

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-186280

(P2017-186280A)

(43) 公開日 平成29年10月12日(2017.10.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 8/365 (2006.01)	A 6 1 K 8/365	4 C 0 8 3
A 6 1 K 8/14 (2006.01)	A 6 1 K 8/14	
A 6 1 K 8/55 (2006.01)	A 6 1 K 8/55	
A 6 1 K 8/45 (2006.01)	A 6 1 K 8/45	
A 6 1 K 8/63 (2006.01)	A 6 1 K 8/63	

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-77380 (P2016-77380)
 (22) 出願日 平成28年4月7日 (2016.4.7)

(71) 出願人 000002819
 大正製薬株式会社
 東京都豊島区高田3丁目24番1号
 (72) 発明者 塚原 蘭子
 神奈川県川崎市高津区坂戸3-2-1 K S
 Pビル R&D棟B1018
 (72) 発明者 柿木園 美菜
 神奈川県川崎市高津区坂戸3-2-1 K S
 Pビル R&D棟B1018
 (72) 発明者 大沼 俊雄
 神奈川県川崎市高津区坂戸3-2-1 K S
 Pビル R&D棟B1018

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ウルソール酸含有リポソーム分散液

(57) 【要約】

【課題】本発明は、ウルソール酸を内包してなる新規なりポソーム分散液を提供し、ウルソール酸を含有した安定な皮膚外用剤の製造に役立てることを目的とする。

【解決手段】ウルソール酸、リン脂質、ジプロピレングリコール及びポリオキシアルキレンステロールエーテル型界面活性剤を含有することを特徴とするリポソーム分散液。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ウルソール酸、リン脂質、ジプロピレングリコール及びポリオキシアルキレンステロールエーテル型界面活性剤を含有することを特徴とするリポソーム分散液。

【請求項 2】

リン脂質が、水素添加レシチンであり、ポリオキシアルキレンステロールエーテル型界面活性剤がポリオキシエチレンフィトステリルエーテルである請求項 1 記載のリポソーム分散液

【請求項 3】

請求項 1 乃至 2 のいずれかに記載のリポソーム分散液を配合した皮膚外用剤。

10

【請求項 4】

化粧品である 請求項 3 記載の皮膚外用剤。

【請求項 5】

水中油型エマルジョンである 請求項 4 記載の皮膚外用剤。

【請求項 6】

ウルソール酸をジプロピレングリコールに完全に溶解させた後、リン脂質及びポリオキシアルキレンステロールエーテル型界面活性剤を添加し、高圧ホモミキサーで処理することを特徴とするリポソーム分散液の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、安定なウルソール酸含有リポソーム分散液及び該リポソーム分散液を配合した皮膚外用剤に関する。

【背景技術】

【0002】

ウルソール酸は、ローズマリー、セージ、デュボイシアなどの植物に、ごくわずかに含まれている成分で、抗炎症作用や美白作用があることが確認されている。更に、研究が進み、抗酸化作用、コラーゲン増殖促進作用、線維芽細胞増殖促進作用などの効果も発見された。

コラーゲンは、加齢により減少し、弱くなる性質を有し、それがシワの大きな原因の一つとなっている。ウルソール酸はコラーゲンに直接作用し、コラーゲンを強くする効果を持っている。

30

ウルソール酸の優れた効果は確認されているが、ウルソール酸は、融点が 283 度から 285 度と非常に高く、水にも油にも溶けにくいという性質から、ウルソール酸を配合した化粧品が製品化される例は少ない。

今般、発明者らは鋭意研究を行い、ウルソール酸をリポソームに閉じ込めることにより、溶解性の低いウルソール酸を化粧品へ配合可能にしたものである。

ウルソール酸を化粧品に適応するための先行技術としては、特開 2006-36716 号（特許文献 1）や特開 2013-116880 号（特許文献 2）が知られているが、特許文献 1 は、ウルソール酸及び/またはウルソール酸誘導体を油滴に含有させたものを用いた乳化形態をとっているが、リポソームの形態はとっておらず、当該発明技術とは根本的にことなつた技術である。

