

(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
2024年10月3日(03.10.2024)



(10) 国際公開番号

WO 2024/204747 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 8/44 (2006.01) A61K 8/73 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01) A61K 8/81 (2006.01)
A61K 8/64 (2006.01) A61K 8/84 (2006.01)
A61K 8/67 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2024/013116

(22) 国際出願日: 2024年3月29日(29.03.2024)

(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 2023-059570 2023年3月31日(31.03.2023) JP

(71) 出願人: コスメディ製薬株式会社 (COSMED PHARMACEUTICAL CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒6018438 京都府京都市南区西九条東比永城町75 GRAND KYOTO 3 F Kyoto (JP).

(72) 発明者: 村山 智洋 (MURAYAMA, Tomohiro); 〒6018014 京都府京都市南区東九条河西町32 コスメディ製薬株式会社内 Kyoto (JP). 田中 弘 (TANAKA, Hiroshi); 〒6018014 京都府京都市南区東九条河西町32 コスメディ製薬株式会社内 Kyoto (JP). 権 英淑 (QUAN, Ying-shu); 〒6018014 京都府京都市南区東九条河西町32 コスメディ製薬株式会社内 Kyoto (JP). 神山 文男 (KAMIYAMA, Fumio); 〒6018014 京

都府京都市南区東九条河西町32 コスメディ製薬株式会社内 Kyoto (JP).

(74) 代理人: 弁理士法人大阪フロント特許事務所 (OSAKA FRONT); 〒5400028 大阪府大阪市中央区常盤町1丁目3番8号 中央大通F Nビル 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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF,

(54) Title: SKIN EXTERNAL PREPARATION COMPOSITION CONTAINING FINE NEEDLE INCLUDING POLYMERIC USEFUL INGREDIENT

(54) 発明の名称: 高分子有用成分包含微細針を含有した皮膚外用剤組成物

(57) Abstract: Provided is a novel means for delivering a useful ingredient into the skin. Specifically provided are: a skin external preparation composition characterized by containing composite fine needle-like crystals having a configuration such that a polymeric useful ingredient is included in crystals of a biosoluble substance; and a method for producing composite fine needle-like taurine crystals each having a polymeric useful ingredient included therein, the method being characterized by comprising a step for making crystals to grow under an environment where an aqueous solution (A) in which taurine, that is a biosoluble substance, is dissolved is mixed with or brought into contact with a liquid substance (B) having poor taurine solubility, wherein the polymeric useful ingredient is dissolved or dispersed in the aqueous solution (A) or the liquid substance (B), whereby the polymeric useful ingredient is included in the crystals as the crystals grow.

(57) 要約: 有用成分の皮内への新たな送達手段を提供する。生体可溶性物質の結晶中に高分子有用成分を包含する複合微細針状結晶を含有することを特徴とする皮膚外用剤組成物; 生体可溶性物質であるタウリンが溶解した水溶液(A)を、タウリンの溶解性の低い液体物質(B)に混合、又は接触させた環境下で結晶成長させる工程を含み、ここで、該水溶液(A)中又は該液体物質(B)中に高分子有用成分が溶解又は分散していることにより、該高分子有用成分は、結晶成長に伴って該結晶に包含されることを特徴とする、結晶中に高分子有用成分を包含するタウリンの複合微細針状結晶の製造方法。

WO 2024/204747 A1

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：

高分子有用成分包含微細針を含有した皮膚外用剤組成物

技術分野

[0001] 本発明は、微細な結晶性の有価物質に高分子有用成分を内包した複合微細針状結晶の製造方法、及び、該複合微細針状結晶を含有する皮膚外用剤組成物に関するものである。

背景技術

[0002] 従来、有価物質を効率よく皮膚に浸透させるため、様々な手法が用いられている。ビタミン類、アミノ酸類及びペプチド類等の有価物質は、水に溶解した状態では不安定なものが多かったり、酸化や温度の影響で分解しやすかったりして、組成物中に安定的に配合することが難しかった。そのため、これらの有価物質は、該有価物質を安定して配合できるように工夫しながら使用されてきた。例えば、特許文献1では、パントテン酸カルシウムとアスコルビン酸とを結晶化させて混合させておくと、結晶化していないパントテン酸カルシウムとアスコルビン酸とを混合したものと比較して、安定性が向上することが示されている。また、特許文献2には、水溶性ビタミン類をヒマワリ油、トウモロコシ油、綿実油のような食用油に添加して、安定的な液体製剤を得る方法が記載されている。さらに、特許文献3には、結晶性ビタミンB3化合物を含有するリップスティック組成物が示されている。

