

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3634112号

(P3634112)

(45) 発行日 平成17年3月30日(2005.3.30)

(24) 登録日 平成17年1月7日(2005.1.7)

(51) Int.Cl.⁷

F I

A 6 1 K 7/00

A 6 1 K 7/00

J

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/36

請求項の数 1 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願平9-98199	(73) 特許権者	000001959
(22) 出願日	平成9年3月31日(1997.3.31)		株式会社資生堂
(65) 公開番号	特開平10-279421		東京都中央区銀座7丁目5番5号
(43) 公開日	平成10年10月20日(1998.10.20)	(74) 代理人	100092901
審査請求日	平成16年3月9日(2004.3.9)		弁理士 岩橋 祐司
		(72) 発明者	徳江 渡
			神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地
			株式会社 資生堂 第一リサーチセンタ
			ー内
		(72) 発明者	西山 聖二
			神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地
			株式会社 資生堂 第一リサーチセンタ
			ー内
		審査官	大宅 郁治
			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】

L-アスコルビン酸およびその誘導体0.01~20重量%と、
 ヒアルロン酸構成単位当たりのアセチル基の置換数が2~4であるアセチル化ヒアルロン
 酸0.0001~10重量%とを含有し、
 かつアセチル化ヒアルロン酸とL-アスコルビン酸およびその誘導体の配合重量比が10
 0/1~1/5000であることを特徴とする皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は皮膚外用剤、とくに薬剤の経皮吸収効果の改善に関する。

【0002】

【従来の技術】

従来から薬物の投与方法として、経皮投与による外用剤が開発されている。しかしそのよ
 うな外用剤においては、薬物の経皮吸収性が十分に得られない場合が多く、その目的が達
 成されることは少ない。すなわち皮膚の最表層は皮膚角質層と呼ばれ、本来体外からの異
 物の侵入を防ぐ障壁としての生理的機能を有するものであるため、単に従来外用剤に常用
 されてきた基剤中に薬物を配合しただけでは、十分な経皮吸収性が得られない場合が多い
 。

【0003】

10

20

これを改良するために近年、各種の経皮吸収促進剤を外用剤の基剤に配合することが一般に行われている。そのような経皮吸収促進剤としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、1 - ドデシルアザシクロヘプタン - 2 - オン、ミリスチン酸イソプロピル等が公知である。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、これらの経皮吸収促進剤を用いても薬物の十分な経皮吸収性が得られない場合があり、特に美白剤として用いられるL - アスコルビン酸およびその誘導体のような親水性薬物に対して有効な経皮吸収促進剤はほとんど見いだされていない。また、上記の経皮吸収促進剤の多くは皮膚刺激性が強く、これを配合した製剤を適用することによって皮膚に紅斑を生じるなど、安全性の面においても満足できる経皮吸収促進剤は得られていないのが現状である。

10

【0005】

【発明を解決するための手段】

本発明者らは上記問題点に鑑み、L - アスコルビン酸およびその誘導体に対する経皮吸収促進効果に優れ、かつ安全性に優れた経皮吸収促進剤を開発すべく鋭意研究を行った結果、アセチル化ヒアルロン酸を経皮吸収促進剤として用いることにより、優れたL - アスコルビン酸およびその誘導体の経皮吸収性が得られ、かつ皮膚刺激性が低く安全性に優れていることを見だし、本発明を完成するに至った。

【0006】

すなわち本発明は、L - アスコルビン酸およびその誘導体0.01 ~ 20重量%と、ヒアルロン酸構成単位当たりのアセチル基の置換数が2 ~ 4であるアセチル化ヒアルロン酸0.0001 ~ 10重量%とを含有し、アセチル化ヒアルロン酸とL - アスコルビン酸およびその誘導体の配合重量比が100 / 1 ~ 1 / 5000であることを特徴とする皮膚外用剤である。