40

特許文献 2 は、最初の工程で、トリテルペン類をレシチン等の成分と混合することにより懸濁液を作成し、その後、この懸濁液を直接高圧分散で処理することにより、透明分散液を得ているが、リポソーム、つまり、リン脂質二分子膜に内包されている形態をとっているかは記載されていない。発明者らの研究によると、リポソームを調整する際は、最初の工程でリポソーム内に含有させたい成分を溶媒等に完全に溶解させる必要があり、それを用いて次の工程でリポソーム形態へ調整することを見出した。その方法は、確実にリポソーム形態を得られるばかりではなく、製造上のメリット、例えばその後工程で、調製機器にかかる物理的負担などを考えると、より有利であることも見出している。つまり、その

50

点も、特許文献 2 による技術と当該発明技術との違いと考えられる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献 1】特開 2006 - 36716 号

【特許文献 2】特開 2013 - 116880 号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明は、ウルソール酸を含有する新規なりボソーム分散液を提供し、ウルソール酸を含有

10

した安定な皮膚外用剤の製造に役立てることを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0005】

即ち、本発明は、以下のとおりである。

1) ウルソール酸、リン脂質、ジプロピレングリコール及びポリオキシアルキレンステロールエーテル型界面活性剤を含有することを特徴とするリボソーム分散液。

2) リン脂質が、水素添加レシチンであり、ポリオキシアルキレンステロールエーテル型界面活性剤がポリオキシエチレンフィトステリルエーテルである 1) 記載のリボソーム分散液

20

3) 1) 乃至 2) のいずれかに記載のリボソーム分散液を配合した皮膚外用剤。

4) 化粧品である 3) 記載の皮膚外用剤。

5) 水中油型エマルジョンである 4) 記載の皮膚外用剤。

6) ウルソール酸をジプロピレングリコールに完全に溶解させた後、リン脂質及びポリオキシアルキレンステロールエーテル型界面活性剤を添加し、高圧ホモキサーで処理することを特徴とするリボソーム分散液の製造方法。

【発明の効果】

【0006】

本発明により、ウルソール酸を含有するリボソーム分散液の提供が可能となり、経時安定性に優れたウルソール酸含有皮膚外用剤の提供が可能となった。

30

【発明を実施するための形態】

【0007】

本発明のリボソーム分散液は、ウルソール酸、リン脂質、ジプロピレングリコール及びポリオキシアルキレンステロールエーテル型界面活性剤を含有することを特徴とする。

(1) ウルソール酸

【0008】

本発明のリボソーム分散液は、ウルソール酸を必須成分として含有する。

ウルソール酸は5環性トリテルペン酸で、セージやローズマリーなどに含まれていることが知られており、セージ、ローズマリーに加え、りんご、バジル、ビルベリー、クランベリー、エルダーフラワー、ペパーミント、ラベンダー、オレガノ、タイム、サンザシ、ブルーンなどから公知の方法を用いて抽出することができる。

40

ウルソール酸は市販品を購入し、利用することが可能である。

このような市販品としては、ウルソール酸 90%、セージ葉エキスを 10% 含む「URSO LIC EXTRACT 90%CG」(サピンサジャパン製)等が例示できる。

【0009】

本発明のリボソーム分散液中のウルソール酸の含有量は、好ましくは 0.001 ~ 4 (W/W)%、より好ましくは 0.005 ~ 3 (W/W)% である。

(2) リン脂質

【0010】

本発明のリボソーム分散液は、リン脂質を必須成分として含有する。

50

リン脂質は、化粧品、医薬部外品、医薬品等に使用されるものであれば特に限定される物ではなく、天然リン脂質、水素添加リン脂質等のリン脂質誘導体、合成リン脂質等を含めた概念のものである。

リン脂質としては、例えば、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジリンノシトール、スフィンゴミエリン、大豆レシチン、卵黄レシチン等の天然リン脂質、天然リン脂質中の不飽和炭素鎖を水素により飽和とした水素添加大豆リン脂質、水素添加卵黄リン脂質等の水素添加リン脂質、ジオレイルホスファチジルコリン等の合成リン脂質等が挙げられる。

