

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2020年1月2日(02.01.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/004194 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/375 (2006.01) A61K 9/08 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01) A61K 47/10 (2017.01)
A61K 8/44 (2006.01) A61K 47/18 (2017.01)
A61K 8/67 (2006.01) A61K 47/36 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)

(72) 発明者: 小森園 正彦 (KOMORISONO, Masahiko); 〒5670057 大阪府茨木市豊川一丁目30番3号 Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,

(21) 国際出願番号: PCT/JP2019/024353

(22) 国際出願日: 2019年6月19日(19.06.2019)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

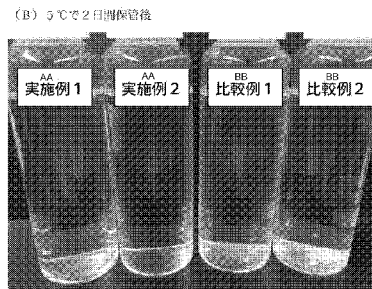
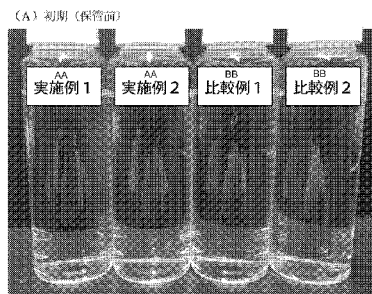
(30) 優先権データ:
特願 2018-122808 2018年6月28日(28.06.2018) JP

(71) 出願人: 小林製薬株式会社(KOBAYASHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目4番10号 Osaka (JP).

(54) Title: EXTERNAL-USE COMPOSITION

(54) 発明の名称: 外用組成物

[図1]



(A) Initial stage (before storage)
(B) After storage for two days at 5°C
AA Example
BB Comparative example

(57) Abstract: [Problem] The present invention provides an external-use composition including ascorbic acid or the like. More preferably, the present invention provides an external-use composition including ascorbic acid or the like the deposition of which is suppressed under a low-temperature storage condition. [Solution] This external-use composition contains the following components: (A) at least one selected from the group consisting of ascorbic acid, derivatives thereof, and salts thereof; (B) an edetic acid salt; (C) erythritol; (D) a heparin-like substance; and (E) water.

(57) 要約: 【課題】本発明はアスコルビン酸類を含有する外用組成物を提供する。より好ましくは、低温保管条件下での析出が抑制されたアスコルビン酸類含有外用組成物を提供する。

【解決手段】下記成分を配合して外用組成物とする: (A) アスコルビン酸、その誘導体及びそれらの塩よりなる群から選択される少なくとも1種、(B) エデト酸塩、(C) エリスリトール、(D) ヘパリン類似物質、及び(E) 水。



WO 2020/004194 A1

DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,
SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

- 一 国際調査報告（条約第21条(3)）

明 細 書

発明の名称：外用組成物

技術分野

[0001] 本発明はアスコルビン酸類を含有する外用組成物に関する。より好ましくは、低温保存条件下での析出が抑制されたアスコルビン酸類含有外用組成物に関する。また本発明は、アスコルビン酸類含有外用組成物について、低温保存条件下での析出を抑制する方法に関する。

背景技術

[0002] アスコルビン酸またはその塩は、その強い抗酸化作用から、製品そのものの酸化を防止する目的で抗酸化剤（酸化防止剤）として使用されるほか、抗酸化作用に基づくメラニン生成抑制作用（美白作用）から、従来より化粧品、外用医薬品または外用医薬部外品に対して広く用いられている。また皮膚への浸透性を高めたアスコルビン酸誘導体も多く開発されている。

[0003] これらのアスコルビン酸類は、水への溶解性は比較的高いものの、エタノール等の低級アルコールに対しては溶解しにくく、さらにグリセロールなどの多価アルコールにはさらに難溶性を示すことが知られている。このようにアスコルビン酸類には、溶媒や配合成分によって溶解性が低下し、特に低温条件では析出しやすくなるという問題がある。しかしながら、出願人の知るところでは、こうしたアスコルビン酸類の水性組成物における析出の課題、あるいは析出性を改善する方法は、未だ提案されていない。

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明者らは、日々の研究のなかで、アスコルビン酸を、エデト酸塩及びエリスリトールとともに水に溶解した外用組成物が、5℃の低温条件下での保管により、2日という短期間に白色の結晶が析出し、保存安定性が悪いことを知見した。また、かかる現象は、アスコルビン酸をアスコルビン酸誘導体に代えた場合でも、同様に生じる。

