【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成17年10月27日(2005.10.27)

【公開番号】特開2004-182640(P2004-182640A)
【公開日】平成16年7月2日(2004.7.2)
【年通号数】公開・登録公報2004-025
【出願番号】特願2002-350872(P2002-350872)
【国際特許分類第７版】
　Ａ６１Ｋ　 7/48
　Ａ６１Ｋ　 7/00
　Ａ６１Ｋ　31/047
　Ａ６１Ｋ　31/085
　Ａ６１Ｋ　31/22
　Ａ６１Ｐ　31/04
　Ａ６１Ｐ　43/00
【ＦＩ】
　Ａ６１Ｋ　 7/48
　Ａ６１Ｋ　 7/00　　Ｃ
　Ａ６１Ｋ　 7/00　　Ｎ
　Ａ６１Ｋ　31/047
　Ａ６１Ｋ　31/085
　Ａ６１Ｋ　31/22
　Ａ６１Ｐ　31/04
　Ａ６１Ｐ　43/00　　１２１

【手続補正書】
【提出日】平成17年7月6日(2005.7.6)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】特許請求の範囲
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
１）ステアリン酸クエン酸グリセリルと２）フェノキシエタノールとを含有することを特徴とする、乳化形態の皮膚外用剤。
【請求項２】
更に、１，３－ブタンジオール、イソプレングリコール、１，２－ペンタンジオール及び１，２－ヘキシレングリコールから選ばれる抗菌性を有する多価アルコールを含有することを特徴とする、請求項１に記載の皮膚外用剤。
【請求項３】
乳化形態が油中水乳化形態乃至は多層乳化形態であることを特徴とする、請求項１又は２に記載の皮膚外用剤。
【請求項４】
敏感肌用の化粧料であることを特徴とする、請求項１～３何れか１項に記載の皮膚外用剤。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０００２

【補正方法】変更
【補正の内容】
【０００２】
【従来の技術】
乳化組成物は、親油性の成分も親水性の成分も含有可能であり、この為、油性成分と水性成分の両方の成分の処置の必要な分野においては有用な剤形となっている。このような分野としては、例えば化粧料、医薬、食品などの分野が特に好適に例示できる。この様な乳化組成物のうち、油中水乳化形態や多層乳化形態などの油相を外相に有する部分を有する乳化形態は、有効成分の経皮吸収性を向上させたり、皮膚とのなじみに優れ、皮膚のバリア機能を向上させるなどの効果を有するため、特に化粧料や皮膚外用医薬用の製剤として有用であることが知られている。
【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０００６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０００６】
【課題の解決手段】
この様な状況に鑑みて、本発明者らは、パラベンなどに起因するスティギングを抑制し、敏感肌の人でも使用可能な皮膚外用剤を求めて、鋭意研究努力を重ねた結果、１）ステアリン酸クエン酸グリセリルと２）フェノキシエタノールとを含有する皮膚外用剤にその様な特質を見出し、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）１）ステアリン酸クエン酸グリセリルと２）フェノキシエタノールとを含有することを特徴とする、乳化形態の皮膚外用剤。
（２）更に、１，３－ブタンジオール、イソプレングリコール、１，２－ペンタンジオール及び１，２－ヘキシレングリコールから選ばれる抗菌性を有する多価アルコールを含有することを特徴とする、（１）に記載の皮膚外用剤。
（３）乳化形態が油中水乳化形態乃至は多層乳化形態であることを特徴とする、（１）又は（２）に記載の皮膚外用剤。
（４）敏感肌用の化粧料であることを特徴とする、（１）～（３）何れかに記載の皮膚外用剤。
【手続補正４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０００７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０００７】
【発明の実施の形態】
（１）本発明の皮膚外用剤の必須成分であるステアリン酸クエン酸グリセリル
本発明の皮膚外用剤は、ステアリン酸クエン酸グリセリルを必須の成分として含有することを特徴とする。ステアリン酸クエン酸グリセリルは、グリセリンの３つの水酸基の少なくとも一つがステアロイルオキシ基に置換されていて、且つ、少なくとも一つがクエン酸のカルボキシル基で置換された複合エステルの総称であり、化合物としては、モノステアロイルオキシグリセリルモノシトレート、ジステアロイルオキシグリセリルモノシトレート、ジシトロイルオキシグリセリルモノステアレートなどが例示でき、通常はこれらの混合物で用いられる。かかる成分は、例えば、クエン酸の水酸基をピラニル基などで保護し、しかる後にカルボキシル基を塩化チオニルなどで処理し酸クロリドの形にし、グリセリンとアルカリ存在下反応させ、しかる後にステアリン酸に塩化チオニルを作用させて誘導した酸クロリドを同様に反応させ、酸条件で脱保護すれば得ることが出来る。この様な混