リン脂質は、その１種を単独で使用しても、２種以上を組み合わせて使用してもよい。本発明においては、大豆レシチン、卵黄レシチン等のリン脂質、水素添加大豆リン脂質、水素添加卵黄リン脂質等の水素添加リン脂質、合成リン脂質を用いることが好ましく、水素添加リン脂質がさらに好ましく、水素添加することにより高度不飽和結合がなくなり酸化に対する安定性は向上する。

また、これにより、リポソームの酸化安定性や温度安定性が向上する。

水素添加リン脂質のヨウ素価は１０以下が酸化安定性を保つためにも好ましい。

【 0 0 1 1 】

リン脂質は、市販品を購入し、利用することが可能である。

このような市販品としては、例えば、「レシノール S - 1 0 E X」（P C 含有量 9 5 質量 % 以上、ヨウ素価 1 0 以下）、「レシノール S - 1 0 E」（P C 含有量 7 5 ~ 8 5 質量 %、ヨウ素価 1 0 以下）、「レシノール S - 1 0 M」（P C 含有量 5 5 ~ 6 5 質量 %、ヨウ素価 1 0 以下）等の水素添加大豆リン脂質（以上、いずれも日光ケミカルズ株式会社製）等が例示できる。

(3) ジプロピレングリコール

【 0 0 1 2 】

本発明のリポソーム分散液は、ジプロピレングリコールを必須成分として含有する。

(4) ポリオキシアルキレンステロールエーテル型界面活性剤

【 0 0 1 3 】

発明のリポソーム分散液は、ポリオキシアルキレンステロールエーテルを必須成分として含有する。ポリオキシアルキレンの付加モル数が 1 0 ~ 4 0 であるポリオキシアルキレンステロールエーテルは、フィトステロール骨格又はコレステロール骨格等のステロール骨格に、ポリオキシアルキレンの付加モル数が 1 0 ~ 4 0 付加したものであるが、平均付加モル数は、好ましくは 1 5 ~ 3 0、より好ましくは 2 0 ~ 3 0 である。

ステロールに付加させるポリオキシアルキレンとしては、例えば、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン等の「アルキレン」の炭素数が 2 ~ 5（好適には 2 ~ 3）であるポリオキシアルキレンが挙げられる。好ましくは、ポリオキシエチレンである。

ステロール骨格部分の構造としては、コレステロール、コレスタノール、ラノステロール、セレプロステロール、デヒドロコレステロール、コプロスタノール等の動物系ステロール骨格； - シトステロール、スチグマステロール、カンペステロール及びエルゴステロール、フコステロール、スピナステロール及びブラシカステロール等の植物系ステロール骨格；ミコステロール及びチモステロール等の微生物系ステロール骨格；これらに水素付加又は水付加した誘導体が挙げられる。好ましくは、フィトステロール、コレステロールである。

動物系ステロール骨格を有するものは動物から主として得られる。例えば、魚油（例えばいわし油）から得られたコレステロール；羊毛脂から得られ、コレステロールやラノステロールを主成分とするラノリンアルコール；これらの水素付加物等が挙げられる。

また、植物系ステロール骨格を有するものは植物から主として得られる。フィトステロールとは、一般的に、 - シトステロール、スチグマステロール、カンペステロール、フコステロール、スピナステロール、ブラシカステロール及びエルゴステロール等から選ばれる 1 種又は 2 種以上のものをいい、特に 2 種以上の混合物をいう。

10

20

30

40

50

これらポリオキシアルキレンステロールエーテルは単独で又は2種以上組み合わせて用いることができる。

【0014】

より具体的には、POE(10)コレステリルエーテル、POE(15)コレステリルエーテル、POE(20)コレステリルエーテル、POE(24)コレステリルエーテル及びPOE(30)コレステリルエーテル等のポリオキシエチレンコレステリルエーテル類；POE(20)コレスタノール、POE(25)コレスタノール及びPOE(30)コレスタノール等のポリオキシエチレンコレスタノール類；POE(5)フィステロール、POE(10)フィステロール、POE(20)フィステロール、POE(25)フィステロール及びPOE(30)フィステロール等のポリオキシエチレンフィステロール類；POE(20)フィスタノール、POE(25)フィスタノール及びPOE(30)フィスタノール等のポリオキシエチレンフィスタノール類等が挙げられる。