[0005] そこで、本発明は、アスコルビン酸、その誘導体またはそれらの塩（本明細書では、これらを「アスコルビン酸類」とも総称する）を、エデト酸塩及びエリスリトールとともに水に溶解した外用組成物について、析出を抑制し保存安定性を向上させることを課題とする。具体的には、アスコルビン酸類、エデト酸塩、エリスリトール、及び水を含有しながらも、低温条件下での析出が抑制されて、良好な保存安定性を有する外用組成物を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者は、前記課題を解決すべく鋭意検討を重ねていたところ、アスコルビン酸類、エデト酸塩、エリスリトール、及び水に加えて、ヘパリン類似物質を配合することで、低温条件下での析出が有意に抑制され、保存安定性が改善することを見出した。

本発明は、かかる知見に基づいて完成した発明であり、下記の実施形態を有する。

[0007] (1) 外用組成物

(1-1) 下記(A)～(E)成分を含有する外用組成物：

(A) アスコルビン酸、その誘導体及びそれらの塩よりなる群から選択される少なくとも1種、

(B) エデト酸塩、

(C) エリスリトール、

(D) ヘパリン類似物質、及び

(E) 水。

(1-2) 外用組成物100質量%中に、(A)成分を総量で0.01～10質量%の割合で含有する(1-1)に記載する外用組成物。

(1-3) 外用組成物中の(A)成分100質量部に対して、(D)成分を総量で0.5～500質量部の割合で含有する、(1-1)または(1-2)に記載する外用組成物。

(1-4) pH3～7の範囲にある、(1-1)～(1-3)のいずれかに

記載する外用組成物。

(1-5) 液状または半固形状の組成物である、(1-1)～(1-4)のいずれかに記載する外用組成物。

(1-6) 化粧品、外用医薬品または外用医薬部外品である、(1-1)～(1-5)のいずれかに記載する外用組成物。

(1-7) 5℃保管における結晶析出が抑制されてなる組成物である、(1-1)～(1-6)のいずれかに記載する外用組成物。

[0008] (11) 析出物生成抑制方法

(11-1) 下記(A)、(B)、(C)及び(E)成分を含有する外用組成物の析出物生成抑制方法であって、下記(A)～(E)成分を添加混合し、(A)、(B)、(C)及び(E)成分を(D)成分と共存させる工程を有する、析出物生成抑制方法：

(A) アスコルビン酸、その誘導体及びそれらの塩よりなる群から選択される少なくとも1種、

(B) エデト酸塩、

(C) エリスリトール、

(D) ヘパリン類似物質、及び

(E) 水。

(11-2) 前記外用組成物が、(A)成分を総量で0.01～10質量%の割合で含有するものである(11-1)に記載する析出物生成抑制方法。

(11-3) 外用組成物中の(A)成分100質量部に対して、(D)成分を総量で0.5～500質量部の割合で配合する、(11-1)または(11-2)に記載する析出物生成抑制方法。

(11-4) 外用組成物のpHを3～7に調整する工程を有する、(11-1)～(11-3)のいずれかに記載する析出物生成抑制方法。

(11-5) 前記組成物が液状または半固形状の組成物である、(11-1)～(11-4)のいずれかに記載する析出物生成抑制方法。

(11-6) 前記組成物が化粧品、外用医薬品または外用医薬部外品である

、(11-1)～(11-5)のいずれかに記載する析出物生成抑制方法。
(11-7) 5℃保管における結晶析出を抑制する方法である、(11-1)
～(11-6)のいずれかに記載する析出物生成抑制方法。

発明の効果

[0009] 本発明によれば、アスコルビン酸類、エデト酸塩、エリスリトール、及び水を含有する外用組成物について、低温条件下での析出物の生成を抑制することができる。このため、本発明によれば、低温での保存安定性が改善または向上した前記アスコルビン酸類含有組成物を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]実験例1の結果を示す。(A)は、調製直後(低温保管前)の各被験試料(実施例1～2及び比較例1～2)の外観、(B)は、低温保管後(5℃ 2 d a y)の各被験試料(実施例1～2及び比較例1～2)の外観をそれぞれ示す画像である。

[図2]実験例3の低温保管後(5℃ 2 d a y)の外観を示す画像である。

発明を実施するための形態

[0011] (1) 外用組成物

本発明の外用組成物は、下記に説明する(A)～(E)成分を含有することを特徴とする。

(A) 成分：アスコルビン酸類

(a) アスコルビン酸

本発明で用いられるアスコルビン酸は、化粧品、医薬品または医薬部外品の分野において、特に外用剤の成分として用いられるものであればよく、その限りにおいて、特に限定されない。例えば、ビタミンCの慣用名で知られるL-アスコルビン酸を好適に挙げるができる。