合物は既に市販されているため、この様な市販品を用いることができる。市販品としては、例えば、ヒュールス社（Ｈｕｅｌｓ ＡＧ）から商品名「インヴィトール３７０」"ＩＭＷＩＴＯＲ(R)３７０"で販売されているものや「アラトンＶ１７５」（ユニケマ社製）等が例示できる。これらステアリン酸クエン酸グリセリルは乳化形態の皮膚外用剤において、乳化界面の強度を向上させる作用を有する。又、敏感肌に刺激をあまり与えずに保護作用を発揮する。又、乳化系に用いても資化されにくく、後記フェノキシエタノールによって、パラベンフリーの条件で充分な防腐効果が発揮される。本発明の皮膚外用剤における、前記ステアリン酸クエン酸グリセリルの好ましい含有量は、総量で皮膚外用剤全量に対して、０．１～１０重量％であり、さらに好ましくは、０．５～５重量％である。これは、この様な成分が少なすぎると界面に強度を付与する作用が得られない場合があり、多すぎると却って安定性を損なうことがあるからである。

【手続補正５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０００９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０００９】
（３）本発明の皮膚外用剤
本発明の皮膚外用剤は、上記必須成分を含有することを特徴とする。本発明に言う、皮膚外用剤とは、皮膚外用に適用される組成物の総称であり、例えば、化粧料（医薬部外品を含む）、皮膚外用医薬、皮膚外用雑貨等が例示できる。本発明の皮膚外用剤としては化粧料が好適であり、スティギング性が低い特性から、敏感肌用の化粧料に適用することが特に好適である。本発明の皮膚外用剤に於いては、上記必須成分以外に、皮膚外用剤で使用される任意成分を、本発明の効果を損ねない範囲に於いて含有することが出来る。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、イソパルミチン酸、ベヘン酸、オレイン酸などの脂肪酸類、ベヘニルアルコール、セタノール、オレイルアルコール、オクタデシルアルコールなどの高級アルコール類、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、オリー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、ソルビタンセスキオレート、ソルビタンモノオレート、ソルビタントリオレート、ソルビタンセスキステアレート、ソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンステアレート、ポリオキシエチレンオレート、ポリオキシエチレングリセリル脂肪酸エステル、ポリエキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の非イオン界面活性剤、ソジウムラウリルステアレート、ポリオキシエチレンアルキル硫酸塩、スルホコハク酸エステル塩などのアニオン界面活性剤、４級アルキルアンモニウム塩等のカチオン界面活性剤類、アルキルベタイン等の両性界面活性剤類、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グリチルリチン酸塩、グリチルレチン、ウルソール酸、オレアノール酸などのテルペン類、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、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。特に好ましい形態としては、パラベンフリーの形態である。又、フェノキシエタノールの防腐力を更に高める意味で、１，３－ブタンジオール、イソプレングリコール、１，２－ペンタンジオール、１，２－ヘキシレングリコール等の成分を含有することは極めて有利であり、好ましい。かかる抗菌性多価アルコール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て含有することも出来る。かかる抗菌性多価アルコールの好ましい含有量は、総量で、皮膚外用剤全量に対して、１～２０重量％であり、更に好ましくは、２～１０重量％である。これは、少なすぎると添加効果が得られない場合があり、多すぎると効果が頭打ちになり、徒に系の安定性を損なう場合があるからである。更に、本発明の皮膚外用剤の剤形は乳化形態であり、油相を外相に有する形態を含む乳化形態であることが好ましく、油中水乳化形態乃至は多層乳化形態であることが更に好ましい。これは、本発明の皮膚外用剤の必須成分である、ステアリン酸クエン酸グリセリルが乳化系に於ける界面を強くする作用を有する為である。特に、油中水中油乳化形態或いは水中油中水乳化形態等の多層乳化形態に於いて界面を強くすることは、通常の乳化形態に比して安定性に大きく寄与するので重大であり、その意味で、本発明の皮膚外用剤を多層乳化形態で具現化することは意義深い。本発明の皮膚外用剤は、上記必須成分及び任意成分を、常法に従って処理することにより製造することが出来る。

