましい成分として含有することを特徴とする。ポリグリセリンの脂肪酸エステルとしては、親水性・親油性バランス(H・L・B)が10以上のものが好ましい。かかるポリグリセリンの脂肪酸エステルのポリグリセリン基としては、重合度が5以上であることが好ましく、特に好ましくは8~12である。又、脂肪酸残基としては、ラウリン酸残基、ミリスチン酸残基、パルミチン酸残基、ステアリン酸残基、ベヘン酸残基、イソステアリン酸残基、オレイン酸残基などの炭素数12~24のものが特に好ましい。又、前記脂肪酸残基の数としては、遊離の水酸基の数より多い方が好ましく、好ましくは脂肪酸残基の数の5~20倍遊離の水酸基が存在することが好ましい。特に好ましいものとしては、具体的には、デカグリセリンモノステアレート(HLB13.5)、ペンタグリセリンモノステアレート(HLB11)、デカグリセリンイソステアレート(HLB13.5)、ペンタグリセリンモノイソステアレート(HLB11)、デカグリセリンモノオレート(HLB13)等が好ましく例示できる。かかる成分は、本発明の皮膚外用剤に於いて、親水性界面活性剤として作用する。ポリグリセリンの脂肪酸エステル類は水難溶性成分及びアルコール類とともに液晶構造を作りやすく、かかる液晶構造がマトリックスの少なくとも一部に生成された場合には、前記難溶性成分は経皮吸収されやすいマトリックスとして、皮膚上に存在するようになる。液晶を生成させやすい処理法としては、1) 難溶性の素材とアルコール類を含有するマトリックス構成成分を加温して相溶させ、2) しかる後に、予め加温相溶させておいた、界面活性剤であるポリグリセリンの脂肪酸エステルと多価アルコールを含有する、マトリックス構成成分以外の非水成分で、希釈し、3) 該希釈物に、予め加温しておいた水性成分を加え、冷却することが、好ましく例示できる。かかる成分は唯一種を含有することも出来るし、二種以上を組み合わせることも出来る。本発明の皮膚外用剤に於ける、かかる成分の好ましい含有量は、総量で、皮膚外用剤全量に対して、0.1~10重量%であり、更に好ましくは1~5重量部である。又、ポリグリセリンの脂肪酸エステルの量は、難溶性成分の総量に対して、70~300重量%であることが好ましい。

#### 【0010】

##### (4) 本発明の皮膚外用製剤

本発明の皮膚外用製剤は、1) 難溶性の素材と、2) アルコール類とを含有し、ポリグリセリンの脂肪酸エステルを好ましい成分として含有し、前記難溶性塩がつくる液晶、溶液(溶解状態の部分)及び結晶が混在するマトリックスが分散した形態であることを特徴とする。これらの成分を用いて、液晶構造を含む製剤を製造するには、例えば、次のような処理を行うことが好ましく例示できる。1) 難溶性の素材とアルコール類を含有するマトリックス構成成分を加温して相溶させ、2) しかる後に、予め加温相溶させておいた、界面活性剤であるポリグリセリンの脂肪酸エステルと多価アルコールを含有する、マトリックス構成成分以外の非水成分で、希釈し、3) 該希釈物に、予め加温しておいた水性成分を加え、冷却する。前記希釈物を構成する難溶性の素材以外の非水成分としては、例えば、1,3-ブタンジオール、ジブレングリコール、グリセリン、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、1,2-ヘキシレングリコール等の多価アルコール類、フェノキシエタノール等の抗菌成分、ポリグリセリンの脂肪酸エステル以外の界面活性剤などが例示できる。ポリグリセリンの脂肪酸エステル以外の界面活性剤としては、非イオン性界面活性剤が好ましく例示でき、中でも、ポリオキシエチレン骨格を有しない界面活性剤が特に好適に例示できる。このような界面活性剤としては、例えば、ショ糖脂肪酸エステル、ポリグリセリルポリオキシブチレンアルキル(アルケニル)エーテルが好ましく例示できる。ショ糖脂肪酸エステルには既に市販されているものが多数存在するのでそれらを利用することができる。ポリグリセリルポリオキシブチレンアルキル(アルケニル)エーテルは例えば、特開昭59-1403に記載されている方法で製造することが出来る。即ち、高級アルコール、グリシドール及びテトラヒドロフランを、ルイス酸又はアルカリを触媒として反応させることにより得ることが出来る。ポリグリセリルポリオ

