

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02808656.2

[51] Int. Cl.

A61K 33/10 (2006.01)
A61K 8/19 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008年9月3日

[11] 授权公告号 CN 100415246C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 17/12 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

[22] 申请日 2002.4.5 [21] 申请号 02808656.2

[30] 优先权

[32] 2001.4.6 [33] JP [31] 108816/2001

[32] 2001.11.12 [33] JP [31] 346381/2001

[86] 国际申请 PCT/JP2002/003467 2002.4.5

[87] 国际公布 WO2002/080941 日 2002.10.17

[85] 进入国家阶段日期 2003.10.22

[73] 专利权人 新化学人股份有限公司

地址 日本兵庫

[72] 发明人 田中雅也

[56] 参考文献

US5306506A 1994.4.26

JP2000313187A 2000.11.21

JP61207322A 1986.3.13

WO9619189A 1996.6.27

EP1043023A 2000.10.11

审查员 程 诚

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利

商标事务所

代理人 陈 昕

权利要求书 2 页 说明书 29 页

[54] 发明名称

二氧化碳外用剂调制用组合物

[57] 摘要

一种二氧化碳外用剂调制用组合物，是由以水溶性酸、增粘剂、水溶性分散剂为必需成分，且其中增粘剂是混合于水溶性酸及水溶性分散剂中的粒状物，以碳酸、水增粘剂为必需成分，在使用时才与上述粒状物混合的粘性组合物构成，能在短时间内容易调制出二氧化碳外用剂。调制成的该外用剂整体普遍含有多量二氧化碳，并具有充分的粘度，与空气接触部分会形成皮膜而抑制二氧化碳的挥发，涂抹在皮肤粘膜上时不致垂滴或减少涂膜厚度，具有强力的美容及医疗效果，见效快。

1. 一种二氧化碳外用剂调制用组合物，含有粒状物和粘性组合物，其中粒状物是以水溶性酸、增粘剂、以及与该增粘剂在构成上不同的水溶性分散剂为必需成分，而其中的增粘剂是与水溶性酸及水溶性分散剂相混合的粒状物，其中粘性组合物是以碳酸盐、水、增粘剂为必需成分，而使用时方与上述粒状物混合的粘性组合物，

其中相对于粒状物整体而言，水溶性酸为2~50重量%，增粘剂为10~40重量%，水溶性分散剂为30~85重量%；

相对于粘性组合物整体而言，碳酸盐为0.1~10重量%，水为70~97.5重量%，增粘剂为0.5~20重量%；

而粒状物与上述粘性组合物的重量比为1: 10~40，

上述粒状物的增粘剂是从加工淀粉、糊精、马铃薯淀粉、玉米淀粉、黄原胶、羟丙基纤维素的群中选出的的一种以上，且上述粒状物的水溶性分散剂是选自由乳糖、木糖醇、白糖、D-山梨糖醇、D-甘露糖醇、尿素所组成的群中选出的的一种以上。

2. 如权利要求1记载的二氧化碳外用剂调制用组合物，其中该粘性组合物含有1~15重量%的多元醇。

3. 如权利要求1记载的二氧化碳外用剂调制用组合物，其中该水溶性酸是选自由柠檬酸、苹果酸、酒石酸、磷酸二氢化钠所组成的群中的一种以上。

4. 如权利要求1记载的二氧化碳外用剂调制用组合物，其中该水溶性酸为苹果酸。

5. 如权利要求1记载的二氧化碳外用剂调制用组合物，其中该粘性组合物的增粘剂为选自由藻酸钠、藻酸丙二醇酯、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)所组成的群中的一种以上。

6. 如权利要求1记载的二氧化碳外用剂调制用组合物，其中该粒状物的增粘剂为加工淀粉、糊精、以及马铃薯淀粉，且上述粒状物的水溶性分散剂为乳糖。

7. 如权利要求1记载的二氧化碳外用剂调制用组合物，其中上述粒状物的增粘剂为糊精以及玉米淀粉，且上述粒状物的水溶性分散剂为木糖醇。

8. 如权利要求1记载的二氧化碳外用剂调制用组合物，其中上述粒状物的增粘剂为糊精以及马铃薯淀粉，且上述粒状物的水溶性分散剂为乳糖。

9. 如权利要求1记载的二氧化碳外用剂调制用组合物，其中上述粒状物的增粘剂为糊精以及马铃薯淀粉，且上述粒状物的水溶性分散剂为白糖。

10. 如权利要求1记载的二氧化碳外用剂调制用组合物，其中上述粒状物的增粘剂为加工淀粉，且上述粒状物的水溶性分散剂为乳糖。

11. 如权利要求1记载的二氧化碳外用剂调制用组合物，其中上述粒状物的增粘剂为糊精，且上述粒状物的水溶性分散剂为白糖。

12. 如权利要求1记载的二氧化碳外用剂调制用组合物，其中上述粒状物的增粘剂为马铃薯淀粉，且上述粒状物的水溶性分散剂为白糖。

13. 如权利要求1记载的二氧化碳外用剂调制用组合物，其中上述粒状物的增粘剂为黄原胶、糊精以及马铃薯淀粉，且上述粒状物的水溶性分散剂为木糖醇。

14. 如权利要求1记载的二氧化碳外用剂调制用组合物，其中上述粒状物的增粘剂为糊精以及羟丙基纤维素，且上述粒状物的水溶性分散剂为D-山梨糖醇。

15. 如权利要求1记载的二氧化碳外用剂调制用组合物，其中上述粒状物的增粘剂为糊精以及黄原胶，且上述粒状物的水溶性分散剂为D-甘露糖醇。

16. 如权利要求1记载的二氧化碳外用剂调制用组合物，其中上述粒状物的增粘剂为黄原胶、糊精以及羟丙基纤维素，且上述粒状物的水溶性分散剂为尿素。

二氧化碳外用剂调制用组合物

技术领域

本发明是关于一种用以调制具有美容效果及医疗效果的二氧化碳外用剂的组合物。

背景技术

经皮·经粘膜吸收的二氧化碳，通过促进皮肤或皮下组织、肌肉的血行，并使新陈代谢活化，而获得美容及医疗效果，这可从为获得这些效果为目的的向来在世界各地利用碳酸泉，及对此进行的各种研究中得到明确结论。例如从医疗效果而言，在应用于褥疮治疗上，已有日吉等人提出人工碳酸泉对难治性褥疮有效的报告(日吉俊纪，关于人工碳酸泉浴剂对褥疮的治疗，总合理疗17(8)：605～609，1989)。

为了能简便获得通过二氧化碳之外用带来的美容及医疗效果，已有调配二氧化碳的二氧化碳外用剂或使用时通过调制以产生二氧化碳之外用剂被提案。相对于前者的二氧化碳外用剂存在着制造技术尚未确立、有无二氧化碳的损失或损失少的保存容器价格高昂等问题，后者的在使用时方调制而产生二氧化碳之外用剂则少有上述问题因而较实用。作为可以调制这样之外用剂的组合物，有例如日本特开2000-319187号公报所公开的二氧化碳经皮·经粘膜吸收用组合物制造套件(kit)。该公报公开了二氧化碳经皮肤·粘膜的吸收对如脚气、虫咬、变应性皮炎、钱斑状湿疹、皮肤干燥症、脂漏性湿疹、荨麻疹、痒疹、主妇湿疹、寻常性青春痘、脓疱疹、毛囊炎、痈、疖子、蜂窝组织炎、脓疱症、干癣、鱼鳞癣、掌跖角化症、苔癣、靴糠疹、创伤、烫伤、干裂、溃烂、冻疮等的皮肤粘膜疾患，或由于皮肤粘膜障碍所引起的痒症、褥疮、创伤、烫伤、口角炎、口腔炎、皮肤溃疡、干裂、溃烂、冻疮、壤疸等的皮肤粘膜损伤，移植皮肤片、皮膜

等的生着不全；齿肉炎、齿槽浓漏、义齿性溃疡、黑色化齿肉、口腔炎等的齿科疾患；由于闭塞性血栓血管炎、闭塞性动脉硬化症、糖尿病性末梢循环障碍、下肢静脉曲张等的末梢循环障碍所引起的皮肤溃疡或冷感、麻痹感；慢性关节炎、颈肩腕症候群、筋肉痛、关节痛、腰痛症等筋骨格系疾患；神经痛、多发性神经炎、司蒙(SMON)病等的神经系疾患；干癣、鸡眼、茧、鱼鳞癣、掌跖角化症、苔癣、靴糠癣等角化异常症；寻常性青春痘、脓痂疹、毛囊炎、疖、疔子、蜂窝组织炎、脓皮疮、化脓性湿疹等的化脓性皮肤疾患；除毛后的再生毛抑制(无用多余毛处理)；雀斑、皮肤粗糙、皮肤黯淡、皮肤弹性及色泽的衰减、毛发色泽衰退等的皮肤或毛发等美容上问题及对局部的丰满有效。