10

市販品としては、EMALEX CS-10(日本エマルジョン社製)、EMALEX CS-20(日本エマルジョン社製)、EMALEX CS-30(日本エマルジョン社製)、NIKKOL BPS-10(日本サーファクタント工業社製)、NIKKOL BPS-20(日本サーファクタント工業社製)、NIKKOL BPS-30(日本サーファクタント工業社製)等が挙げられる。

なお、前記具体例における括弧内の数値は、エチレンオキサイドの平均付加モル数を示す。以下も同様である。

20

【0015】

これらのなかでも、ポリオキシエチレンコレステリルエーテル類及びポリオキシエチレンフィステロール類が、浸透性及び安定性の点から好ましい。更に、POE(10~30)コレステロール及びPOE(10~30)フィステロールが好ましい。より、POE(20~30)コレステロール及びPOE(20~30)フィステロールが好ましい。

(5) リポソーム

【0016】

本発明のリポソームは、皮膚への浸透及びメラノサイトへのデリバリー等を考慮すると小さい粒径のものが好ましく、平均粒径が250nm以下のリポソームが好ましく、さらに好ましくは50~200nmであり、特に好ましくは90~160nmである。

30

粒径の測定は濃厚系粒径アナライザーFPAR-1000(大塚電子株式会社製)を用いて測定

される。

粒径の下限は、製造される範囲で特に限定されないが、安定性の点から50nmが好ましい。

(リポソーム分散液の調製例)

【0017】

次に、リポソーム分散液の調製例を挙げる。

表1に掲げた各々の成分を用いて以下の方法でリポソーム分散液を製造した。

表1は使用した各成分の割合を(W/W)% (精製水を加えリポソーム分散液を100gとしたときの各成分のグラム数)で示している。

40

(調製法)

【0018】

(I) リン脂質、ジプロピレングリコール、ウルソール酸、ポリオキシアルキレンステロールエーテルをそれぞれ量り込み、約80で加熱溶解させる。

(II) 水を量り込み、(I)と合わせて約80でホモミキサーを用い高速攪拌し、リポソーム前処理液を調整する。

(III) 次いで、前項(II)のリポソーム前処理液を高圧ミキサー(マイクロフルイダイザー)により微細に分散させて粒子径の細かいリポソーム分散液を得る。

(5) 皮膚外用剤

50

【0019】

本発明の皮膚外用剤には、上記リポソーム分散液に加え、通常化粧品、医薬部外品、医薬品等の皮膚外用剤に用いられる他の成分を本発明の効果を損なわない範囲で適宜配合することができる。

前記任意配合成分としては、成分中に含まれる物質が複数の成分に該当する場合がある記載であり、また前記と一部重なる記載も含まれるが、例えば、油分、保湿剤、多価アルコール、増粘剤、水溶性高分子、皮膜形成剤、非水溶性高分子、油ゲル化剤、高分子エマルジョン、粉末、顔料、染料、レーキ、低級アルコール、糖類、紫外線吸収剤、アミノ酸類、ビタミン類、美白剤、皮膚賦活剤、血行促進剤、抗脂漏剤、抗炎症剤（消炎剤）等の薬剤、植物抽出物、有機酸、有機アミン、金属イオン封鎖剤、pH調整剤、酸化防止剤、抗菌剤（防腐殺菌剤）、収斂剤、清涼剤、香料、水等を挙げることができる。

他に加えてもよい配合成分としては、油相成分、水溶性高分子、界面活性剤、有機及び無機顔料、有機粉体、紫外線吸収剤、防腐剤、殺菌剤、酸化防止剤、植物抽出物、pH調整剤、アルコール、色素、香料、血行促進剤、冷感剤、制汗剤、精製水等があげられる。