[0012] (b) アスコルビン酸の誘導体

アスコルビン酸の誘導体としては、アスコルビン酸と同様に、化粧品、医薬品または医薬部外品の外用剤の成分として用いられるものであればよい。制限されないものの、好ましくはエステル誘導体またはエーテル誘導体を挙

げることができる。具体的には、アスコルビン酸のエステル誘導体としては、L-アスコルビン酸モノリン酸エステル、L-アスコルビン酸ジリン酸エステル、及びL-アスコルビン酸トリリン酸エステルなどのアスコルビン酸のリン酸エステル；L-アスコルビン酸パルミチン酸エステル、L-アスコルビン酸イソパルミチン酸エステル、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、及びL-アスコルビン酸イソステアリン酸エステルなどのアスコルビン酸の脂肪酸エステル；L-アスコルビン酸-2-硫酸エステルなどを挙げることができる。またアスコルビン酸のエーテル誘導体としては、L-アスコルビン酸メチルエーテル、L-アスコルビン酸エチルエーテル、L-アスコルビン酸プロピルエーテル、L-アスコルビン酸ブチルエーテルなどのアスコルビン酸のアルキルエーテル；L-アスコルビン酸-2-グルコシドなどのアスコルビン酸のグルコシドなどを挙げることができる。好ましくは水溶性又は水溶性が高いエステル誘導体またはエーテル誘導体であり、かかるものとしては前記アスコルビン酸のリン酸エステル、L-アスコルビン酸-2-硫酸エステル（以上、エステル誘導体）、L-アスコルビン酸エチルエーテル、L-アスコルビン酸-2-グルコシド（以上、エーテル誘導体）を挙げることができる。

[0013] (c) アスコルビン酸またはその誘導体の塩

アスコルビン酸またはその誘導体の塩としては、例えば、ナトリウム、及びカリウム等のアルカリ金属塩；マグネシウム、カルシウム、及びバリウム等のアルカリ土類金属塩；並びにアルミニウム等の多価金属塩などの金属塩；アンモニウム、及びトリシクロヘキシルアンモニウム等のアンモニウム塩；並びにモノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、モノイソプロパノールアミン、ジイソプロパノールアミン、及びトリエタノールアミン等のアルカノールアミン塩を挙げることができる。好ましくはナトリウムなどのアルカリ金属塩である。

[0014] アスコルビン酸類の好ましいものとしては、例えば、L-アスコルビン酸、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-2-グルコシド、アスコルビン酸エチルエーテル、及びそれらの塩が挙げられる。外用組成物の成分として用いた場合に、皮膚または粘膜に対する安全性の高さと作用効果の高さから、特に好ましくは、L-アスコルビン酸、L-アスコルビン酸モノリン酸エステル、L-アスコルビン酸-2-グルコシド、アスコルビン酸エチルエーテル、及びそれらの塩である。

[0015] 本発明の外用組成物におけるアスコルビン酸類の含有量は、外用組成物の全量100質量%あたり、0.01~10質量%の範囲から選択することができる。アスコルビン酸類が抗酸化作用を発揮するうえでは約0.01質量%以上配合されていることが好ましく、メラニン生成抑制作用を発揮するうえでは約3質量%以上配合されていることが好ましい。また後述するヘパリンまたはその類似物質を配合することによる析出抑制効果が好適に得られる含有量としては、約0.1質量%以上であり、好ましくは0.3~10質量%、より好ましくは1~5質量%を例示することができる。

[0016] (B)成分：エデト酸塩

エデト酸の塩としては、薬学的に許容される塩であり、化粧品、医薬品または医薬部外品の外用剤の成分として用いられるものであればよい。制限されないものの、例えば、ナトリウム、及びカリウム等のアルカリ金属塩；マグネシウム、カルシウム、及びバリウム等のアルカリ土類金属塩；並びにアルミニウム等の多価金属塩などの金属塩；アンモニウム、及びトリシクロヘキシルアンモニウム等のアンモニウム塩を挙げることができる。好ましくはエデト酸二ナトリウムやエデト酸四ナトリウムなどのアルカリ金属塩；またはエデト酸カルシウム二ナトリウムなどのアルカリ土類金属塩などを挙げることができる。好ましくはエデト酸二ナトリウムである。なお、これらのエデト酸塩には、例えばエデト酸四ナトリウム四水塩などのように水和物（水塩）も含まれる。好ましくは、エデト酸二ナトリウムである。エデト酸二ナトリウムは、別名、エデト酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム、またはEDTAナトリウムと称され、化粧品、医薬品または医薬部外品