上述套件是由含有水、增粘剂及碳酸盐的碱性组合物与含酸的二氧化碳发生补助剂组成，或是含有水、增粘剂及酸的酸性组合物与含有碳酸盐的二氧化碳发生补助剂组成的构成，使用时，将各组合物与相应的二氧化碳发生补助剂混合以产生二氧化碳，而调制二氧化碳外用剂。为了能容易且确实使酸与碳酸盐的各制剂混合，进而产生二氧化碳，酸性组合物或碱性组合物的粘度不宜太高。因此，导致使用该套件调制成的二氧化碳外用剂的粘度不足，当涂敷于垂面或竖直面时，该外用剂即垂滴下来，不仅造成涂敷面部分的二氧化碳的供给不完全或不可能，而且存在污染衣服等缺点。还有，对于横倒面的涂敷，该外用剂将会因其自重，导致无法确保二氧化碳外用剂的必要涂敷厚度，供给的二氧化碳量变得不足，有无法得到所期的充分的美容或医疗效果等缺点存在。为确保二氧化碳外用剂必要的粘度，如提高酸性组合物或碱性组合物的粘度时，将有使相应的二氧化碳发生补助剂与其混合及溶解困难的缺点。即使勉强混合，因二氧化碳发生补助剂的溶解不充分，致使二氧化碳的产生不充分，或者，即使发生，因二氧化碳发生补助剂的混合与溶解的时间甚长，发生过程中二氧化碳气容易挥发到大气中，存在无法调制含有充分浓度的二氧化碳的二氧化碳外用剂的问题。

因此，上述二氧化碳经皮·经粘膜吸收用组合物制造套件，不得不使用比较低粘度的酸性组合物或碱性组合物。因此，由该套件调制而成的二氧化碳外用剂，一涂抹在粘膜上便容易垂滴下来或无法确保必要的厚度，非常不好用。还有，二氧化碳不能充分供给皮肤粘膜，欲获得所期的疗效，就必须频繁地涂敷该二氧化碳外用剂。例如，该二氧化碳外用剂用于瘦颜美容时，每日使用还需二周至二个月的时间。

一般而言，增粘剂在与水接触时的膨胀速度或溶解于水的速度慢，因此，如果直接与水混合时，固形物的相同增粘剂之间彼此凝结而容易形成内部不含水的固形物，其外侧是由溶触或膨胀的粘性物密封的凝结块，易变成所谓的“块”或“团”。这种结块或结团的内部因外层的粘性物而水不易渗透进去，在调制粘性组合物时，至得到所需粘度的时间相当久。此外，增粘剂的分散溶解，或促进膨胀的制剂处方也为人所知，但在二氧化碳外用剂调制用组合物中，能在短时间内容易地调制成高粘度的二氧化碳外用剂的组合物，尚未为人所知。

本发明的目的，在于提供一种二氧化碳外用剂调制用组合物，能在短时间内容易地调制、且不会污染衣服等，并可获得更佳的美容及医疗效果的并可在短时间调制成二氧化碳外用剂。

发明内容

本发明的二氧化碳外用剂调制用组合物，含有粒状物和粘性组合物，其中粒状物是以水溶性酸、增粘剂、水溶性分散剂为必需成分，而其中的增粘剂是与水溶性酸及水溶性分散剂相混合的粒状物，其中粘性组合物是以碳酸盐、水、增粘剂为必需成分，而使用时与上述粒状物混合的粘性组合物，上述粒状物的增粘剂是从加工淀粉、糊精、马铃薯淀粉、玉米淀粉、黄原胶、羟丙基纤维素的群中选出的的一种以上，且上述粒状物的水溶性分散剂是选自由乳糖、木糖醇、白糖、D-山梨糖醇、D-甘露糖醇、尿素所组成的群中选出的的一种以上。

本发明中所述的水溶性分散剂是指本身容易溶解于水，而与粒子状的增粘剂混合时，能使该粒子稳定地分散在该分散剂中，使各粒子彼此间互相隔开的所有适用的物质。还有，水溶性酸也具有水溶性分散剂的机能。还有，本发明所述粒状物是指将原料混合后加工成颗粒、细粒、微胶囊等的粒状的固形制剂。再者，本发明所称二氧化碳

外用剂是指以涂抹于皮肤粘膜而使二氧化碳经皮经粘膜吸收为目的，在其组合物中含有二氧化碳成分之外用剂。

本发明的二氧化碳外用剂调制用组合物，其中的粘性组合物具有使上述粒状物容易混合、崩解的程度的粘度。增粘剂也为粒子状，该增粘剂与水溶性酸及水溶性分散剂混合的粒状物，增粘剂的粒子彼此间水溶性酸及水溶性分散剂互相隔开。还有，该增粘剂因是粒子状，其表面积大，与粘性组合物混合时，所以通过该粘性组合物的水分在短时间内即可溶解或膨胀。这时，因增粘剂各粒子彼此被隔开，增粘剂各粒子在凝聚之前已溶解或膨胀，不必担心发生结块或结团的危险。还有，上述粘性组合物的初期粘度即使不太高，也可在短时间内得到具有充分粘度的二氧化碳外用剂。结果是可在短时间内容易调制因通过水溶性酸与碳酸盐反应而产生的二氧化碳不容易挥发到大气中的二氧化碳外用剂。此外，将该二氧化碳外用剂涂抹于皮肤粘膜上时，具有适度的粘着力，不但能粘着于皮肤粘膜，且在纵垂方向的部分不致垂滴下来，而在横平方向的部分也甚少会因自重致使外用剂厚度减薄，因此不会污染衣服等，且可将二氧化碳充分供给涂抹部位，二氧化碳的美容及医疗效果较现有技术有效，并可在更短时间内获得美容及医疗效果。

在一较佳方式中，上述二氧化碳外用剂调制用组合物，相对于粒状物全部而言，含有2~50重量%的水溶性酸、10~40重量%的增粘剂、30~85重量%的水溶性分散剂，而相对于粘性组合物全部而言，含有0.1~10重量%的碳酸盐、70~97.5重量%的水及0.5~20重量%的增粘剂，其中粒状物与粘性组合物的重量比为1:10~40。

在此方式中，可调制成一种二氧化碳外用剂，其粒状物在短时间内即分散、崩解于粘性组合物中，粒状物中的增粘剂迅速溶解或膨胀而使粘性组合物的粘度短时间内增加，同时，水溶性酸与碳酸盐以适当速度反应，在粘性组合物与粒状物的混合物中不断且均匀普遍地产生必要的充足量的二氧化碳，不发散到大气中，涂敷于皮肤粘膜时能使该二氧化碳经皮肤经粘膜有效地被吸收。依该方式制成的二氧化碳

外用剂，由于具有足够的粘性，当涂敷于纵垂部位时无滴垂的担心。而且，因具有适当的柔软性及延展性而能追随涂敷的皮肤部位的伸缩。因此，可保持涂敷的状态下动作可能。还有，涂敷于横平部位时也不会产生因自重而陷下变薄或涂敷面积扩大，仅对所期望的涂敷部位投与必要的充足量的二氧化碳，因此能在短时间内获得较强的美容及医疗的效果。

在另一优选方式中，上述二氧化碳外用剂调制用组合物粘性组合物含有多元醇的1~15重量%。由本发明的二氧化碳外用剂调制用组合物所制成的二氧化碳外用剂虽可直接使用而具相当好的使用性，但通过该粘性组合物含有多元醇时，调制成的二氧化碳外用剂对皮肤粘膜的粘附性及延展性更佳，可进一步确实获得效果，使用性也更好。

上述二氧化碳外用剂调制用组合物，其水溶性酸最好是选自柠檬酸、苹果酸、酒石酸、磷酸二氢化钠的群中的一种以上。上述酸类均是作为食品添加剂被普遍使用，具有较佳的化学稳定性，易溶于水，且与碳酸盐反应高效率地产生二氧化碳。

上述二氧化碳外用剂调制用组合物，水溶性酸如采用苹果酸则更佳。柠檬酸或磷酸二氢化钠因具吸湿性而容易粘结成块，对粒状物的制造效率及保存中的潮湿对策尚存在问题；另一方面，因为酒石酸在低温时较不容易溶于水，调制二氧化碳外用剂时也有若干问题存在，但苹果酸特别DL-苹果酸不仅极容易溶解于水，都无吸湿性，因此，具有粒状物的制造效率高，保存(储存)性佳，容易溶解于粘性组合物中，从而容易调制二氧化碳外用剂。