20

本発明の経皮吸収促進剤によって経皮吸収量が増大し得るL - アスコルビン酸およびその誘導体としては、以下のものがあげられる。

【0007】

L - アスコルビン酸誘導体としては、L - アスコルビン酸アルキルエステル、L - アスコルビン酸リン酸エステル、L - アスコルビン酸硫酸エステル等が挙げられ、具体例としては、パルミチン酸L - アスコルビル、イソパルミチン酸L - アスコルビル、ジパルミチン酸L - アスコルビル、ジイソパルミチン酸L - アスコルビル、ステアリン酸L - アスコルビル、イソステアリン酸L - アスコルビル、ジステアリン酸L - アスコルビル、ジイソステアリン酸L - アスコルビル、ミリスチン酸L - アスコルビル、イソミリスチン酸L - アスコルビル、ジミリスチン酸L - アスコルビル、ジイソミリスチン酸L - アスコルビル、2 - エチルヘキサン酸L - アスコルビル、ジ2 - エチルヘキサン酸L - アスコルビル、オレイン酸L - アスコルビル、ジオレイン酸L - アスコルビル等のL - アスコルビン酸アルキルエーテル、L - アスコルビン酸 - 2 - リン酸エステル、L - アスコルビン酸 - 3 - リン酸エステル、DL - トコフェノール - 2 - L - アスコルビン酸リン酸ジエステル等のL - アスコルビン酸リン酸エステル、L - アスコルビン酸 - 2 - 硫酸エステル、L - アスコルビン酸 - 3 - 硫酸エステル等のL - アスコルビン酸硫酸エステル等が挙げられる。また、本発明においては、これらの塩も使用可能であり、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩等が好適に用いられる。上記L - アスコルビン酸またはその誘導体は、主として公知の合成的手法により得られるものであるが、もちろん、その他の方法により得られたものでも使用可能であり、市販されているビタミンCの誘導体を使用可能である。

30

40

【0008】

上記のL - アスコルビン酸およびその誘導体と、アセチル化ヒアルロン酸は、適当な皮膚外用剤中に配合して用いられる。皮膚外用剤の剤型としては、クリーム製剤、軟膏製剤、ゲル製剤、ローション製剤、乳剤、テープ製剤、パップ製剤、エアゾール製剤などが用い

50

られる。

【0009】

その場合の各々の成分の配合量は、L - アスコルビン酸およびその誘導体の種類、剤型の種類、投与の方法、投与の目的などによって異なるものであり一概には決められないが、概ね以下の範囲が好ましい配合量である。すなわち、L - アスコルビン酸およびその誘導体の配合量は外用剤中 0.01 ~ 20 重量%、より好ましくは 0.01 ~ 10 重量%である。0.01 重量%より少ないと L - アスコルビン酸およびその誘導体の効果がえられないことがあり、また、10 重量%を超えて配合しても薬剤の効果の向上は期待できず、さらに使用性が劣ることがある。

【0010】

本発明に使用されるアセチル化ヒアルロン酸の分子量は、ヒアルロン酸換算で 1 万から 100 万程度のものが好適である。

また、本発明に使用されるアセチル化ヒアルロン酸は、アセチル化ヒアルロン酸の構成単位当たりのアセチル基の置換数が 2 ~ 4 のものが好適である。アセチル基の置換数が 2 より少ないと使用感が悪くなることがあり、アセチル基の置換数が 4 より多いものは製法上困難である。

【0011】

本発明にかかるアセチル化ヒアルロン酸の製法は次の通りである。

粉末状のヒアルロン酸を酢酸に分散し、触媒として無水トリフルオロ酢酸を加えて反応させる方法や、酢酸に分散し p - トルエンスルホン酸を加えさらに無水酢酸を加えて反応させる方法、無水酢酸溶媒に懸濁させ濃硫酸を加えて反応させる方法等が知られている（特開平 6 - 9707、特開平 8 - 53501）。

【0012】

本発明においてアセチル化ヒアルロン酸を配合する場合の配合量は、皮膚外用剤全量中、0.0001 ~ 10 重量%、好ましくは 0.001 ~ 5 重量%である。0.0001 重量%未満ではその効果は発揮されないことがあり、10 重量%を越えて配合しても薬剤の効果の向上は期待できず、さらには使用性面でべたつきを生じることがあり好ましくない。

【0013】

本発明に係る皮膚外用剤中のアセチル化ヒアルロン酸と L - アスコルビン酸およびその誘導体の配合重量比は、100 / 1 ~ 1 / 5000 が好適である。この比をはずれると薬剤の十分な効果が得られなかったり、必要以上に L - アスコルビン酸誘導体またはアセチル化ヒアルロン酸が配合されていることになり費用面で不利益を生じることがある。すなわち、100 / 1 より多くアセチル化ヒアルロン酸が配合されても薬剤の効果としてはそれ程の顕著な向上は期待できないことがあり、費用面でも不利益を生じることになる。また、1 / 5000 より多く L - アスコルビン酸およびその誘導体が多く配合されても美白効果の顕著な向上は期待できないため、費用面で不利益を生じることになる。また、この最適比をはずれると場合によっては、使用性が著しく悪くなることがあるため好ましくない。