の分野において、安定化剤、金属イオン封鎖剤、抗酸化剤、抗菌剤、防腐剤または保存剤として、従来より広く使用されている。

[0017] 本発明の外用組成物におけるエデト酸塩の含有量は、化粧品、医薬品または医薬部外品の外用剤に対して配合が許容されている範囲から選択設定することができる。制限されないものの、例えば0.01~0.5質量%の範囲から選択することができ、好ましくは0.01~0.3質量%、より好ましくは0.05~0.2質量%である。

[0018] (C) 成分：エリスリトール

エリスリトールは、保湿作用、吸熱作用が知られている糖アルコールであり、従来より化粧品、医薬品または医薬部外品の外用剤の成分として、保湿目的や使用感の改善を目的に用いられている。

[0019] 本発明の外用組成物におけるエリスリトールの含有量は、化粧品、医薬品または医薬部外品の外用剤に対して配合が許容されている範囲から選択設定することができる。制限されないものの、例えば0.01~10質量%の範囲から選択することができ、好ましくは0.5~5質量%、より好ましくは1~3質量%である。

[0020] (D) 成分：ヘパリン類似物質

ヘパリン類似物質は、血行促進作用、皮膚保湿作用などが従来から知られている成分であり、コンドロイチン多硫酸等の多硫酸化ムコ多糖である。ムコ多糖を構成する単糖1分子当たり平均0.5~5分子、中でも平均0.6~3分子の硫酸基を有するのが好ましい。ヘパリン類似物質には、例えば、ヘパリン；及びコンドロイチン硫酸D、コンドロイチン硫酸Eのようなコンドロイチン多硫酸なども含まれる。中でも、日本薬局方外医薬品規格に収載されているヘパリン類似物質（ヒルドイド：Heparinoid）を好適に使用することができる。

[0021] 本発明の外用組成物におけるヘパリン類似物質の含有量は、化粧品、医薬品または医薬部外品の外用剤に対して配合が許容されている範囲から選択設定することができる。制限されないものの、例えば0.01~1質量%の範

用から選択することができ、好ましくは0.05~0.5質量%、より好ましくは0.05~0.4質量%である。

[0022] また、ヘパリン類似物質は、制限されないものの、本発明の外用組成物に配合されている(A)アスコルビン酸類100質量部に対して0.5~500質量部の範囲で配合することが好ましい。より好ましくは1~50質量部であり、特に好ましくは3~20質量部である。

[0023] またヘパリン類似物質は、制限されないものの、本発明の外用組成物に配合されている(B)エドト酸塩100質量部に対して10~3000質量部の範囲で配合することが好ましい。より好ましくは30~1000質量部であり、特に好ましくは50~500質量部である。

[0024] さらにヘパリン類似物質は、制限されないものの、本発明の外用組成物に配合されている(C)エリスリトール100質量部に対して0.5~100質量部の範囲で配合することが好ましい。より好ましくは2.5~25質量部であり、特に好ましくは2.5~20質量部である。

[0025] (A)、(B)及び/又は(C)成分に対するヘパリン類似物質((D)成分)の割合が上記の範囲にあることで、(A)、(B)、(C)及び(D)成分を含有する水性組成物の低温時の保存安定性が向上し、(D)成分を配合しない場合に生じえる結晶の析出(析出物の生成)を有意に抑制することができる。

[0026] (E)成分:水

水は、一般に外用組成物(化粧品、医薬品、医薬部外品)の用途に応じて、それに使用される程度の純度や精製度を有するものであればよく、その限りにおいて特に制限されない。具体的には、イオン交換水、蒸留水、精製水、及び滅菌水等を制限なく、使用することができる。衛生面や保存安定性の面から、精製水、イオン交換水、滅菌水を好適に使用することができる。水の配合量は、全組成物を最終的に100質量%とする量である。具体的には、本発明の外用組成物の形状を損なうことなく、本発明の析出抑制効果を奏する範囲で選択調整することができる。制限されないものの、例えば10~