【手続補正６】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００１１
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００１１】
＜実施例１＞
以下に示す処方に従って、本発明の皮膚外用剤１（水中油乳化形態の化粧料）を得た。即ち、イ、ロの成分を７５℃に加熱し、イの成分にロの成分を徐々に、攪拌下加え、ホモジナイザーにより乳化粒子を整えた後、攪拌冷却して、本発明の皮膚外用剤１（水中油乳化形態の化粧料）として得た。このもののステアリン酸クエン酸グリセリルをグリセリルモノステアレートに置換した比較例１とフェノキシエタノールを水０．２重量部とメチルパラベン０．３重量部に置換した比較例２を、ステアリン酸クエン酸グリセリルをグリセリルモノステアレートに、且つ、フェノキシエタノールを水０．２重量部とメチルパラベン０．３重量部に置換した比較例３を作成し、これらのスティギング性をマウス尻尾スティギングモデルを用いて評価した。即ち、ＩＣＲマウス１群５匹の尻尾をサンドペーパーで処理し、スティギングを感じやすい状態にした。このモデルに１０μｌの化粧料をエッペンドルフで滴下し、滴下によって跳躍する距離を求め、群ごとに平均を算出した。結果を表１に示す。これより本発明の皮膚外用剤は、スティギングを非常に誘起しにくいことがわかる。又、これらについて、微生物汚染に対する抵抗性（防腐効果）を調べた。防腐効果は、これらの化粧料２０ｍｌに対し、予備培養後、菌体乃至は分生子をＰＢＳで１×１０６個／ｍｌ（終濃度）になるように菌液を加え、これをトリプトソイ寒天（ＴＳＡ）培地、サブロー寒天（ＳＤＡ）培地に２０μｌ播種して、３５℃で２４～４８時間培養し、コロニー数をカウントした。この結果も表１に示す。本発明の皮膚外用剤に於いては充分な防菌効果を有していることがわかる。

イ

スクワラン	１０	重量部
ホホバ油	５	重量部
マイクロクリスタリンワックス	２	重量部

バチルアルコール	3　重量部
ソルビタンセスキステアレート	2　重量部
ポリオキシエチレン（１００）ステアリルエーテル	1　重量部
ポリオキシエチレン（２）ステアリルエーテル	０．５重量部
フェノキシエタノール	０．５重量部
ステアリン酸クエン酸グリセリル	3　重量部

ロ

１，２－ペンタンジオール	5　重量部
イソプレングリコール	3　重量部
キサンタンガム	０．５重量部
水	６４．５重量部

【手続補正７】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００１３
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００１３】
＜実施例２＞
下記に示す処方に従って、本発明の皮膚外用剤２（油中水中油乳化形態の化粧料）を作成した。即ち、イ、ロをそれぞれ７０℃に加熱し、イにロを徐々に加えて中間水中油乳化物１を得た。これを用いて、更にハ、ニ、ホをそれぞれ８０℃に加熱し、ハにニを徐々に加え、最後にホを加え攪拌冷却して本発明の皮膚外用剤２（油中水中油乳化形態の化粧料）を得た。このものは、更に滑らかなのび特性を有しており、化粧料として好適であった。このもののステアリン酸クエン酸グリセリルをグリセリルモノステアレートに置換した比較例４とフェノキシエタノールを水０．２重量部とメチルパラベン０．３重量部に置換した比較例５を、ステアリン酸クエン酸グリセリルをグリセリルモノステアレートに、且つ、フェノキシエタノールを水０．２重量部とメチルパラベン０．３重量部に置換した比較例６を作成し、実施例１と同様に評価した。結果を表２に示す。これより、本発明の皮膚外用剤は、スティギング誘起性が抑制されているにもかかわらず、優れた防腐効果を有することがわかる。

イ

１０％水酸化カリウム水溶液	０．１　重量部
１，３－ブタンジオール	3　重量部
キサンタンガム	０．１　重量部
水	１５　重量部

ロ

ベヘニルアルコール	０．４　重量部
ステアリン酸クエン酸グリセリル	０．５　重量部
グリセリルモノステアレート	０．１　重量部
スクワラン	４．５　重量部
ショ糖パルミチン酸エステル	2　重量部
フェノキシエタノール	０．５　重量部
混合脂肪酸トリグリセライド＊＊＊	０．１　重量部
ベヘン酸	０．１　重量部
ステアリン酸	０．５　重量部
グリセリン	3　重量部