【0014】

本発明に係る皮膚外用剤中には、上記の必須構成成分の他に一般的に医薬品、医薬部外品、化粧品等に配合される成分を配合することができる。それらの成分としては、グリセリン、プロピレングリコール、1, 3 - ブタンジオールなどの多価アルコール、流動パラフィン、スクワラン、高級アルコール、高級脂肪酸などの油分、クエン酸、乳酸などの有機酸類、苛性カリ、トリエタノールアミンなどのアルカリ類、高級アルキル硫酸エステル塩、高級アルキルエーテル硫酸エステル塩などのアニオン性界面活性剤、高級アルキル四級アンモニウム塩、アルキルピリジニウム塩などのカチオン性界面活性剤、高級アルキルジメチルアミノオキサイドなどの両性界面活性剤、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステルなどの非イオン性界面活性剤、アスコルビン酸誘導体、トコフェロール誘導体などの薬剤、紫外線吸収剤、キレート剤、酸化防止剤、防腐剤、増粘剤、保湿剤、香料、アルコールなどがあげられる。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 5 】

【 実施例 】

以下に本発明を実施例、比較例および試験例によりさらに詳しく説明するが、本発明はこれにより限定されるものではない。なお、以下に示す配合量はすべて重量％である。また、アセチル化度は、アセチル化ヒアルロン酸のヒアルロン酸構成単位当たりのアセチル基の置換数を示す。

まず、本発明者等は、L - アスコルビン酸およびその誘導体と経皮吸収促進剤とを配合した皮膚外用剤を検討する過程で、下記のような試験を行った。

【 0 0 1 6 】

本発明と従来技術の比較

10

〔 実施例 1 および比較例 1 〕

表 1 に示す組成の液剤を調製し、実施例 1 および比較例 1 とした。

【 0 0 1 7 】

【 表 1 】

組成 (液剤)	実施例 1	比較例 1
(1) L-アスコルビン酸硫酸		
エステル 2 ナトリウム	1. 0	1. 0
(2) アセチル化ヒアルロン酸*1	0. 5	—
(3) 精製水	残 余	残 余
(4) ミリスチン酸イソプロピル	—	0. 5
(5) POE (60) 硬化ヒマシ油	—	1. 0

20

*1: アセチル化度 3. 5

30

- 製法 -

(3) に (1)、(2) を溶解し、試料とした (実施例 1)。

(3) に (1)、(4)、(5) を乳化し、試料とした (比較例 1)。

【 0 0 1 8 】

< 薬剤皮膚透過性試験 >

実施例 1、比較例 1 を用いて L - アスコルビン酸誘導体の皮膚透過性試験を行った。

- 試験方法 -

L - アスコルビン酸誘導体に対する経皮吸収促進効果を評価するため、モデル皮膚を用いた生体外での皮膚透過試験を行った。モデル皮膚は、コラーゲン処理したナイロン膜上でヒト表皮細胞を培養し、増殖分化させることによって得られた分化表皮細胞膜を用いた。直径 10 mm の膜表面に薬物試料を 50 μ l 塗布し、CO₂ インキュベーター内で 37 に保った。24 時間後に培養液をサンプリングし、高速液体クロマトグラフィーにより膜を透過した L - アスコルビン酸誘導体を定量した。

40

結果は薬剤透過率 (%) として表 2 に示す。

【 0 0 1 9 】

【 表 2 】

薬剤透過率 (%)

実施例1 13.36

比較例1 5.38

【0020】

10

表2の結果から明らかなように、L-アスコルビン酸誘導体とアセチル化ヒアルロン酸を配合した液剤（実施例1）は、L-アスコルビン酸誘導体と従来経皮膚外用剤吸収促進剤として用いられてきたミリスチン酸イソプロピルを配合した液剤（比較例1）と比較して、L-アスコルビン酸誘導体の皮膚透過促進効果に優れ、アセチル化ヒアルロン酸を組み合わせることにより、はるかにその効果が増大していることがわかる。