99. 8質量%、好ましくは50～99質量%、より好ましくは70～95質量%の割合で配合することができる。

[0027] その他の成分

本発明の外用組成物は、本発明の効果である保存安定性（析出抑制）を損なわず、各配合成分の効果を損なわない量及び質的範囲内で、医薬品、医薬部外品または化粧品に添加される公知の添加剤を配合することができる。かかる添加剤としては、基剤、界面活性剤、増粘剤、保存剤、酸化防止剤、キレート剤、安定剤、刺激軽減剤、着色剤、香料等を例示することができる。また本発明の外用組成物には、他の有用な作用を付加するために、本発明の効果である保存安定性（析出抑制）を損なわず、各配合成分の効果を損なわない量及び質的範囲内で、医薬品、医薬部外品または化粧品に添加される公知の有効成分を配合することができる。かかる有効成分としては、例えば抗炎症剤、保湿剤、ビタミン類、収斂剤、抗菌成分、ペプチドまたはその誘導体、アミノ酸又はその誘導体、細胞賦活化成分、抗老化成分（抗シワ剤）、血行促進成分、美白成分、天然抽出物、酵素、殺菌剤等を例示することができる。

[0028] 外用組成物のpH

本発明の外用組成物のpHは、制限されないものの、pH2～9の範囲に調整されることが好ましい。より好ましくはpH3～7の範囲である。かかるpH範囲に調整することで、より安定な外用組成物として調製することができる。なお、pHの調整には、必要に応じて、定法に従って、有機酸（クエン酸、乳酸、酢酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、シュウ酸、フマル酸、グルコン酸、アスパラギン酸等）又はその塩、無機酸（塩酸、硫酸、リン酸、ポリリン酸、ホウ酸等）又はその塩、無機塩類（炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等）、または有機塩類（モノエタノールアミン、トリエタノールアミンなどのアミン類）等のpH調整剤を用いることもできる。

[0029] 製剤形態

本発明の外用組成物は、前記（A）～（E）成分からなるものであってもよいが、本発明の効果を妨げないことを限度として、医薬品、医薬部外品、又は化粧品に通常使用される基剤又は担体、及び必要に応じて添加剤や有用成分と共に混合して、医薬品、医薬部外品、又は化粧品用の外用組成物とすることができる。

[0030] 本発明の外用組成物は、液状または半固形状の形態を有する。液状または半固形状とは、少なくとも低温（5℃）～常温（25±5℃）の状態では液状あるいは半固形状の形態を有することを意味する。ここで半固形状とは自重によって流動する形態を意味する。液状または半固形状の形態を有するものとして、溶液、コロイド溶液（ゾル、懸濁液や乳濁液）、及びゲル（ジェル）等を例示することができる。

[0031] 本発明の外用組成物が医薬品である場合、その製剤形態としては特に限定されず、例えば、液剤、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、リニメント剤、又はローション剤などが挙げられる。医薬用の外用組成物は、好ましくは、液剤、乳液、ゲル剤、より好ましくは液剤、ゲル剤の形態で用いられる。これらの製剤は、第17改正日本薬局方製剤総則に記載の方法等に従い製造することができる。

[0032] 本発明の外用組成物が医薬部外品又は化粧品である場合、その形態としても特に限定されず、例えば、化粧水、乳液、クリーム、美容液、ハンドクリーム、ボディローションのような基礎化粧料や薬用化粧料などが挙げられる。

[0033] 製造方法

本発明の外用組成物の調製方法は特に制限されず、外用組成物の種類や用途（医薬品、医薬部外品、化粧品）及びその形状に基づいて、その定法に従って調製することができる。具体的には、例えば前記（A）～（E）成分、または必要に応じて、これらに加えて外用組成物を調製するのに必要な通常の各種成分を適宜選択、配合して、定法により調製することができる。

[0034] 斯くして製造された外用組成物は容器に充填収容される。容器の形状は、

液体又は半固形状の組成物を収容できるものであればよく、その形態、用途、及び使用方法（投与方法）に応じて、適宜選択することができる。制限されないものの、容器の一例を挙げると、ボトル容器（ロールオン容器、ヘッドにスポンジ状の塗布部材を有するボトル容器、ジャーボトル容器）、ポンプスプレー容器、ポンプ吐出容器、エアゾール剤用容器、及びチューブ容器などを例示することができる。容器に収容された本発明の外用組成物は、低温条件下での析出が有意に抑制されている。例えば5℃の条件下で2日静置保管した場合に、(D)成分を配合しない外用組成物と比較して、析出物の生成が抑制されている。

[0035] 使用方法・用途

本発明の外用組成物の外皮への適用量や用法は特に制限されず、通常、一日数回、適量を皮膚等の外皮に適用、例えば塗布するなどして用いることができる。本発明の外用組成物の用途としては、医薬用途（治療・改善）、スキンケア用途などが例示できるが、特にこれらに制限されない。本発明の外用組成物は、保湿、抗炎症、肌に残った跡（傷跡、やけど跡、ニキビ跡、妊娠線）をケア（保湿）して目立たなくする、またケロイド化の予防などの目的で好ましく使用される。