上述二氧化碳外用剂调制用组合物中，粒状物的增粘剂宜选自由加工淀粉、糊精、黄胶原、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮所构成的群中的一种以上。在这情况下，上述增粘剂溶解于水的速率较快，使用感也较佳。

上述二氧化碳外用剂调制用组合物中，水性组合物的增粘剂优选自藻酸钠、藻酸丙二醇酯、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)所构成的群中的一种以上。按藻朊酸钠具有强的蛋白结合性，而早已使用于医疗用途

中的粘膜保护剂或创伤保护剂，可治疗皮肤粗糙及外伤，故也可理所当然地适用于本发明目的的美容或治疗的用途。还有，藻朊酸钠在酸性时有粘度增加的性质，通过与粒状物混合而调制的二氧化碳外用剂呈现酸性时，由于粒状物对增粘剂添加效果有相加或相乘的作用效果而增加粘度，因此，不仅粒状物容易混合溶解于粘性组合物中，而且所得的二氧化碳外用剂具有足够粘度。还有，藻朊酸丙二醇酯因对于氢离子指数的变化所导致粘度的变化少，使用于粘性组合物时的粘度不但容易调节，而且延展性也佳，具有易于涂敷及优异的使用感。还有，羧甲基纤维素钠因使少量即可得到较强的粘度，且可促进二氧化碳外用剂密着于皮肤粘膜、不仅能使二氧化碳经皮肤经粘膜吸收更确实，且容易形成皮膜，该皮膜可抑制该外用剂与空气接触部分的二氧化碳的挥散，可提高二氧化碳的经皮肤经粘膜吸收的利用率。通过这增粘剂单独效果，使用本发明二氧化碳外用剂调整用组合物所调制的二氧化碳外用剂，可在短时间内显示较强的美容以及医疗效果，但通过这些增粘剂组合的复合效果，可短时间内获得更强的美容及医疗效果。

二氧化碳外用剂调制用组合物，其中优选该粒状物的增粘剂为加工淀粉、糊精、以及马铃薯淀粉，且上述粒状物的水溶性分散剂为乳糖。

二氧化碳外用剂调制用组合物，其中优选上述粒状物的增粘剂为糊精以及玉米淀粉，且上述粒状物的水溶性分散剂为木糖醇。

二氧化碳外用剂调制用组合物，其中优选上述粒状物的增粘剂为糊精以及马铃薯淀粉，且上述粒状物的水溶性分散剂为乳糖。

二氧化碳外用剂调制用组合物，其中优选上述粒状物的增粘剂为糊精以及马铃薯淀粉，且上述粒状物的水溶性分散剂为白糖。

二氧化碳外用剂调制用组合物，其中优选上述粒状物的增粘剂为加工淀粉，且上述粒状物的水溶性分散剂为乳糖。

二氧化碳外用剂调制用组合物，其中优选上述粒状物的增粘剂为糊精，且上述粒状物的水溶性分散剂为白糖。

二氧化碳外用剂调制用组合物，其中优选上述粒状物的增粘剂为马铃薯淀粉，且上述粒状物的水溶性分散剂为白糖。

二氧化碳外用剂调制用组合物，其中优选上述粒状物的增粘剂为黄原胶、糊精以及马铃薯淀粉，且上述粒状物的水溶性分散剂为木糖醇。

二氧化碳外用剂调制用组合物，其中优选上述粒状物的增粘剂为糊精以及羟丙基纤维素，且上述粒状物的水溶性分散剂为D-山梨糖醇。

二氧化碳外用剂调制用组合物，其中优选上述粒状物的增粘剂为糊精以及黄原胶，且上述粒状物的水溶性分散剂为D-甘露糖醇。

二氧化碳外用剂调制用组合物，其中优选上述粒状物的增粘剂为黄原胶、糊精以及羟丙基纤维素，且上述粒状物的水溶性分散剂为尿素。

具体实施方案

下面就实施本发明的最佳形态进行详述：

本发明的二氧化碳外用剂调制用组合物是由粒状物及粘性组合物所构成，上述粒状物以水溶性酸、增粘剂及水溶性分散物为必需成分，其中增粘剂与水溶性酸及水溶性分散剂充分混合。还有，上述粘性组合物是以碳酸盐、水、增粘剂为必需成分，使用时，与上述粒状物相混合。

上述粘性组合物为具有：当将1克的粘性组合物涂布于表面平滑且长度21cm以上的玻璃板面一端并呈直径1cm的圆盘状后，将玻璃板以该粘性组合物涂布端在上相对于水平面呈60度倾角斜立时，5秒钟后的移动距离在20cm以内的粘度的粘性组合物，包含凝胶、糊、冻、霜、软膏等状。但是，将玻璃板垂直立起时，10分钟后移动距离在1cm以下的排除在外。

上述二氧化碳外用剂调制用组合物，粒状物相对于水溶性酸及水溶性分散剂的粒状物全部以32~90重量%配合，以水溶性物质的构成比较高。还有，粘性组合物水分含量为70~97.5重量%，比较高。因此，将粒状物与粘性组合物混合时，水溶性物质迅速溶解，粒状物容易崩解。

为使粒状物中的增粘剂与水分接触后能迅速溶解或膨润，增粘剂与水的接触积愈大愈佳，在增粘剂的重量相同的情况下，若其粒子愈细，增粘剂的表面积总和愈大，因此，使用于粒状物中的增粘剂以使用粒子状为佳，且粒子直径愈小愈佳。在粒状物中的增粘剂的粒子因分散在水溶性酸与水溶性分散剂的水溶性物质中，通过该水溶性物质，增粘剂的粒子相互被隔开，与水接触时，所有增粘性的粒子迅速溶解或膨润而变成粘性物。因此，粘性组合物的初期粘度即使不太高，也不致形成结块或结团，在短时间内即可调制成具有充分粘度的二氧化碳外用剂。

为了使增粘剂迅速溶解或膨润，以及使水溶性酸与碳酸盐的反应不致偏行，优选使粒状物中的增粘剂、水溶性酸及水溶性分散剂的混合尽可能均匀。水溶性酸及水溶性分散剂也以使用粒状为佳，且以粒径愈小愈好。

在上述二氧化碳外用剂调制用组合物中，粒状物的形状并无特别限制，包含颗粒、细粒、粉末等。粒状物也可以含微胶囊，但从制造成本来考虑，通常采用颗粒或细粒或粉末较有利。粒状物只要是其增粘剂使用尽量细小的粒子且能与水溶性酸及水溶性分散剂尽可能均匀混合的，并无特别的限制。例如水溶性酸及水溶性分散剂、增粘剂皆

为粉末，经均匀混合而成的粉末状也可以。还有，在上述粉末中添加适量的溶剂或结合剂等而形成颗粒或细粒状也可以，在这情形下，不仅易于管理使用，颗粒或细粒的崩解多少需要一点时间，因此，在与粘性组合物混合时，缓缓进行二氧化碳的产生反应，颗粒或细粒便能遍布在粘性组合物中，所生成的二氧化碳也遍含于二氧化碳外用剂中，不必担心挥发到大气中，所以优选。还有，依增粘剂的种类，有时可将其作为结合剂使用。

另外，在上述二氧化碳外用剂调制用组合物中，粒状物如形成微粉末而与粘性组合物混合时，在两者充分混合之前即会产生二氧化碳而散逸到大气中。还有，因增粘剂的粒子间相互距离太近，容易在增粘剂溶解或膨润之前凝结成“块”或“团”状，导致调制成的二氧化碳外用剂的粘度不太增加，二氧化碳含有量少，且二氧化碳无法均匀遍布并被含有，因此，不优选。如果粒状物为片剂或胶囊状等体积较大的固形制剂时，粒子物溶解所需时间较长，不仅要达到适合使用的粘度所需时间长，所产生的二氧化碳也不易均匀遍布二氧化碳外用剂中，同样不优选。

粒状物的表面形状并无特别限制，但从溶解速度的观点而言，以表面有大的凹凸形状为佳，具有吸水效率高的多孔性则更佳。这些粒状物，可根据配合成分的性质等适当选用流动层造粒法、搅拌造粒法、干式粉碎造粒法、湿式粉碎造粒法、挤压造粒法等公知的粒状物造粒法来制造。

在上述二氧化碳外用剂调制用组合物中，粒状物的水溶性酸可使用由有机酸或无机酸所构成群中选出的一种以上。酸的配合量相对于粒状物全体以2~50重量%为佳，10~35重量%更佳，而以15~25重量%最佳。酸的配合量在2重量%以下时，二氧化碳的产生速度缓慢、产生量较少，不能充分得到二氧化碳的美容或医疗效果。又若在50重量%以上时，二氧化碳的产生量会过多，致使外用剂所含气泡量太多，无法调制具有充分粘度之外用剂。