【0021】

アセチル化ヒアルロン酸の配合

〔試験例1～3〕

表3に示す種々の組成の液剤を実施例1に準じて調製し、試験例1～3とした。

また、L-アスコルビン酸誘導体の皮膚透過性試験を実施例1に準じて行い、薬剤（L-アスコルビン酸誘導体）の透過率を合わせて表3に示した。

20

【0022】

【表3】

組成（液剤）	試験例 番号		
	1	2	3
(1)L-アスコルビン酸硫酸エステルナトリウム	1.0	1.0	1.0
(2)アセチル化ヒアルロン酸	0.5	-	-
(3)精製水	残余	残余	残余
(4)ヒアルロン酸	-	-	0.5
薬剤透過率 (%)	13.36	0.25	0.53

【0023】

40

表3の結果から明らかなように、アセチル化ヒアルロン酸を配合した液剤（試験例1）は、経皮吸収促進剤をなにも配合しない液剤（試験例2）と比較して優れたL-アスコルビン酸誘導体の経皮吸収効果を示した。また、通常のヒアルロン酸を配合した液剤（試験例3）は、顕著なL-アスコルビン酸誘導体の経皮吸収効果を示さなかった。

【0024】

アセチル化ヒアルロン酸のアセチル化度

〔試験例4～7〕

表4に示すアセチル化度の異なるアセチル化ヒアルロン酸を配合した種々の組成の液剤を実施例1に準じて調製し、試験例4～7とした。

また、L-アスコルビン酸誘導体の皮膚透過性試験を実施例1に準じて行い、薬剤の透過

50

率を合わせて表 4 に示した。

【 0 0 2 5 】

【 表 4 】

組成 (液剤)	試験例 番号			
	4	5	6	7
(1) L-アスコルビン酸硫酸エステルナトリウム	1.0	1.0	1.0	1.0
(2) アセチル化ヒアルロン酸				
アセチル化度 1	0.5			
アセチル化度 1.5		0.5		
アセチル化度 2			0.5	
アセチル化度 4				0.5
(3) 精製水	残余	残余	残余	残余
薬剤透過率 (%)	1.86	3.29	11.38	14.75

10

20

【 0 0 2 6 】

表 4 の結果から明らかなように、アセチル化度が 2 より小さいアセチル化ヒアルロン酸を配合した液剤 (試験例 4、5) は、アセチル化度 2 以上のアセチル化ヒアルロン酸を配合した液剤 (試験例 6、7) と比較して、L-アスコルビン酸誘導体の顕著な経皮吸収効果がみられないことがわかる。

【 0 0 2 7 】

30

アセチル化ヒアルロン酸の配合量

〔試験例 8 ~ 13〕

表 5 に示すアセチル化ヒアルロン酸の配合量を変えた種々の組成の液剤を実施例 1 に準じて調製し、試験例 8 ~ 13 とした。また、L-アスコルビン酸誘導体の皮膚透過性試験を実施例 1 に準じて行い合わせて表 5 に示した。

【 0 0 2 8 】

【 表 5 】

組成 (液剤)	試験例 番号					
	8	9	10	11	12	13
(1) L-アスコルビン酸硫酸						
エステルナトリウム	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
(2) アセチル化ヒアルロン酸*1	0.00005	0.0001	0.001	5	10	15
(3) 精製水	残余	残余	残余	残余	残余	残余
薬剤透過率 (%)	2.53	10.86	11.34	14.97	15.86	14.85

【0029】

表5の結果から明らかなように、アセチル化ヒアルロン酸の配合量が0.0001重量%より少ない液剤(試験例8)は、アセチル化ヒアルロン酸の配合量が0.0001重量%以上の液剤(試験例9~13)と比較して、顕著なL-アスコルビン酸誘導体の経皮吸収効果が得られないことがわかる。また、アセチル化ヒアルロン酸の配合量が10重量%以上の液剤(試験例13)は、配合量が10重量%の液剤(試験例12)と比較して、薬剤透過率の向上がないことがわかる。