[0036] (11) 析出物生成抑制方法

本発明は、前述する(A)アスコルビン酸類、(B)エデト酸塩、(C)エリスリトール及び(E)水を含む外用組成物について、低温保管時における析出物の生成を抑制する方法である。当該方法は、前記外用組成物の(A)～(C)成分を、(E)の存在下で、(D)ヘパリン類似物質と共存状態を置くことで実施することができる。かかる共存状態は、簡便には、(A)～(C)及び(E)成分を含む外用組成物を製造する際に、(D)成分を添加配合することで形成することができる。つまり、(A)～(C)及び(E)成分を含む外用組成物の製造に際して、(D)成分を配合することで、(A)～(C)及び(E)成分を含む外用組成物の低温保管における析出性を抑制することができる。

[0037] 本発明でいう「低温保管」とは、常圧5℃条件での2日以上静置保管を意味する。「低温保管における析出物生成の抑制」とは、少なくとも常圧5℃条件での2日以上静置保管により、(A)アスコルビン酸類、(B)エデト酸塩、(C)エリスリトール及び(E)水を含有する外用組成物について生じ得る析出物の生成が、(D)ヘパリン類似物質を併用することで抑制されることを意味する。なお抑制には、析出物の生成を完全に阻害(阻止)する場合のみならず、析出物の生成を遅延させる場合の両方が含まれる。析出物の生成が抑制されているか否かは、後述する実験例1に示すように、(A)アスコルビン酸類、(B)エデト酸塩、(C)エリスリトール、(D)ヘパリン類似物質、及び(E)水を含有する外用組成物(被験試料)と、対照試料として、被験試料から(D)ヘパリン類似物質を除いた試料を、少なくとも常圧5℃条件下で2日以上静置保管し、両者について析出物の生成を比較することで評価することができる。被験試料の析出物の生成が、対照試料と比較して抑制されている場合は、被験試料について本発明の方法が実施されていると判断することができる。また「常圧5℃条件下での2日以上静置保管」に代えて、それと同等の条件とみなせる加速試験により、被験試料の析出物の生成が対照試料と比較して抑制されている場合も同様に判断することができる。

[0038] 本発明の方法において使用する(A)、(B)、(C)、(D)、及び(E)成分の種類やその配合割合、並びにそれらを含有する対象の外用組成物は、(1)において説明した通りであり、本発明においてもそのまま援用することができる。

実施例

[0039] 以下に、実施例を挙げて、本発明の構成及び効果を詳細に説明するが、当該実施例は一例であり、本発明はこれらの実施例に制限されるものではない。以下の実施例において、特に言及しない限り、「%」は「質量%」を、「部」は「質量部」を意味する。また、特に言及しない限り、製造及び実験は常圧及び常温条件下で行われた。

[0040] 実験例 1 保存安定試験

表 1 に示す成分を量り取り、攪拌混合して溶解して水溶液状の組成物（実施例 1 及び 2、比較例 1 及び 2）を調製した。これらを各々透明なガラスビン（蓋付き）に充填し、調製直後の被験試料について、析出の有無を目視で観察した。次いでこれらを 5℃の暗所に 2 日間静置保管し、保管後の析出の有無を目視で観察した。

[0041] 結果を、表 1 に併せて示す。図 1 に、被験試料（実施例 1 及び 2、比較例 1 及び 2）について、調製直後の外観と保管後の外観を撮影した画像を示す。また図 2 に、被験試料（実施例 3）について、保管後の外観を撮影した画像を示す。

[表1]

		実施例					比較例		
		1	2	3	4	5	1	2	3
(A)	L-アスコルビン酸	3	-	-	-	-	3	-	-
	L-アスコルビン酸 2-グルコシド*	-	3	3	2	2	-	3	2
(B)	エデト酸 2Na	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
(C)	エリスリトール	2	2	2	2	2	2	2	2
(D)	ヘパリン類似物質	0.3	0.3	0.1	0.3	0.1	-	-	-
(E)	精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
	合計	100	100	100	100	100	100	100	100
評価	保存前 (析出の有無)	無	無	無	無	無	無	無	無
	保存後* (析出の有無)	無	無	無	無	無	僅かに 有	有	有
	安定性評価	○	○	○	○	○	×	×	×