ハ

１，２－ヘキシレングリコール	5　重量部
グリセリン	5　重量部
ポリエチレングリコール１５００	1　重量部

水　２６．８８重量部
ニ
「アラセルＰ－１３５」　１　重量部
「エルデュウＰＳ－３０４」　０．１　重量部
マカデミア脂肪酸フィトステリル　０．５　重量部
椿油　０．５　重量部
デカメチルシクロペンタシロキサン　４　重量部
２－エチルヘキサン酸セチル　１９　重量部
「クロピュアＯＬ」　１　重量部
イソステアリン酸ソルビット　１　重量部
δトコフェロール　０．０２重量部
ホ
中間水中油乳化物１　３０　重量部
トウキエキス　１　重量部
チョレイエキス　０．７　重量部
トウニンエキス　０．８　重量部
チンピエキス　０．５　重量部
＊＊＊トリ（カプリン酸・カプリル酸・ミリスチン酸・ステアリン酸）グリセライド
【手続補正８】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００１５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００１５】
＜実施例３＞
実施例２と同様に本発明の皮膚外用剤３（油中水中油乳化形態の皮膚外用医薬）を作成した。このものの平均跳躍距離は１．３±０．８ｃｍであり、黄色ブドウ状球菌、枯草菌及び酵母のコロニー数は０であった。
イ
１０％水酸化カリウム水溶液　０．１　重量部
１，３－ブタンジオール　３　重量部
キサンタンガム　０．１　重量部
水　１５　重量部
ロ
ベヘニルアルコール　０．４　重量部
ステアリン酸クエン酸グリセリル　０．５　重量部
グリセリルモノステアレート　０．１　重量部
スクワラン　４．５　重量部
ショ糖パルミチン酸エステル　２　重量部
フェノキシエタノール　０．５　重量部
混合脂肪酸トリグリセライド＊＊＊　０．１　重量部
ベヘン酸　０．１　重量部
ステアリン酸　０．５　重量部
グリセリン　３　重量部
ハ
１，２－ヘキシレングリコール　５　重量部
グリセリン　５　重量部
ポリエチレングリコール１５００　１　重量部
水　２６．８８重量部
ニ

「アラセルＰ－１３５」　１　重量部
「エルデュウＰＳ－３０４」　０．１　重量部
マカデミア脂肪酸フィトステリル　０．５　重量部
椿油　０．５　重量部
デカメチルシクロペンタシロキサン　４　重量部
２－エチルヘキサン酸セチル　１７　重量部
デキサメタゾン　２　重量部
「クロピュアＯＬ」　１　重量部
イソステアリン酸ソルビット　１　重量部
δトコフェロール　０．０２重量部
ホ
中間水中油乳化物１　３０　重量部
トウキエキス　１　重量部
チョレイエキス　０．７　重量部
トウニンエキス　０．８　重量部
チンピエキス　０．５　重量部
＊＊＊トリ（カプリン酸・カプリル酸・ミリスチン酸・ステアリン酸）グリセライド
【手続補正９】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００１６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００１６】
＜実施例４＞
実施例２と同様に本発明の皮膚外用剤４（油中水中油乳化形態の皮膚外用医薬）を作成した。このものの平均跳躍距離は１．８±１．５ｃｍであり、黄色ブドウ状球菌、枯草菌及び酵母のコロニー数は０であった。
イ
１０％水酸化カリウム水溶液　０．１　重量部
１，３－ブタンジオール　３　重量部
キサンタンガム　０．１　重量部
水　１５　重量部
ロ
ベヘニルアルコール　０．４　重量部
ステアリン酸クエン酸グリセリル　０．５　重量部
グリセリルモノステアレート　０．１　重量部
スクワラン　４．５　重量部
ショ糖パルミチン酸エステル　２　重量部
フェノキシエタノール　０．５　重量部
混合脂肪酸トリグリセライド＊＊＊　０．１　重量部
ベヘン酸　０．１　重量部
ステアリン酸　０．５　重量部
グリセリン　３　重量部
ハ
１，２－ペンタンジオール　５　重量部
グリセリン　５　重量部
ポリエチレングリコール１５００　１　重量部
水　２６．８８重量部
ニ
「アラセルＰ－１３５」　１　重量部

「エルデュウＰＳ－３０４」　０．１　重量部
マカデミア脂肪酸フィトステリル　０．５　重量部
椿油　０．５　重量部
デカメチルシクロペンタシロキサン　４　重量部
２－エチルヘキサン酸セチル　１７　重量部
テルビナフィン　２　重量部
「クロピュアＯＬ」　１　重量部
イソステアリン酸ソルビット　１　重量部
δトコフェロール　０．０２重量部
ホ
中間水中油乳化物１　３０　重量部
トウキエキス　１　重量部
チョレイエキス　０．７　重量部
トウニンエキス　０．８　重量部
チンピエキス　０．５　重量部
＊＊＊トリ（カプリン酸・カプリル酸・ミリスチン酸・ステアリン酸）グリセライド