【0030】

つぎに、本発明者らはL-アスコルビン酸およびその誘導体とアセチル化ヒアルロン酸を配合した皮膚外用剤を実際に使用したときの美白効果について調べた。

【0031】

本発明の皮膚外用剤による美白効果

〔実施例2および比較例2、3〕

表6に示す組成の乳液を調製し、実施例2、比較例2、3とした。

【0032】

【表6】

10

20

30

組成 (乳液)	実施例 2	比較例 2	比較例 3	
A. DL- α -トコフェロール-				
2-L-アスコルビン酸				
リン酸ジエステル	8. 0	8. 0	—	
アセチル化ヒアルロン酸*2	0. 0 1	—	0. 0 1	10
エタノール	5. 0	5. 0	5. 0	
精製水	適 量	適 量	適 量	
B. ワセリン	1. 5	1. 5	1. 5	
スクワラン	1. 0	1. 0	1. 0	
流動パラフィン	5. 0	5. 0	5. 0	
セタノール	0. 5	0. 5	0. 5	
POE (25)セチルエーテル	2. 0	2. 0	2. 0	20
グリセリルモノステアレート	2. 0	2. 0	2. 0	
パラオキシ安息香酸メチル	0. 1 5	0. 1 5	0. 1 5	
香料	適 量	適 量	適 量	
C. カルボキシビニルポリマー	0. 2	0. 2	0. 2	
苛性カリ	0. 0 7	0. 0 7	0. 0 7	
ジプロピレングリコール	5. 0	5. 0	5. 0	
ソルビット液 (7 0 %)	5. 0	5. 0	5. 0	30
精製水	残 余	残 余	残 余	

*2: アセチル化度3.8

【 0 0 3 3 】

- 製法 -

Cの成分を70 に加熱溶解し、Bの成分を70 に加熱溶解したものに加え、ホモミキサーで乳化する。

乳化後、かきまぜながら30 まで冷却し、Aの成分を溶解したものを加え、均一に混合する。 40

【 0 0 3 4 】

< 美白効果試験 >

実施例2、比較例2および実施例2からL-アスコルビン酸誘導体を除いたコントロールとしての比較例3の乳液全3品について、しみ、そばかす等に悩む被験者に適用し、その美白効果を調べた。被験者は30～50代の女性を一群20名として、一つの乳液を3ヶ月1日2回、一回につき約0.5gを顔面に塗布し、期間終了時に被験者に対する問診により、その美白効果を判定した。判定は、以下の基準に従ってスコアをつけ、平均スコアとして表した。結果を表7に示す。

〔美白効果の判定スコア〕

4：しみ、そばかすがほとんど目立たなくなった
 2：非常にうすくなった
 1：ややうすくなった
 0：変化なし
 【0035】
 【表7】

3ヶ月後のスコア

実施例2	2.0
比較例2	1.1
比較例3	0.4

10

【0036】

表7の結果から明らかなように、L-アスコルビン酸誘導体のみを配合した乳液（比較例2）は、L-アスコルビン酸誘導体を配合しない乳液（比較例3）と比較すると若干美白効果を認めることができる。しかしながら、L-アスコルビン酸誘導体とアセチル化ヒアルロン酸を配合した乳液（実施例2）は、L-アスコルビン酸誘導体のみを配合した乳液（比較例2）と比較するとさらに顕著な美白効果が認められる。

20

【0037】

L-アスコルビン酸およびその誘導体の配合量

〔試験例14～19〕

表8に示すL-アスコルビン酸誘導体の配合量を変えた種々の組成の乳液を実施例2に準じて調製し、試験例14～19とした。また、美白効果の試験を実施例2に準じて行い、その評価を表8に合わせて示した。

【0038】

【表8】

30

組成（乳液）	試験例 番号					
	1 4	1 5	1 6	1 7	1 8	1 9
<hr/>						
A. DL- α -トコフェロール-2-						
L-アスコルビン酸リノール酸ジエステル	0.005	0.01	0.1	10.0	20.0	25.0
アセチル化ヒアルロン酸*2	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
エタノール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量
B. ワセリン						
スクワラン	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
流動パラフィン	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
流動パラフィン	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
セタノール	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
POE (25)セチルエーテル	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
グリセリルモノステアレート	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
パラオキシ安息香酸メチル	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
香料	適量	適量	適量	適量	適量	適量
C. カルボキシビニルポリマー						
苛性カリ	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
ジプロピレングリコール	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
ジプロピレングリコール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
ソルビット液（70％）	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
精製水	残量	残量	残量	残量	残量	残量
<hr/>						
美白効果のスコア	1.2	2.0	2.2	2.8	3.1	3.0

【0039】

表8の結果から明らかなように、L-アスコルビン酸誘導体の配合量が0.01~20重量%の乳液(試験例15~18)は、美白効果に優れていることがわかる。これに対して、L-アスコルビン酸誘導体の配合量が0.01重量%より少ない乳液(試験例14)は美白効果が極端に劣り、20重量%を超えて配合された乳液(試験例19)は、20重量%配合された乳液(試験例18)と比較して、薬剤の顕著な向上がないことがわかる。

【0040】

アセチル化ヒアルロン酸とL-アスコルビン酸およびその誘導体の配合重量比

(試験例20~25)