*5℃2日後の評価

[0042] この結果から、(A)、(B)、(C) 及び (E) 成分を含有する液状又は半固形状の組成物に、さらに (D) 成分を配合することで、低温条件下における保存安定性が向上し、析出物の生成が抑制されることがわかる。

[0043] 実施例 6 液剤 (pH 3.6)

下記処方からなる低温条件下における析出が抑制された水溶液状の組成物

を調製した。

(処方)

Ｌ－アスコルビン酸 2－グルコシド	2.0 (質量%)
エデト酸二ナトリウム	0.1
エリスリトール	3.0
ヘパリン類似物質	0.3
1,3-ブチレングリコール	8.0
1,2-ペンタンジオール	5.0
グリセリン	3.0
フェノキシエタノール	0.4
クエン酸	適量
クエン酸ナトリウム	適量
精製水	残部
全量	100.0質量%

[0044] 実施例7 ジェル剤 (pH 6.9)

下記処方からなる低温条件下における析出が抑制されたジェル状の組成物を調製した。

(処方)

Ｌ－アスコルビン酸 2－グルコシド	2.0
エデト酸二ナトリウム	0.1
エリスリトール	2.0
ヘパリン類似物質	0.1
イソプロピルメチルフェノール	0.1
酢酸トコフェロール	0.1
1,2-ペンタンジオール	3.0
1,3-ブチレングリコール	5.0
カルボキシビニルポリマー	0.7
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.5

メチルポリシロキサン	2.6
無水ケイ酸	0.5
(ジメチコン/ビニルジメチコン) クロスポリマー/ジメチコン	0.5
ポリソルベート80*	1.0
ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンデシルテトラデシルエーテル	0.5
メチルパラベン	0.1
クエン酸	適量
クエン酸Na	適量
水酸化カリウム	適量
精製水	残部
全量	100.0質量%

*モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン (20E, 0.)

請求の範囲

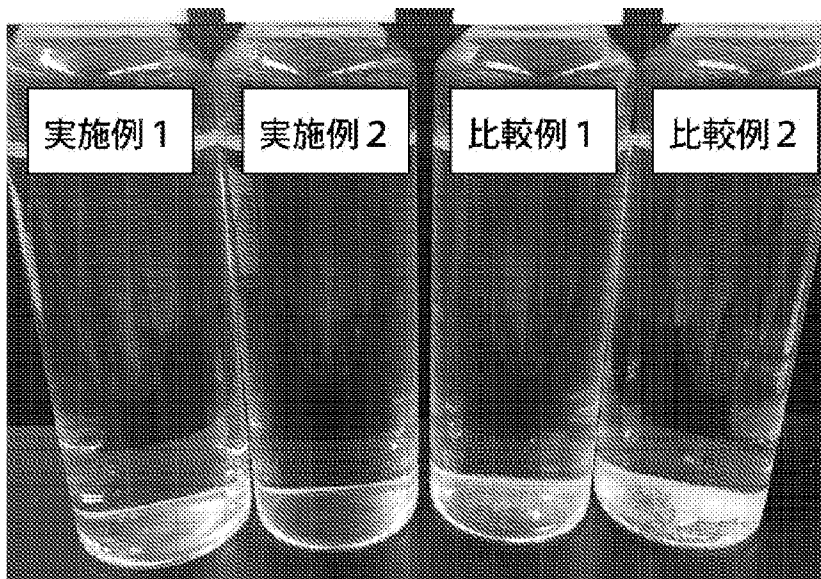
- [請求項1] 下記（A）～（E）成分を含有する外用組成物：
- （A）アスコルビン酸、その誘導体及びそれらの塩よりなる群から選択される少なくとも1種、
 - （B）エデト酸塩、
 - （C）エリスリトール、
 - （D）ヘパリン類似物質、及び
 - （E）水。
- [請求項2] 外用組成物100質量%中に、（A）成分を総量で0.01～10質量%の割合で含有する請求項1に記載する外用組成物。
- [請求項3] 外用組成物中の（A）成分100質量部に対して、（D）成分を総量で0.5～500質量部の割合で含有する請求項1または2に記載する外用組成物。
- [請求項4] 医薬品または医薬部外品である請求項1～3のいずれかに記載する外用組成物。
- [請求項5] 下記（A）～（E）成分を添加混合し、（A）、（B）、（C）及び（E）成分を（D）成分と共存させる工程を有する、析出物生成抑制方法：
- （A）アスコルビン酸、その誘導体及びそれらの塩よりなる群から選択される少なくとも1種、
 - （B）エデト酸塩、
 - （C）エリスリトール、
 - （D）ヘパリン類似物質、及び
 - （E）水。

[図1]