上述二氧化碳外用剂调制用组合物中，作为粒状物的水溶性酸的

有机酸可选自下列酸的一种以上，例如：草酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、己二酸、庚二酸、反丁烯二酸、顺丁烯二酸、酞酸、异酞酸、邻苯二甲酸等的二碳酸；麸胺酸、天冬胺酸等的酸性氨基酸；乙醇酸、苹果酸、酒石酸、衣酒石酸、柠檬酸、异柠檬酸、乳酸、羟丙烯酸、 α -羟丁酸、甘油酸、丙醇二酸、柳酸、五倍子酸、颠茄酸、维生素丙、葡萄糖酸等的含氧酸。

作为无机酸是选自例如：磷酸、磷酸二氢钾、磷酸二氢钠、亚硫酸钠、亚硫酸钾、焦亚硫酸钠、焦亚硫酸钾、酸性六偏磷酸钠、酸性六磷酸钾、酸性焦磷酸钠、酸性焦磷酸钾、胺磺酸中的一种以上。在这些酸中，以使用麸胺酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、异柠檬酸、柳酸、磷酸二氢钠、酸性六偏磷酸钠、酸性焦磷酸钠、胺磺酸为佳，而从效果及使用性方面考虑，以苹果酸、酒石酸、柠檬酸、磷酸二氢钠为较佳；又以苹果酸无吸湿性等而容易使用的原因，从制造方面最优选。

在上述二氧化碳外用剂调制用组合物中，增粘剂可选自由天然高分子、半合成高分子、合成高分子、无机物等构成的群中的一种以上。

作为上述天然高分子可举例如：阿拉伯树胶、鹿角药膏、聚牛乳糖、洋菜、古亚胶、黄著胶、果胶、聚甘露糖、昆斯果胶、豆淀粉、米淀粉、小麦淀粉、玉米淀粉、马铃薯淀粉等植物是高分子；卡多兰、黄原胶、琥珀葡萄糖酸、聚葡萄糖、玻璃醛酸、普路兰等的微生物是高分子；白蛋白、酪蛋白、胶蛋白、明胶、丝心蛋白等蛋白是高分子，并使用这些高分子的一种以上。

作为半合成高分子有例如：乙基纤维素、加工淀粉、羧甲基纤维素及其盐类，羧甲基乙基纤维素及其盐类、羧甲基淀粉及其盐类、结晶纤维素、醋酸纤维素、醋酸纤维素、乙羟基纤维素、丙羟基纤维素、丙羟基淀粉、丙羟基甲基纤维素、丙羟基甲基纤维素邻苯二甲酯、粉末纤维素、甲基纤维素、甲基丙羟基纤维素等的纤维系高分子； α 化淀粉、部分 α 化淀粉、羧甲基淀粉、糊精、甲基淀粉等的淀粉系

高分子；藻酸、藻酸钠、海藻丙二醇酯等藻酸系高分子；软骨素硫酸钠、玻璃醛酸钠等的其它多醣类系高分子等；使用时可选用这些高分子的一种以上。

作为合成高分子有例如：羧乙烯聚合物、聚丙烯酸钠、聚缩醛乙烯二乙胺基乙酸酯、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯酮、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚合物、甲基丙烯酸-甲丙烯酸乙酯共聚合物、甲基丙烯酸乙酯·甲基丙烯酸氯化三甲基胺乙酯共聚合物、甲基丙烯酸二甲基胺乙酯·甲基丙烯酸甲酯共聚合物等，可使用其中一种以上。

作为无机物，可选自例如：含水二氧化硅，轻质无水硅酸、胶态氧化铝、皂土、Laponite等中的一种以上来使用。

上述二氧化碳外用剂调制用组合物中，作为粒状物的增黏剂，有加工淀粉、 α 化淀粉、羧甲基淀粉、糊精、黄原胶、丙羟基纤维素、聚乙烯吡咯酮，从溶解性及膨润速度而言，使用这些增粘剂较佳，但是，从使用性而言，以使用加工淀粉、糊精、黄原胶、丙羟基纤维素、聚乙烯吡咯酮为佳。

增粘剂的配合量，在粒状物中以使用相对于粒状物全部而言，10~40重量%为佳，较佳为15~35重量%，但最佳为20~30重量%。粒状物的增粘剂的配合量如在10重量%以下时，粒状物与粘性组合物混合时所生成之外用剂的粘度不够；如果粒状物的增粘剂的配合量在40重量%以上时，粒状物与粘性组合物混合时，粒状物的崩解与分散、溶解较慢，调制外用剂所需时间颇长。

还有，上述二氧化碳外用剂调制用组合物中，作为粒状物的水溶性分散剂，只要是容易溶解于水并具有化学稳定性，且可以粒子状来使用的，并无特别限制。一般可选自例如： α 化淀粉、 α -环糊精等的淀粉衍生物，白糖、葡萄糖、果糖、蔗糖、乳糖、木糖醇、D-山梨糖醇、D-甘露糖醇等的糖类，普路兰、黄原胶等的多醣类，丙羟基纤维素、丙羟基甲基纤维素、卡尔美罗斯钙、卡尔美罗斯钠等的纤维素衍生物及其盐类，聚乙烯吡咯酮等的合成高分子，尿素等中的一种以上。在这些物质中以糖类及尿素较佳，木糖醇、D-山梨糖醇、葡萄

糖、D-甘露糖醇、果糖、蔗糖、白糖、尿素则更佳。

水溶性酸也具有水溶性分散剂的功能。但是，即使粒状物是以水溶性酸及增粘剂为其必须成分，当不包含水溶性分散剂及其它的水溶性添加物，且增粘剂与水溶性酸混合而使粒子分散在该溶性酸液中，并使增粘剂的粒子由水溶性酸而相互隔开时，在该粒状物与粘性组合物相混合之际，增粘剂即由水分充分溶解或澎润，而使粘性组合物在粘度增加之前与酸及碳酸盐进行反应，所产生的二氧化碳挥发到大气中的同时，增粘剂便会结块或结团，而不能得到具有充分粘度的二氧化碳外用剂。

另外，水溶性分散剂之中也有可作为增粘剂使用的，以及增粘剂之中也有可作为水溶性分散剂使用的，在构成上则作为另一种物质看待。

在上述二氧化碳外用剂调制用组合物中，粘性组合物的碳酸盐只要是能与酸反应而产生二氧化碳的，并无特别的限制。例如可举：碳酸铵、碳酸氢铵、碳酸钾、碳酸氢钾、二碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、二碳酸钠、碳酸锂、碳酸氢锂、二碳酸锂、碳酸铯、碳酸氢铯、二碳酸铯、碳酸镁、碳酸氢镁、碳酸钙、碳酸氢钙、碱式碳酸镁、碳酸钡等，可选择使用其中一种以上。碳酸盐的配合量以相对于粘性组合物全部而言0.1~10重量%为宜，但以0.5~6重量%为较佳，最好为1~3重量%。如碳酸盐的配合量在0.1重量%以下时，与其反应的酸的用量无论使用多少，所产生的二氧化碳的量均少，难发挥美容或医疗效果。又，如碳酸盐的配合量在10重量%以上时，当与其反应的含有化学上等量以上的酸的粒状物混合而发生反应时，因所产生的二氧化碳过多而迅速挥发到大气中，不仅不能经皮经粘膜吸收利用，而且所调制的二氧化碳外用剂中含气泡太多，抵消粒状物所含增粘剂的增粘效果，其粘着性大为降低，难密着于皮肤粘膜。因此，不仅难以使用，而且不易获得十分的美容或医疗效果。

在上述二氧化碳外用剂调制用组合物中，作为粘性组合物中的水只要是通常可使用于制造一般化妆品或医药品等的水，就无特别的限

制，蒸馏水、滤膜过滤水、离子交换水等均可适当使用。水的配合量相对于粘性组合物全部而言，以70~97.5重量%为宜，以75~95重量%较佳，最好是80~92.5重量%。水的配合量如果在70重量%以下时，粘性组合物的粘性太高而使流动性及柔软性不足，使粒状物的混合变成困难，于是粒状物无法遍布分散于粘性组合物中的同时，因水分少导致粒状物中的增粘剂的溶解或澎润不足，粘度增加少，而无法获得充分的美容或医疗效果。水的配合量如果在97.5重量%以上时，当粒状物与粘性组合物混合时，水溶性酸的溶解太快而使二氧化碳急剧产生并挥散到大气中，调制成的二氧化碳外用剂中的二氧化碳含量变少，同时粘性组合物的粘度增加也少，当将所得的二氧化碳外用剂涂抹于皮肤粘膜时，因会垂滴下来，不仅使用性不佳，也无法获得充分的美容或医疗效果。