表9に示すアセチル化ヒアルロン酸とL-アスコルビン酸誘導体の配合重量比を変えた種々の組成の乳液を実施例2に準じて調製し、試験例20~25とした。また、美白効果の試験を実施例2に準じて行い、それらの評価を表9に合わせて示した。

【0041】

【表 9】

組成 (乳液)	試験例 番号					
	2 0	2 1	2 2	2 3	2 4	2 5
A. DL- α -トコフェロール-2-						
L-アスコルビン酸リノ酸ジエステル	0.05	0.05	0.05	0.5	5.0	10.0
アセチル化ヒアルロン酸*2	10.0	5.0	0.5	0.001	0.001	0.001
エタノール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量
B. ワセリン						
スクワラン	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
流動パラフィン	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
セタノール	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
P O E (25)セチルエーテル	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
グリセリルモノステアレート	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
パラオキシ安息香酸メチル	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
香料	適量	適量	適量	適量	適量	適量
C. カルボキシビニルポリマー						
苛性カリ	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
ジプロピレングリコール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
ソルビット液 (70%)	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
精製水	残量	残量	残量	残量	残量	残量
配合重量比 (AcHA : AsAD)						
	200/1	100/1	10/1	1/500	1/5000	1/10000
美白効果のスコア						
	2.5	2.5	2.3	2.3	2.8	2.7

【0042】

表9の結果から明らかなように、アセチル化ヒアルロン酸とL-アスコルビン酸誘導体の配合重量比が100/1の乳液(試験例21)は、10/1の乳液(試験例22)と比較して美白効果の向上が見られる。これに対して100/1より多くアセチル化ヒアルロン酸の割合を増やした乳液(試験例20)は、100/1の乳液(試験例21)と比較して、美白効果の向上はみられない。また、1/5000の乳液(試験例24)は、1/5000の乳液(試験例23)と比較して美白効果の向上が見られる。これに対して1/5000より多くL-アスコルビン酸誘導体の割合を増やした乳液(試験例25)は、1/5000の乳液(試験例24)と比較して、美白効果の向上はみられない。

したがって、アセチル化ヒアルロン酸とL-アスコルビン酸およびその誘導体の配合重量比は、100/1～1/5000が好適であることがわかる。

【0043】

次に、本発明の皮膚外用剤をより具体的にするため、さらに実施例を示す。なお、配合量は重量%を示す。これらの実施例の皮膚外用剤は実施例2と同様優れた美白効果を示した。

【0044】

〔実施例3〕 クリーム

組 成	配合量 (%)	
A. ステアリン酸	1.4	10
セタノール	3.0	
モノステアリン酸ソルビタン	2.0	
モノステアリン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン	1.5	
パラオキシ安息香酸プロピル	0.2	
香料	適 量	
B. プロピレングリコール	8.0	20
グリセリン	2.0	
苛性カリ	0.2	
L-アスコルビン酸-2-硫酸エステル	1.0	
アセチル化ヒアルロン酸（アセチル化度3.3）	2.0	
精製水	残 余	

- 製法 -

Bの成分を70 に加熱溶解し、Aの成分を70 に加熱溶解したもの加え、ホモミキサーで乳化する。 30

乳化後、熱交換装置で冷却し、クリームを得る。

【0045】

〔実施例4〕 化粧水

組 成	配合量 (%)	
A. イソステアリン酸L-アスコルビル	3.0	
アセチル化ヒアルロン酸 (アセチル化度 3.0)	0.2	
クエン酸	0.2	
クエン酸ナトリウム	0.8	
エデト酸三ナトリウム	0.1	10
ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリン	1.0	
グリセリン	5.0	
ジプロピレングリコール	5.0	
精製水	残 余	
B. エタノール	10.0	
POE (60)硬化ヒマシ油	1.0	
パラオキシ安息香酸メチル	0.15	20
香料	適 量	

- 製法 -

Aのアルコール相をBの水相に添加し、可溶化して化粧水をえた。

【0046】

【発明の効果】

本発明に係る皮膚外用剤は、L-アスコルビン酸およびその誘導体の経皮吸収促進効果に優れ、かつ安全性にも優れた皮膚外用剤である。

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開平01-207220(JP,A)
特開平04-009320(JP,A)
特開平06-072849(JP,A)
特開平02-215707(JP,A)
特開平03-112914(JP,A)
特開平06-009707(JP,A)
特開平08-053501(JP,A)
特開平09-071602(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

A61K 7/00-50、31/728、47/36