(A) 初期 (保管前)

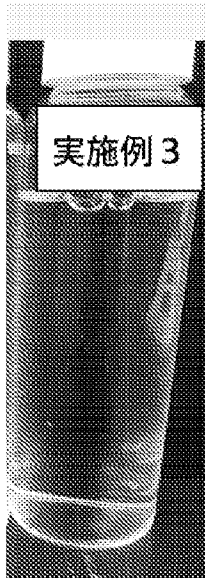


(B) 5℃で2日間保管後



[図2]

5℃で2日間保管後



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/024353

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. A61K31/375 (2006.01) i, A61K8/34 (2006.01) i, A61K8/44 (2006.01) i,
 A61K8/67 (2006.01) i, A61K8/73 (2006.01) i, A61K9/08 (2006.01) i,
 A61K47/10 (2006.01) i, A61K47/18 (2006.01) i, A61K47/36 (2006.01) i,
 A61Q19/00 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl. A61K31/375, A61K8/34, A61K8/44, A61K8/67, A61K8/73, A61K9/08,
 A61K47/10, A61K47/18, A61K47/36, A61Q19/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2019
Registered utility model specifications of Japan	1996-2019
Published registered utility model applications of Japan	1994-2019

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII) CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2010-180206 A (ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 19 August 2010, paragraphs [0018], [0026], [0028]- [0029], [0048], [0052]-[0053] (Family: none)	1-5
Y	JP 2012-120441 A (SUNSTAR INC.) 28 June 2012, paragraphs [0009], [0013], [0029], [0032] (Family: none)	1-5



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
12 September 2019 (12.09.2019)

Date of mailing of the international search report
24 September 2019 (24.09.2019)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/024353

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2016/159186 A1 (KOBAYASHI PHARMACEUT CO., LTD.) 06 October 2016 (Family: none)	1-5
A	JP 11-5725 A (SHISEIDO CO., LTD.) 12 January 1999 (Family: none)	1-5

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>Int.Cl. A61K31/375(2006.01)i, A61K8/34(2006.01)i, A61K8/44(2006.01)i, A61K8/67(2006.01)i, A61K8/73(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i, A61Q19/00(2006.01)i</p>															
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>Int.Cl. A61K31/375, A61K8/34, A61K8/44, A61K8/67, A61K8/73, A61K9/08, A61K47/10, A61K47/18, A61K47/36, A61Q19/00</p>															
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2019年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2019年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2019年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2019年	日本国実用新案登録公報	1996-2019年	日本国登録実用新案公報	1994-2019年				
日本国実用新案公報	1922-1996年														
日本国公開実用新案公報	1971-2019年														
日本国実用新案登録公報	1996-2019年														
日本国登録実用新案公報	1994-2019年														
<p>国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）</p> <p>JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII) Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)</p>															
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th colspan="2">関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>JP 2010-180206 A (ロート製薬株式会社) 2010.08.19, 段落 [0018]、[0026]、[0028] - [0029]、[0048]、[0052] - [0053] (ファミリーなし)</td> <td colspan="2">1-5</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>JP 2012-120441 A (サンスター株式会社) 2012.06.28, 段落 [0009]、[0013]、[0029]、[0032] (ファミリーなし)</td> <td colspan="2">1-5</td> </tr> </tbody> </table>				引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号		Y	JP 2010-180206 A (ロート製薬株式会社) 2010.08.19, 段落 [0018]、[0026]、[0028] - [0029]、[0048]、[0052] - [0053] (ファミリーなし)	1-5		Y	JP 2012-120441 A (サンスター株式会社) 2012.06.28, 段落 [0009]、[0013]、[0029]、[0032] (ファミリーなし)	1-5	
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号													
Y	JP 2010-180206 A (ロート製薬株式会社) 2010.08.19, 段落 [0018]、[0026]、[0028] - [0029]、[0048]、[0052] - [0053] (ファミリーなし)	1-5													
Y	JP 2012-120441 A (サンスター株式会社) 2012.06.28, 段落 [0009]、[0013]、[0029]、[0032] (ファミリーなし)	1-5													
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。													
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p>		<p>の日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」同一パテントファミリー文献</p>													
<p>国際調査を完了した日</p> <p>12.09.2019</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p>24.09.2019</p>													
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p>郵便番号100-8915</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>金子 亜希</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>													
		4C	3956												

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2016/159186 A1 (小林製薬株式会社) 2016.10.06, (ファミリーなし)	1-5
A	JP 11-5725 A (株式会社資生堂) 1999.01.12, (ファミリーなし)	1-5