上述二氧化碳外用剂调制用组合物中，作为粘性组合物的增粘剂，可使用例如：藻酸系高分子、纤维素系高分子、合成高分子为佳，从使用性高方面考虑，以藻酸钠、藻酸丙二醇酯、羧甲基纤维素及其盐类、羧甲基淀粉及其盐类、羧乙烯聚合物、聚乙烯吡咯酮为佳，从使用感等方面考虑，以藻酸钠、藻酸丙二醇酯、羧甲基纤维素钠为更佳。

增粘剂的配合量相对于粘性组合物而言，以0.5~25重量%为宜，以1~10重量%为较佳，最好是2~5重量%。如粘性组合物的增粘剂的配合量为0.5重量%以下时，因粘度太低，即使加了粒状物也难得到足够的粘度。如粘性组合物的增粘剂的配合量为20重量%以上时，粘度过高导致与粒状物的混合困难，即使勉强混合，因粒状物的崩解不完全，不是二氧化碳的产生不充分，就是即使产生也需要很长时间，在反应途中二氧化碳大量挥散到大气中，导致不能充分经皮经粘膜吸收，难以获得美容或医疗效果。

由上述二氧化碳外用剂调制用组合物所制得的二氧化碳外用剂为弱碱性乃至弱酸性，故皮肤伤口等不会感到刺痛。该外用剂的氢离子指数从刺激性方面考虑，以pH值在4~9为佳，以pH值5~8更佳。

上述二氧化碳外用剂调制用组合物的粘性组合物，原样使用也相当良好，但是如加上多价醇时，与粘状物混合所得的二氧化碳外用剂对皮肤粘膜的粘着性及延展性会更佳，使用性更好且效果更确实。多价醇的配合量以粘性组合物的1~15重量%为佳，以3~10重量%更佳。如在1重量%以下时，无法获得上述效果，15重量%以上配合时，外用剂的粘度降低，涂抹于皮肤粘膜时有垂滴流下的担心，故不优选。

作为多价醇并无特别的限制，例如可举：乙二醇、二乙二醇、丙二醇、二丙二醇、1,3-丁二醇、聚乙二醇、新戊二醇、螺结乙二醇等的醇类，甘油、双甘油、聚甘油等的甘油类、1,3-丁二醇、1,4-丁二醇、1,6-己二醇、1,8-辛二醇、1,10-癸二醇等的二醇类，使用时可选自其中一种以上。在这些中，1,3-丁二醇、甘油因对粘着性及延伸性的改善以及对粘度的均衡性优良且具保湿性，特别优选。

上述二氧化碳外用剂调制用组合物中，除了上述必须成分之外在不减损本发明效果的范围内，可使用一般化妆品或外用剂常用的原料，例如：香料、色素、表面活性剂、油分、保湿剂、酒精类、防腐剂、抗氧化剂、金属离子封锁剂、着色防止剂、紫外线吸收·散乱剂、维生素类、氨基酸类、熊果甘、麴酸、营养剂、抗炎症剂、血管扩张剂、荷尔蒙剂、收敛剂、抗过敏性剂、杀菌剂、皮脂抑制剂、角质·剥离溶解剂、抗脂漏剂、止痒剂等药剂均可配合使用。如此可使二氧化碳外用剂适于作为化妆品或外用医药使用。

本发明的二氧化碳外用剂调制用组合物，可将粒状物与粘性组合物在隔离互不接触的状态下保存，最好是将两者以密闭状态保存。作为保存容器，不限于其材质、形状或构造均可使用。例如，其材质可用塑料、玻璃、铝、纸、各种聚合物或这些材料的复合材质；还有，其形状或构造可为杯、管、袋、瓶、筒、注射筒等，根据需要而任意选用，并无特别限定。其中，特别是粒状物如采用内层为聚对苯二甲二乙酯叠层的铝管或铝箔包、粘性组合物则采用内层为聚对苯二甲二乙酯叠层的铝管或铝箔包，或者由内层为聚对苯二甲二乙酯叠层的铝片形成后将盖子热熔密封的聚对二甲二乙酯制杯子时，从密封性或内

容物的保存稳定性，制造成本而言均甚佳。

上述二氧化碳外用剂调制用组合物中，粒状物与粘性组合物的混合可在玻璃或塑料等的适当容器中进行，或者，在手掌或皮肤粘膜上直接调合也可。粒状物与粘性组合物的混合，用手指等调合，或使用奶油刀或刮刀等工具来调合均可。将粒状物与粘性组合物调合至粒状物完全溶解于粘性组合物中，或粒状物呈一半溶解的状态均可。后者的情形时，即使直接涂抹于皮肤粘膜，因粒状物会急速溶解，故只要不是要求涂布时间在极短完成，其效果与完全溶解后再涂抹的情形同样。

上述二氧化碳外用剂调制用组合物，相对于粒状物1重量份而言，使用粘性组合物10~40重量份为佳，较佳为15~35重量份，最好是20~30重量份。如相对于粒状物1重量份使用粘性组合物10重量份以下时，当将两者混合以制成二氧化碳外用剂时，二氧化碳的产生过于激烈，产生量过多而容易挥散到大气中，同时所得到的二氧化碳外用剂含气泡太多，导致粘性降低，损及对皮肤粘膜的粘着性，不易充分发挥美容或医疗效果。如相对于粒状物1重量份使用粘性组合物40重量份以上时，粒状物欲达成普遍均匀分散于粘性组合物中所费时间相当长，在此间所产生的二氧化碳容易发散到大气中，还有，因二氧化碳的产生量较少，故美容及医疗效果减弱。

由上述二氧化碳外用剂调制用组合物所制得的二氧化碳外用剂的涂敷厚度以0.2~10mm为佳，较佳为0.5~5mm，更佳为1~3mm。涂敷厚度如在0.2mm以下时，美容或医疗效果不佳，如为10mm以上时，则不仅不好涂敷且不会获得更好的效果。

二氧化碳外用剂的涂布时间，若为美容的目的，以5分钟至3小时为佳，较佳为10分钟至2小时，更佳为15分钟至1小时。涂布时间如短于5分钟时，美容效果较差；如长于3小时时也无法获得更佳的效果，且皮肤会泡胀。为医疗的目的的涂敷时间虽然也是以美容目的的时间为标准，但是，如使用于褥疮等较深的伤口时，则涂敷24小时以上也有效。

由以上构成的二氧化碳外用剂调制用组合物，不仅二氧化碳外用剂的调制容易，所调制的二氧化碳外用剂中含有多量的二氧化碳遍布于该剂中，并具有充分的粘度与粘着性，接触大气的部分形成一层被覆膜以抑止二氧化碳挥散，且涂抹于皮肤粘膜时不会有滴落流动导致涂抹厚度减薄的情形。因此，与公知的二氧化碳外用剂比较，本发明更具有对脚气、虫咬、变应性皮肤炎、钱斑状湿疹、皮肤干燥症、脂漏性湿疹、荨麻疹、痒疹、主妇湿疹、寻常性青春痘、脓疱疹、毛疱炎、痈、疖子、蜂窝组织炎、脓疱症、干癣、鱼鳞癣、掌跖角化症、苔癣、糠疹、创伤、烫伤、干裂、溃烂、冻疮等的皮肤粘膜疾患，或由于皮肤粘膜障碍所引起的痒症、褥疮、创伤、烫伤、口角炎、口腔炎、皮肤溃疡、干裂症、溃烂、冻疮、皲裂等的皮肤粘膜损伤，移植皮肤片、皮膜等的生着不全；齿肉炎、齿槽浓漏、义齿性溃疡、黑色化齿肉、口腔炎等的齿科疾患；由于闭塞性血栓血管炎、闭塞性动脉硬化症、糖尿病性末梢循环障碍、下肢静脉瘤等的末梢循环障碍所引起的皮肤溃疡或冷感、麻痹感；慢性关节炎、颈肩腕症候群、筋肉痛、关节痛、腰痛症等筋肉骨格系疾患；神经痛、多发性神经炎、司蒙(SMON)病等的神经系疾患；干癣、鸡眼、茧、鱼鳞癣、掌跖角化症、苔癣、秕糠癣等的角化异常症；寻常性青春痘、脓疱疹、毛疱炎、痈、疖子、蜂窝组织炎、脓皮疱、化脓性湿疹等的化脓性皮肤疾患；除毛后的再生毛抑制(无用多余毛处理)；雀斑、皮肤粗糙、皮肤黯淡、皮肤弹性及色泽的衰减、毛发色泽衰退等的皮肤毛发等美容上问题及对局部的丰满等效果更明显，且效果的呈现更早。