キシブチレンアルキル（アルケニル）エーテルにおけるグリセリル基の好ましい付加モル数は、5～25であり、更に好ましくは10～20である。オキシブチレン基の好ましい付加モル数は、5～25であり、更に好ましくは10～20である。又、アルキル（アルケニル）基としては、炭素数10～30のものが好ましく、例えば、ラウリル基、セチル基、ステアリル基、オレイル基、イソステアリル基、ドデシルデシル基等が好適に例示できる。かかるポリグリセリルポリオキシブチレンアルキル（アルケニル）エーテルとしては、前記の如くに製造して用いることも出来るが、既に市販されているものがあり、このような市販品を用いることも出来る。好ましい市販品としては、例えば、日光ケミカルズ株式会社より市販されている、「ハイグリオール-S26」（ポリグリセリル（13）ポリオキシブチレン（14）ステアリルエーテル）が好ましく例示できる。かかるショ糖脂肪酸エステル、ポリグリセリルポリオキシブチレンアルキル（アルケニル）エーテルの好ましい含有量は、総量で、皮膚外用剤全量に対して、0.05～10重量%であり、0.1～5重量%が更に好ましい。

#### 【0011】

本発明の皮膚外用剤では、前記本発明の効果を損なわない範囲において、通常化粧品或いは皮膚外用医薬のような皮膚外用剤で、通常使用される任意成分を、液晶生成成分の相、液晶生成成分以外の非水成分の相、水の相の何れかの相に分けて、含有させることが出来る。かかる任意成分としては、例えば、スクワラン、流動パラフィン、軽質流動イソパラフィン、重質流動イソパラフィン、マイクロクリスタリンワックス、固形パラフィンなどの炭化水素類、ジメチコン、フェメチコン、シクロメチコン、アモジメチコン、ポリエーテル変性シリコーンなどのシリコーン類、ホホバ油、カルナウバワックス、モクロウ、ミツロウ、ゲイロウ、オレイン酸オクチルドデシル、イソプロピルミリステート、ネオペンチルグリコールジイソステアレート、リンゴ酸ジイソステアレートなどのエステル類、ステアリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、イソステアリン酸、イソバルミチン酸、ペヘン酸、オレイン酸などの脂肪酸類、ヒマシ油、椰子油、水添椰子油、椿油、小麦胚芽油、イソステアリン酸トリグリセライド、イソオクタン酸トリグリセライド、オリブオイル等のトリグリセライド類、1,3-ブタンジオール、グリセリン、ジグリセリン、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、1,2-ペンタンジオール、1,2-ヘキシレングリコール、イソプレングリコールなどの多価アルコール、結晶セルロースや架橋型メチルポリシロキサン、ポリエチレン粉末、アクリル樹脂粉体等の有機粉体類、タルク、マイカ、セリサイト、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、二酸化チタン、酸化鉄、紺青、群青、チタンマイカ、チタンセリサイト、シリカ等の表面処理されていても良い粉体類、アクリル酸・メタクリル酸アルキルコポリマー及び/又はその塩、カルボキシビニルポリマー及び/又はその塩、キサンタンガムやヒドロキシプロピルセルロースなどの増粘剤、レチノール、レチノイン酸、トコフェロール、リボフラビン、ピリドキシン、アスコルビン酸、アスコルビン酸リン酸エステル塩などのビタミンやエストラジオール、エチニルエストラジオール、エストリオールなどのステロイド類などの有効成分、フェノキシエタノール、パラベン類、ヒビテングルコネート、塩化ベンザルコニウム等の防腐剤、ジメチルアミノ安息香酸エステル類、桂皮酸エステル類、ベンゾフェノン類などの紫外線吸収剤などが好ましく例示できる。尚、本発明の皮膚外用剤は、化粧料用の剤、皮膚外用医薬品の剤の何れの剤としても適用できるが、化粧料に適用することが、特に好ましい。