【0020】

本発明の皮膚外用剤の形態としては、特に限定されないが、例えば、乳液、クリーム、化粧水、パック等が挙げられる。

また、剤型としては、特に限定されないが、液状、ゲル状、ペースト状、クリーム状、ジェル状、分散液状等が挙げられる。

以下、本発明を実施例により詳細に説明するが、これら実施例は本発明を限定するものではない。

（実施例）

【0021】

以下の組成にてウルソール酸含有リポソーム分散液を調製し、調製可能性について評価した。

なお、調製可能性は以下のように評価を行った。

（調整可能性）

【0022】

リポソーム前処理液調整直後の試験品の透明性について評価した。

：透明な液体（完全溶解）

：にごりがあるが透明感のある液体（一部不溶）

×：白濁（にごった）液体（不溶）

【0023】

【表1】

	実施例1	実施例2	実施例3	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6
水素添加大豆レシチン	2	5	5	2	2	2	2	2	2
ウルソール酸	0.2	0.5	0.5	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
ジプロピレングリコール	10	25	25	10	10				
ポリオキシエチレンフィトステリルエーテル(E0.30)	0.6	0.6	0.75						0.9
ポリオキシエチレン水添ヒマシ油(E0.60)					0.6				
グリセリン						10			
1,3-ブチレングリコール							10		
プロピレングリコール								10	
トリ(2-エチルヘキサン酸)グリセリル									2
水						適量			
リポソーム前処理液 評価	◎	◎	◎	○	○	×	×	×	×
リポソーム分散液中のリポソームの粒径(nm)	96.2	153.8	128.7	275.5	361.4	—	—	—	—
高圧乳化時の圧力	18000 psi	18000 psi	18000 psi	18000 psi	18000 psi	—	—	—	—
高圧乳化時の温度	室温	室温	室温	室温	室温	—	—	—	—
パス回数	10	10	10	10	10	—	—	—	—

ウルソール酸を溶媒に完全溶解させる過程を経た実施例1乃至3において調整されたりポソームの粒子径は、比較例と比べ好ましい平均粒子径を得られることが確認できた。

（実施例4）

【 0 0 2 4 】

美容液

(成分)	(W / W) %	
1, 3 - ブチレングリコール	6 %	
グリセリン	4 %	
カルボキシビニルポリマー	0 . 1 5 %	
ヒアルロン酸ナトリウム	0 . 0 5 %	
ピロリドンカルボン酸ナトリウム (5 0 % 水溶液)	0 . 1 %	
P E G - 6 0 水添ヒマシ油	0 . 5 %	
スクワラン	2 %	10
実施例 1 のウルソール酸リポソーム分散液	1 0 %	
防腐剤	適量	
中和剤	適量 (p H 6)	
精製水	残量	

(実施例 5)

【 0 0 2 5 】

クリーム剤

(成分)	(W / W) %	
P O E (4 0) ステアリン酸	2 %	
自己乳化型者ステアリン酸グリセリル	4 %	20
スクワラン	8 %	
2 - エチルヘキサン酸セチル	3 %	
トリ (カプリル・カプリン酸) グリセリル	2 %	
トリ 2 - エチルヘキサン酸グリセリル	3 %	
ベヘニルアルコール	4 %	
メチルポリシロキサン (3 0 0 c S t)	0 . 1 %	
1, 3 - ブチレングリコール	5 %	
実施例 1 のウルソール酸リポソーム分散液	1 0 %	
防腐剤	適量	
精製水	残量	30

(実施例 6)

【 0 0 2 6 】

ジェル剤

(成分)	(W / W) %	
カルボキシビニルポリマー	0 . 3 %	
加水分解コラーゲン	0 . 0 2 %	
ヒアルロン酸ナトリウム	0 . 0 5 %	
ピロリドンカルボン酸ナトリウム (5 0 % 水溶液)	0 . 1 %	
ジプロピレングリコール	4 %	
グリセリン	2 %	40
1, 3 - ブチレングリコール	6 %	
実施例 1 のウルソール酸リポソーム分散液	1 0 %	
防腐剤	適量	
中和剤	適量 (p H 6)	
精製水	残量	

【 産業上の利用可能性 】

【 0 0 2 7 】

本発明のウルソール酸含有リポソーム分散液は、経時安定性に優れ、ウルソール酸含有皮膚外用剤の原料として有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
A 6 1 Q 19/00 (2006.01) A 6 1 Q 19/00

Fターム(参考) 4C083 AC022 AC072 AC122 AC242 AC352 AC422 AC612 AD041 AD042 AD092
AD152 AD332 AD432 AD491 AD492 AD531 AD532 AD571 AD572 CC04
CC05 DD23 DD33 DD41 EE01 FF05