实施例

以下列举实施例就本发明的二氧化碳外用剂调制用组合物进行具体说明，本发明并不局限于这些实施例。

[实施例一]

粒状物的制造：

使用乳糖50重量份作为水溶性分散剂，柠檬酸30重量份作为水溶性酸，加工淀粉7重量份、糊精3重量份及马铃薯淀粉10重量份作为增

粘剂，利用水作为溶剂的湿式挤压造粒法制成长约4mm，直径约1mm的多孔性柱状颗粒。该粒状物的收率约为60%。

粘性组合物的制造：

在精制水91.5重量份中溶解以作为碳酸盐的碳酸氢钠4.0重量份，一边慢慢加热至60℃，一边缓缓加入作为增粘剂的藻酸钠1.5重量份及羧甲基纤维素钠3.0重量份；并加以搅拌使的溶解，溶解之后静置一夜，使冷却至室温后，制成粘性组合物。

将上述粒状物与粘性组合物调合以制成二氧化碳外用制调制用组合物。

[实施例二]

粒状物的制造：

使用木糖醇65重量份作为水溶性分散剂，磷酸二氢化钠15重量份作为水溶性酸，糊精10重量份及玉米淀粉10重量份作为增粘剂，利用水作为溶剂的湿式挤压造粒法制成长约4mm，直径约1mm的多孔性柱状颗粒。该粒状物的收率约为65%。

粘性组合物的制造：

在精制水92.5重量份中溶解以作为碳酸盐的碳酸氢钠1.5重量份，作为防腐剂的对羟基苯甲酸甲酯0.1重量份；苯氧基乙醇1.0重量份、其它原料的黄檗精0.1重量份、甘菊精0.1重量份、柴檀精0.1重量份、紫苏精0.1重量份，并使的均匀分散之后，一边慢慢加热至60℃，一边缓缓加入作为增粘剂的藻酸钠2.5重量份、羧甲基纤维素钠2.0重量份，并加以搅拌使的溶解，溶解后静置一夜，使冷却至室温之后，制成粘性组合物。

将上述粒状物与粘性组合物调合制成二氧化碳外用剂调制用组合物。

[实施例三]

粒状物的制造：

使用乳糖60重量份作为水溶性分散剂，柠檬酸20重量份作为水溶

性酸，糊精10重量份、马铃薯淀粉10重量份作为增粘剂，水作为溶剂，经调合后，通过湿式挤压造粒法制成长约4mm，直径约1mm的多孔性柱状颗粒。该粒状物的收率约为65%。

粘性组合物的制造

在精制水88.5重量份中溶解以作为碳酸盐的碳酸氢钠3.0重量份，并另加作为其它添加剂的苍柏精、人参精、紫苏精、紫根精、迷迭香精各0.1重量份，作为防腐剂的1,2-戊二醇3.0重量份，慢慢加热至60℃，一边缓缓加入作为增粘剂的藻酸钠3.0重量份、羧甲基纤维素钠2.0重量份，一边搅拌使的溶解，溶解后放置一夜，待冷却至室温后，制成粘性组合物。

将上述粒状物0.7克充填密封于内层为聚对苯二甲酸乙酯叠层的铝箔袋中，并将粒状物与粘性组合物调合而制成二氧化碳外用剂调制用组合物。

[实施例四]

粒状物的制造:

使用乳糖50重量份作为水溶性分散剂，苹果酸30重量份作为水溶性酸，加工淀粉7重量份、糊精3重量份、马铃薯淀粉10重量份作为增粘剂，利用水作为溶剂的湿式挤压造粒法制成长约4mm，直径约1mm的多孔性柱状颗粒。该粒状物的收率约为95%。

粘性组合物的制造:

在精制水91.5重量份中溶解以作为碳酸盐的碳酸氢钠4.0重量份，慢慢加热至40℃，一边缓缓加入作为增粘剂的藻酸钠1.5重量份、羧甲基纤维素钠3.0重量份，一边搅拌使的溶解，溶解后静置一夜，待冷却至室温后，制成粘性组合物。

将上述粒状物与粘性组合物调合以制成二氧化碳外用剂调制用组合物。

[实施例五]

粒状物的制造:

使用乳糖50重量份作为水溶性分散剂，酒石酸20重量份作为水溶

性酸，加工淀粉10重量份、糊精10重量份、马铃薯淀粉10重量份作为增粘剂，利用水作为溶剂的湿式挤压造粒法制成长约4mm，直径约1mm的多孔性柱状颗粒。该粒状物的收率约为95%。

粘性组合物的制造

在精制水88.5重量份中溶解以作为碳酸盐的碳酸氢钠3.0重量份，并另加作为其它添加剂的苍柏精、人参精、紫苏精、紫根精、迷迭香精各0.1重量份，作为防腐剂的1,2-戊二醇3.0重量份，慢慢加热至60℃，一边缓缓加入作为增粘剂的藻酸丙二醇酯3.0重量份、羧甲基纤维素钠2.0重量份，并一边搅拌使的溶解，溶解后放置一夜，待冷却至室温后，制成粘性组合物。

将上述粒状物1.5克充填密封于内层为聚对苯二甲酸乙酯叠层的铝管中，另将粘性组合物30克填充于容量50毫公升的聚对苯二甲酸乙酯的半球形杯中后，将杯口以热熔方法封闭上面有聚对苯二甲酸乙酯积层的铝箔片。将上述铝管装粒状物一支与上述半球形杯装粘性组合物一个拆封相互调合以制成二氧化碳外用剂调制用组合物。

[实施例六]

粒状物的制造:

使用乳糖73重量份作为水溶性分散剂，苹果酸7重量份作为水溶性酸，加工淀粉7重量份、糊精3重量份、马铃薯淀粉10重量份作为增粘剂，利用水作为溶剂的湿式挤压造粒法制成长约4mm，直径约1mm的多孔性柱状颗粒。该粒状物的收率约为95%。

粘性组合物的制造:

在精制水90.5重量份中溶解以作为碳酸盐的碳酸氢钠2.0重量份，作为防腐剂的苯氧基乙醇1.0重量份，作为多价醇的1,3-丁二醇2.0重量份，慢慢加热至40℃，一边缓缓加入作为增粘剂的藻酸钠1.5重量份、羧甲基纤维素钠3.0重量份，一边搅拌使的溶解，溶解后静置一夜，待冷却至室温后，制成粘性组合物。

将上述粒状物与粘性组合物调合以制成二氧化碳外用剂调制用组合物。

[实施例七]

粒状物的制造:

使用白糖50重量份作为水溶性分散剂, 苹果酸20重量份作为水溶性酸、糊精15重量份、马铃薯淀粉15重量份作为增粘剂, 利用水作为溶剂的湿式挤压造粒法制成长约4mm, 直径约1mm的多孔性柱状颗粒。该粒状物的收率约为95%。

粘性组合物的制造:

在精制水89.0重量份中溶解以作为碳酸盐的碳酸氢钠3.0重量份, 一防腐剂的1,2-戊二醇0.5重量份, 作为多价醇的1,3-丁二醇3.0重量份, 慢慢加热至40℃, 一边缓缓加入作为增粘剂的藻酸丙二醇酯1.5重量份、羧甲基纤维素钠3.0重量份, 一边搅拌使的溶解, 溶解后静置一夜, 待冷却至室温后, 制成粘性组合物。

将上述粒状物与粘性组合物调合以制成二氧化碳外用剂调制用组合物。

[实施例八]

粒状物的制造:

使用乳糖55重量份作为水溶性分散剂, 柠檬酸25重量份作为水溶性酸, 加工淀粉7重量份、糊精3重量份、马铃薯淀粉10重量份作为增粘剂, 利用水作为溶剂的湿式挤压造粒法制成长约4mm, 直径约1mm的多孔性柱状颗粒。该粒状物的收率约为65%。

粘性组合物的制造:

按照后述的[比较例2]的粘性组合物的制造法制造。

将上述粒状物与粘性组合物调合以制成二氧化碳外用剂调制用组合物。

[实施例九]

粒状物的制造:

使用乳糖60重量份作为水溶性分散剂, 苹果酸25重量份作为水溶性酸, 加工淀粉15重量份作为增粘剂, 利用水作为溶剂的湿式挤压造粒法制成长约4mm, 直径约1mm的多孔性柱状颗粒。该粒状物的收率约

为95%。

粘性组合物的制造:

按照前述[实施例六]的粘性组合物的制造法制造。

将上述粒状物与粘性组合物调合以制成二氧化碳外用剂调制用组合物。

[实施例十]

粒状物的制造:

使用白糖60重量份作为水溶性分散剂, 苹果酸30重量份作为水溶性酸, 糊精10重量份作为增粘剂, 利用水作为溶剂的湿式挤压造粒法制成长约4mm, 直径约1mm的多孔性柱状颗粒。该粒状物的收率约为95%。

粘性组合物的制造:

按照前述[实施例六]的粘性组合物的制造法制造。

将上述粒状物与粘性组合物调合以制成二氧化碳外用剂调制用组合物。

[实施例十一]

粒状物的制造:

使用白糖50重量份作为水溶性分散剂, 苹果酸30重量份作为水溶性酸, 马铃薯淀粉20重量份作为增粘剂, 将这些充分混合, 利用水作为溶剂的湿式挤压造粒法制成长约4mm, 直径约1mm的多孔性柱状颗粒。该粒状物的收率约为95%。

粘性组合物的制造:

按照前述[实施例六]的粘性组合物的制造法制造。

将上述粒状物与粘性组合物调合以制成二氧化碳外用剂调制用组合物。

[实施例十二]

粒状物的制造:

使用乳糖50重量份作为水溶性分散剂, 苹果酸30重量份作为水溶

性酸，加工淀粉7重量份、糊精3重量份、马铃薯淀粉10重量份作为增粘剂，充分混合后，利用水作为溶剂的湿式挤压造粒法制成长约4mm，直径约1mm的多孔性柱状颗粒。该粒状物的收率约为95%。

粘性组合物的制造：

在精制水91重量份中溶解以作为碳酸盐的碳酸氢钠4.0重量份，一边慢慢加热至60℃，一边缓缓加入作为增粘剂的藻酸钠5重量份，并搅拌使的溶解，溶解之后静置一夜，使冷却至室温后，制成粘性组合物。

将上述粒状物与粘性组合物调合以制成二氧化碳外用制调制用组合物。

[实施例十三]

粒状物的制造：

按照[实施例十二]的粒状物的制造方法制造。

粘性组合物的制造：

在精制水91重量份中溶解以作为碳酸盐的碳酸氢钠4.0重量份，慢慢加热至60℃，一边缓缓加入作为增粘剂的藻酸丙二醇酯5重量份，并搅拌使的溶解，溶解之后静置一夜，使冷却至室温后，制成粘性组合物。

将上述粒状物与粘性组合物调合以制成二氧化碳外用制调制用组合物。

[实施例十四]

粒状物的制造：

按照[实施例十二]的粒状物的制造方法制造。

粘性组合物的制造：

在精制水91重量份中溶解以作为碳酸盐的碳酸氢钠4.0重量份，慢慢加热至60℃，一边缓缓加入作为增粘剂的羧甲基纤维素钠5重量份，并搅拌使的溶解，溶解之后静置一夜，使冷却至室温后，制成粘性组合物。

将上述粒状物与粘性组合物调合以制成二氧化碳外用制调制用组

合物。

[实施例十五]

粒状物的制造:

使用木糖醇50重量份作为水溶性分散剂, 苹果酸30重量份作为水溶性酸, 黄原胶7重量份、糊精5重量份、马铃薯淀粉8重量份作为增粘剂, 充分混合之后, 利用水作为溶剂的湿式挤压造粒法制成长约4mm, 直径约1mm的多孔性柱状颗粒。该粒状物的收率约为70%。

粘性组合物的制造:

在精制水89.0重量份中溶解以作为碳酸盐的碳酸氢钠3.0重量份, 一防腐剂的1,2-戊二醇0.5重量份, 作为多价醇的1,3-丁二醇3.0重量份, 慢慢加热至60℃, 一边缓缓加入作为增粘剂的藻酸钠1.5重量份、羧甲基纤维素钠3.0重量份, 并搅拌使的溶解, 溶解后静置一夜, 待冷却至室温后, 制成粘性组合物。

将上述粒状物与粘性组合物调合以制成二氧化碳外用剂调制用组合物。

[实施例十六]

粒状物的制造:

使用D-山梨糖醇50重量份作为水溶性分散剂, 苹果酸20重量份作为水溶性酸, 糊精15重量份、丙羟基纤维素15重量份作为增粘剂, 充分混合之后, 利用水作为溶剂的湿式挤压造粒法制成长约4mm, 直径约1mm的多孔性柱状颗粒。该粒状物的收率约为65%。

粘性组合物的制造:

在精制水89.0重量份中溶解以作为碳酸盐的碳酸氢钠3.0重量份, 作为防腐剂的1,2-戊二醇0.5重量份, 作为多价醇的1,3-丁二醇3.0重量份, 慢慢加热至60℃, 一边缓缓加入作为增粘剂的藻酸丙二醇酯1.5重量份、羧甲基纤维钠3.0重量份作为增粘剂, 并搅拌使的溶解, 溶解后静置一夜, 待冷却至室温后, 制成粘性组合物。

将上述粒状物与粘性组合物调合以制成二氧化碳外用剂调制用组合物。

[实施例十七]

粒状物的制造:

使用D-甘露糖醇45重量份作为水溶性分散剂, 苹果酸25重量份作为水溶性酸, 糊精15重量份、黄原胶15重量份作为增粘剂, 充分混合之后, 利用水作为溶剂的湿式挤压造粒法制成长约4mm, 直径约1mm的多孔性柱状颗粒。该粒状物的收率约为90%。

粘性组合物的制造:

在精制水88.5重量份中溶解以作为碳酸盐的碳酸氢钠3.0重量份, 1,3-丁二醇3.0重量份, 作为防腐剂的1,2-戊二醇1.0重量份, 作为多价醇的1,3-丁二醇3.0重量份, 慢慢加热至60℃, 一边缓缓加入作为增粘剂的藻酸钠1.5重量份、羧甲基纤维素钠3.0重量份作为增粘剂, 并搅拌使的溶解, 溶解后静置一夜, 待冷却至室温后, 制成粘性组合物。

将上述粒状物与粘性组合物调合以制成二氧化碳外用剂调制用组合物。

[实施例十八]

粒状物的制造:

使用尿素50重量份作为水溶性分散剂, 酒石酸20重量份作为水溶性酸, 黄原胶10重量份、糊精10重量份、丙羟基纤维素10重量份作为增粘剂, 充分混合之后, 利用水作为溶剂的湿式挤压造粒法制成长约4mm, 直径约1mm的多孔性柱状颗粒。该粒状物的收率约为95%。

粘性组合物的制造:

按照[实施例七]的粘性组合物的制造方法制造。

将上述粒状物1.5克充填密封于内层为聚对苯二甲酸乙酯叠层的铝管中, 另将粘性组合物30克填充于容量50毫公升的聚对苯二甲酸乙酯的半球形杯中后, 将杯口上面用聚对苯二甲酸乙酯积层的铝箔片以热熔方法封闭。将上述铝管装粒状物一支与上述半球形杯装粘性组合物一个拆封相互调合以制成二氧化碳外用剂调制用组合物。

[比较例一]

粒状物的制造:

使用柠檬酸20重量份作为水溶性酸, 丙羟基纤维素30重量份、糊精20重量份、羧甲基淀粉钠30重量份作为增粘剂, 利用湿式挤压造粒法制成长约4mm, 直径约1mm的多孔性柱状颗粒。该粒状物的收率约为45%。

粘性组合物的制造:

在精制水91.5重量份中溶解以作为碳酸盐的碳酸氢钠4.0重量份, 慢慢加温至60℃, 一边缓缓添加以藻酸钠1.5重量份、羧甲基纤维素钠3.0重量份作为增粘剂, 一边搅拌使溶解, 溶解后放置一夜, 冷却至室温后, 制成粘性组合物。

将上述粒状物与粘性组合物调合以制成二氧化碳外用剂调制用组合物。

[比较例二]

按照日本特开2000-319187号公报的实施例109制造如下:

粒状物的制造:

使用柠檬酸25重量份、乙基纤维素25重量份、交联Carmellose钠50重量份, 利用以水为溶剂的湿式挤压造粒法制成长约4mm, 直径约1mm的多孔性柱状颗粒。

粘性组合物的制造:

在精制水89.6重量份中溶解碳酸氢钠2.4重量份, 慢慢加温至60℃, 并一边缓缓加入藻酸钠4.0重量份、乙基纤维素2.0重量份、羧甲基纤维素钠2.0重量份, 一边搅拌使溶解, 溶解后放置一夜, 冷却至室温后, 制成粘性组合物。

将上述粒状物与粘性组合物调合以制成二氧化碳外用剂调制用组合物。

[比较例三]

含水溶性酸粉末的制造:

使用柠檬酸60重量份作为水溶性酸、糊精20重量份、马铃薯淀粉20重量份作为增粘剂, 充分混合以制造粉末。该粉末状物的收率约为

100%。

粘性组合物的制造:

一精制水91.5重量份中溶解作为碳酸盐的碳酸氢钠4.0重量份,慢慢加温至60℃,并一边缓缓加入藻酸钠1.5重量份、羧甲基纤维素钠3.0重量份作为增粘剂,一边搅拌使溶解,溶解后放置一夜,冷却至室温后,制成粘性组合物。

将上述含有水溶性酸的粉末与粘性组合物调合以制成二氧化碳外用剂调制用组合物。

[评价试验]

将按照上述方法制造的二氧化碳外用剂调制用组合物根据下列方式进行评价。

评价一: 部分瘦脸、美白、美肌效果(1)

将实施例一至十八及比较例一至三共二十一种的二氧化碳外用剂调制用组合物的粒状物或含水溶性酸粉末1.4克与分别相对应的粘性组合物30克,置于直径5cm的塑料容器中,使用刮刀搅拌30次以调制二氧化碳外用剂,对其调制的容易性进行评估。

其次,将调制成的各种外用剂量10克涂敷于21~42岁的女性试验者总计21人的包含下颚的右脸颊,涂层厚度约1mm,观察垂滴状况,涂敷15分钟之后,拭去药剂观察脸颊与皮肤的状态。

结果发现,实施例一至十八的任何一个二氧化碳外用剂调制用组合物,其粒状物与粘性组合物的混合容易,粒状物能遍布分散于粘性组合物中,在溶解的同时,二氧化碳的产生充分。尤其是将由此所制得的任何一个二氧化碳外用剂涂敷于试验者的脸颊上也不会垂滴下来,在15分钟后拭去之后,所有试用本发明二氧化碳外用剂的试验者,其涂敷过该外用剂的右脸颊与未涂敷外用剂的左脸颊比较,由第三者观察看出前者脸颊略变小、口角上提且肌色呈较白并具透明感。在这些试验中,特别是由实施例四、十二、十五、十七的二氧化碳外用剂调制用组合物所调制成的二氧化碳外用剂对脸颊部的瘦脸、美白、美肌效果优异。

另一方面，比较例一的二氧化碳外用剂调制用组合物，虽然其粒状物与粘性组合物的混合容易且二氧化碳的产生也充分，但是将由此制得的二氧化碳外用剂涂敷于试验者的脸颊上时，在刚涂敷上去后就从脸颊开始滴落并污染到衣服。涂敷十五分钟后拭去该外用剂残量之后，脸肌虽有微微泛白，但无确认脸颊变小，口角上提的效果。

比较例二的二氧化碳外用剂调制用组合物，其粒状物几乎不溶于粘性组合物，二氧化碳的产生不够。将所调制成的二氧化碳外用剂涂敷于试验者的脸颊上时，在刚涂敷上去后就开始滴落，并污染到衣服。涂敷十五分钟后拭去该外用剂之后，该外用剂中尚有粒状物未溶解残留下来，试验者虽涂敷过脸颊显得有些变白，但与未涂敷的脸颊比较，没有脸颊变小，口角上提，肌肤呈透明感的效果呈现。

比较例三的二氧化碳外用剂调制用组合物，当将粒状物加入粘性组合物中，在搅拌之际，在粘性组合物表面附近便已开始产生二氧化碳，在粒状物尚未充分与粘性组合物混合之前，二氧化碳的产生即告结束。还有，粘性组合物中会形成许多结团或结块，粒状物未完全溶解。将调制成的二氧化碳外用剂涂敷于试验者的脸颊时，仍有结团或结块，在该外用剂涂敷上去之后就滴落而污染衣服。涂敷十五分钟后拭去该外用剂之后，虽然脸颊多少有些泛白，但并没有被认为有脸颊变小，口角上提的效果。

评价二：部分瘦脸、美白、美肌效果(2)

将实施例八及比较例二的二氧化碳外用剂调制用组合物的粒状物1.4克与分别相对应的粒状物的粘性组合物30克，置于直径5cm的塑料容器中，使用刮刀搅拌30次以调制二氧化碳外用剂。将由实施例八的组合物调制成的二氧化碳外用剂10克涂敷于41岁的女性试验者的右脸颊，另将由比较例二的组合物调制成的二氧化碳外用剂10克涂敷于同一试验人的左脸颊，涂层厚度各约1.5mm，观察垂滴状况，涂敷十五分钟之后，拭去外用剂再观察脸颊与脸肌的状态。

结果发现，由实施例八的二氧化碳外用剂调制用组合物调制成的二氧化碳外用剂，涂敷于试验者的脸颊上也不会垂滴下来，在十五分

钟后拭去之后，由第三者观察，比较其涂敷过该外用剂的右脸颊与左脸颊，可看出脸颊变小、口角上提且肌色呈较白并具透明感。

另一方面，由比较例二的二氧化碳外用剂调制用组合物调制二氧化碳外用剂，涂敷于试验者的脸颊上时，在刚涂敷上去后就从脸颊开始滴落并污染到衣服。

评价三：创伤的治疗(1)

将由实施例三的二氧化碳外用剂调制用组合物的粒状物0.7克与粘性组合物15克调合制成二氧化碳外用剂，将该剂0.5克涂敷于32岁男性的左手无名指由理发剪不慎伤到的长1cm的刀伤口，每日涂抹一回，连续涂抹三日之后，伤口完全愈合。由理发剪剪伤的伤口，通常使用絆创膏(敷药胶布)贴付时，需要二周以上伤口才能愈合，因此，显然可见本发明的二氧化碳外用剂调制用组合物，能调制成具有非常强的创伤治疗效果的二氧化碳外用剂。

评价四：创伤的治疗(2)

12岁男孩因虫咬抓伤而成为难治化的并伴有粘液出现的长3cm × 宽2cm的浅皮肤溃疡上，涂敷由实施例四的二氧化碳外用剂调制用组合物的粒状物0.2克与粘性组合物3克所调制成的二氧化碳外用剂，一次15分钟以上，每日一次，连续涂敷五日之后，伤口完全愈合且无副作用产生。

评价五：青春痘的治疗

对29岁女性在头额中央部位长出的高约1mm的红肿青春痘，涂敷由实施例一的二氧化碳外用剂调制用组合物的粒状物0.7克与粘性组合物15克所调制成的二氧化碳外用剂的0.5克30分钟红肿减轻，青春痘的高度也从鼓圆程度可以看出变低。同样由实施例一的二氧化碳外用剂调制用组合物调制成的二氧化碳外用剂，每日一次0.5克，涂敷30分钟，4天之后，青春痘完全消失。

评价六：变应性皮肤炎的治疗

对29岁男性长出许多疮痂及有出血，且全部呈黑紫斑化的两手背的变应性皮肤炎，涂敷由实施例六的二氧化碳调制用组合物的粒状物

0.7克与粘性组合物15克所调制成的二氧化碳外用剂，在右手背涂敷30分钟之后显见黑紫色化程度减轻，血色略有回复的同时，止住全部出血。同样地将实施例六的二氧化碳调制用组合物的粒状物0.7克与粘性组合物15克所调制成的二氧化碳外用剂，每天涂敷一次，连续涂敷十二天后，黑紫色化完全消失，恢复平常的皮肤颜色的同时，疮痂数量减少至一半以下，且不再有出血现象。

评价七：疱疹感染后色素沉着的治疗

对左胸下感染疱疹造成多处色素沉着已连续二周的28岁女性的患处，涂敷使用实施例十七的二氧化碳调制用组合物的粒状物1.4克与粘性组合物25克所调制成的二氧化碳外用剂，再在涂敷处上覆盖合成树脂薄膜放置30分钟。如此每日一次，连续涂敷三周之后，色素沉着已几乎看不出来。

评价八：指甲缺损的治疗

对十二岁的男性左拇指指甲受到木工刨刀削去约0.6平方cm的伤处，使用创伤包覆材包覆二日后，大致已出血。该缺损指甲仍看得出有一点血渗出来及皮下组织露出，经使用实施例十五的二氧化碳调制用组合物的粒状物0.3克与粘性组合物5克调制成的二氧化碳外用剂，广润且厚地涂敷于该伤口处后，包覆合成树脂薄膜整整一天给予以密封治疗，连续四天之后，该伤口已长出上皮覆盖，出血完全停止而完全治愈。

从以上结果，可看出本发明的二氧化碳外用剂调制用组合物，是一种不仅能使二氧化碳外用剂的调制容易在短时间内可完成，所调制成的二氧化碳外用剂具有充分的粘度，使用容易且在规定时间内可以获得强力的美容及医疗效果的二氧化碳外用剂调制用组合物。