#### 【0012】

##### 【実施例】

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。

#### 【0013】

##### <実施例1>

以下に示す処方に従って、難溶性の素材として、スティグマスタノールマルトシド（植物性ステロールの配糖体）を含有する、本発明の皮膚外用剤を作成した。即ち、イ、ロ及

10

20

30

40

50

びハをそれぞれ 95 に温調し、それぞれが一様になったことを確認した。イに口を加えて希釈し、更に、攪拌下これにハを徐々に加え、攪拌冷却し乳液状の本発明の皮膚外用製剤 1 を得た。このものを偏光顕微鏡下観察したところ、図 3 (図面代用写真) に示す如く、液晶を構造有する部分とそうでは無い部分とが混然と存在する小粒子が、一様に分散した形態であることがわかった。又、一様の状態になったイは液晶を部分的に形成していること、イに口を加えて希釈したものの状態は、溶液状態の部分と液晶とベヒクルが共存する多相状態であることもわかった。比較例 1 として、同じ処方成分を用いて、添加順序を変えて乳液を作成した。このものを偏光顕微鏡下観察しても、蛍光は認められず、液晶構造が存在していないことがわかった。これらの安定性 (40 1ヶ月保存条件) も調べた。結果は、皮膚外用製剤 1 が安定に存在しているのに対して、比較例 1 は分離が認められ、液晶構造が部分的に存在するマトリックスを構成することにより安定性が向上することが確認された。

10

イ

小麦胚芽由来フィトステロール混合物	2	重量部
セタノール	5	重量部
スティグマスタノールマルトシド	3	重量部
- トコフェロール	0.1	重量部

ロ

デカグリセリンモノステアレート	5	重量部
ジプロピレングリコール	10	重量部
グリセリン	5	重量部
フェノキシエタノール	1	重量部

20

ハ

水	68.9	重量部
---	------	-----

(比較例 1)

イ

小麦胚芽由来フィトステロール混合物	2	重量部
セタノール	5	重量部
スティグマスタノールマルトシド	3	重量部
- トコフェロール	0.1	重量部
デカグリセリンモノステアレート	5	重量部
フェノキシエタノール	1	重量部

30

ロ

ジプロピレングリコール	10	重量部
グリセリン	5	重量部
水	68.9	重量部

製法) イ、ロをそれぞれ 95 に温調し、攪拌下イに徐々にロを加え、攪拌下冷却し、乳化物を得た。

【0014】

&lt;実施例 2&gt;

40

実施例の皮膚外用製剤 1 と比較例 1 とを用いて、専門パネラーによる使用感の比較を行った。使用感のはのびの良さ、塗布後のしっとり感の良さ、塗布後の肌のなめらかさで、スコア 5 : 非常によい、スコア 4 : 良い、スコア 3 : やや良い、スコア 2 : やや悪い、スコア 1 : 悪いの基準で評価は行った。結果を表 1 に示す。これより、本発明の皮膚外用製剤が優れた使用感を有していることがわかる。又、この使用感の良さは、スティグマスタノールマルトシドを部分液晶が存在するマトリックス状態で分散されていることにあることがわかる。

【0015】

【表 1】

評価項目	皮膚外用製剤 1	比較例 1
のびの良さ	スコア 4	スコア 2
塗布後のしっとり感	スコア 4	スコア 3
塗布後のなめらかさ	スコア 4	スコア 2

## 【 0 0 1 6 】

## &lt; 実施例 3 &gt;

皮膚外用製剤 1 と比較例 1 について、スティギング抑制作用を調べた。即ち、メチルパラベンに対して、閾値 0 . 0 1 % でスティギングを感じる（メチルパラベン溶液を接触させると刺激を感じる最低濃度が 0 . 0 1 % である）パネラーを用いて、下腕内側部に 4 c m × 4 c m の部位を作成し、サンプル 3 0 μ l を塗布して処理した後、各種濃度のメチルパラベン 1 0 % i n 1 , 3 - ブタンジオール水溶液を綿棒に含浸させて接触させ、スティギングを感じる閾値を調べた。結果を表 2 に示す。これより、皮膚外用製剤 1 は比較例 1 に比して 2 0 倍以上スティギングを抑制する作用を有することがわかる。（表中 はスティギングなし、× はスティギングあり、 はスティギングの有無が不明瞭）

## 【 0 0 1 7 】

## 【表 2】

サンプル	0 . 0 1 %	0 . 0 2 %	0 . 2 %	0 . 3 %	0 . 4 %
皮膚外用剤 1	○	○	○	△	△
比較例 1	○	×	×	×	×

## 【 0 0 1 8 】

## &lt; 実施例 4 ~ 1 0 &gt;

皮膚外用剤 1 の難溶性の素材を変えて、液晶分散系が出来るか否かの検討を行った。結果を表 3 に示す。これより、何れの難溶性の素材も部分的に液晶が存在するマトリックス分散系を生成することがわかった。尚、製法は皮膚外用製剤 1 に準じた。

イ

小麦胚芽由来フィトステロール混合物

2 重量部

セタノール

5 重量部

表 3 記載の難溶性の成分

3 重量部

- トコフェロール

0 . 1 重量部

ロ

デカグリセリンモノステアレート

5 重量部

ジプロピレングリコール

1 0 重量部

グリセリン

5 重量部

フェノキシエタノール

1 重量部

ハ

水

6 8 . 9 重量部

## 【 0 0 1 9 】

## 【表 3】

実施例	サンプル名	液晶骨格成分	系の形態
実施例 4	皮膚外用製剤 2	ウルソール酸	部分液晶分散
実施例 5	皮膚外用製剤 3	ウルソール酸ベンジル	部分液晶分散
実施例 6	皮膚外用製剤 4	カンベステロールグルコシド	部分液晶分散
実施例 7	皮膚外用製剤 5	シトステロールグルコシド	部分液晶分散
実施例 8	皮膚外用製剤 6	ウルソール酸ベンジル	部分液晶分散
実施例 9	皮膚外用製剤 7	ベツリン酸	部分液晶分散
実施例 1 0	皮膚外用製剤 8	ダイズイン	部分液晶分散

## 【 0 0 2 0 】

## &lt; 実施例 1 1 ~ 1 4 &gt;

皮膚外用製剤 1 のデカグリセリンモノステアートを他のポリグリセリン脂肪酸エステルに変えて、液晶分散系が出来るか否かの検討を行った。結果を表 4 に示す。これより、本



発明の皮膚外用製剤では、H L B 1 0 以上のポリグリセリン脂肪酸エステルが何れも使用可能であることがわかる。

イ

小麦胚芽由来フィトステロール混合物	2	重量部
セタノール	5	重量部
スティグマスタノールマルトシド	3	重量部
- トコフェロール	0 . 1	重量部

ロ

表 4 記載のポリグリセリン脂肪酸エステル	5	重量部
ジプロピレングリコール	1 0	重量部
グリセリン	5	重量部
フェノキシエタノール	1	重量部

ハ

水	6 8 . 9	重量部
---	---------	-----

【 0 0 2 1 】

【 表 4 】

評価項目	皮膚外用製剤 1	比較例 1
のびの良さ	スコア 4	スコア 2
塗布後のしっとり感	スコア 4	スコア 3
塗布後のなめらかさ	スコア 4	スコア 2

10

20

【 0 0 2 2 】

< 実施例 1 5 >

下記処方に従って、本発明の皮膚外用製剤 1 5 を作成した。作成方法は皮膚外用製剤 1 に準じた。このものは、クリーム状で、4 0 2 ヶ月保存でも安定であり、取り分け優れた安定性を有していた。

イ

小麦胚芽由来フィトステロール混合物	2	重量部
セタノール	5	重量部
ウルソール酸ベンジル	3	重量部
- トコフェロール	0 . 1	重量部

ロ

デカグリセリンモノステアレート	4	重量部
「ハイグリオール - S 2 6 」	1	重量部
ジプロピレングリコール	1 0	重量部
グリセリン	5	重量部
フェノキシエタノール	1	重量部

ハ

水	6 8 . 9	重量部
---	---------	-----

【 0 0 2 3 】

【 発明の効果 】

本発明によれば、皮膚外用剤において、難溶性の素材の生体利用性を高める手段を提供することができる。

30

40

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	1 0 1
A 6 1 P	17/16	(2006.01)	A 6 1 P	17/16	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	31/10	(2006.01)	A 6 1 P	31/10	
A 6 1 K	8/04	(2006.01)	A 6 1 K	8/04	
A 6 1 K	8/34	(2006.01)	A 6 1 K	8/34	
A 6 1 K	8/35	(2006.01)	A 6 1 K	8/35	
A 6 1 K	8/36	(2006.01)	A 6 1 K	8/36	
A 6 1 K	8/37	(2006.01)	A 6 1 K	8/37	
A 6 1 K	8/60	(2006.01)	A 6 1 K	8/60	
A 6 1 K	8/63	(2006.01)	A 6 1 K	8/63	
A 6 1 Q	17/00	(2006.01)	A 6 1 Q	17/00	
A 6 1 Q	19/00	(2006.01)	A 6 1 Q	19/00	

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

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 9/10  
 A61K 8/04  
 A61K 8/34  
 A61K 8/35  
 A61K 8/36  
 A61K 8/37  
 A61K 8/60  
 A61K 8/63  
 A61K 31/56  
 A61K 31/7034  
 A61K 47/10  
 A61K 47/14  
 A61P 9/00  
 A61P 17/00  
 A61P 17/16  
 A61P 29/00  
 A61P 31/10  
 A61Q 17/00  
 A61Q 19/00