[0003] 特許文献1～3に記載の組成物は、水などの極性溶媒が存在しない状態での粉末の混合物であった。特許文献1～3に記載の組成物は、極性溶媒の存在しない油類の中において有価物質を分散状態で存在させるものであり、水などの極性溶媒が存在しない状態での利用に用途が限定されるものであった。したがって、特許文献1～3に記載の組成物は、乳液、クリームのような水媒体における有価物質の結晶からなる皮膚外用剤組成物ではない。

[0004] ヒアルロン酸及びその塩、コンドロイチン硫酸及びその塩、プロテオグリ

カン、並びにコラーゲン類などの水溶性高分子成分は、保湿機能が高く、生体内で水分を保持する機能及び肌の弾力を向上させる機能を有していることから、高分子の状態で皮内へ送達することが好ましい。しかしながら、高分子成分は、皮膚のバリア機能により塗布したのみでは皮膚に浸透させることはできない。そのため、それを克服するために、リン脂質小胞や浸透促進剤を利用する手法など、様々な手法が開発されている。特許文献4、5では、ヒアルロン酸をマルチソーム脂質小胞に内包させ、皮膚に浸透させる方法が示されている。また、特許文献6には、ペプチドを含む皮膚浸透促進剤による方法が示され、ペプチドにヒアルロン酸を結合させることにより浸透を可能とすることが示されている。

先行技術文献

特許文献

- [0005] 特許文献1：特開2005-325080号公報
特許文献2：特表2004-500392号公報
特許文献3：特表2002-536391号公報
特許文献4：特表2024-511804号公報
特許文献5：特表2024-511215号公報
特許文献6：特表2016-527188号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0006] リン脂質小胞中に高分子成分を内包させる手法では、高分子成分の種類によってはリン脂質小胞を形成させることができず、内包させることができる高分子成分の種類に制限がある。また、特許文献6に記載のような浸透促進剤に高分子成分を結合させる手法でも、結合できる高分子成分の種類に制限がある。また、ヒアルロン酸及びコラーゲンのような高分子成分を、皮膚に浸透させることができる程度に低分子化することも検討されているが、これらの成分は低分子化すると、期待するような水分保持機能や弾力性向上など

の機能が得られないという実情がある。そのため、さまざまな高分子成分をその状態で皮膚に浸透させることができる手法の開発が望まれていた。

[0007] 本発明の目的は、生体可溶性物質（有価物質）を結晶化して安定的に油性媒体、水性媒体、あるいは両者混合の乳化媒体中に分散させ、結晶化した有価物質を皮膚から吸収させる皮膚外用剤組成物を提供するにあたり、結晶化した有価物質に加えて高分子物質である有用成分（高分子有用成分）を内包あるいは表面付着させた複合微細針状結晶とし、それを主成分とする皮膚外用剤組成物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らが鋭意研究を重ねた結果、水溶性有価物質結晶成分を飽和溶解度以上の濃度で水溶液に配合することにより、極性溶媒の存在下において安定的に有価物質の結晶状態のマイクロスピキュール（微細針）を形成させるにあたり、高分子物質である有用成分を共存させることにより該有用成分を該有価物質からなる微細針中に内包もしくは該有価物質からなる微細針に表面付着された複合結晶微細針を製造することが可能となった。しかも、かかるマイクロスピキュール（微細針）は、極性溶媒系、非極性溶媒系、およびそれらの混合系に配合することが可能で、塗布感触が良好な皮膚外用剤組成物の提供が可能となり、本発明を完成するに至った。

[0009] 一般に、アミノ酸類、ビタミン類、ペプチド類などの物質は油溶性成分を除いては、再結晶により結晶化することが知られており、本発明の有価物質として用いることが可能である。この性質を利用して、一般的には飽和溶解度以上の濃度の水溶液を作製し、低温で放置することにより結晶を析出させることができるが、この条件では結晶が成長しすぎてしまい、微細な結晶とすることができない。本発明では、高濃度の有価物質含有溶液を有価物質の溶解度の低い貧溶媒に混合、または接触させることにより、有価物質含有溶液と貧溶媒との界面で極端に有価物質の溶解度の低い環境を作り出すことにより、微細な結晶を析出させることができる。

その際、有価物質以外に適量の高分子有用成分を均一に溶解もしくは分散

させることにより、有価物質の結晶化プロセスにおいて有用成分を結晶中に取り込ませたり、結晶の外側表面に析出させたりすることができる。飽和溶解度の濃度以上に溶解した成分を水相に配合し、適度な界面活性剤と油相を用意して乳化することにより、有価物質を結晶状態にした皮膚外用剤組成物の作製が可能である。本発明においては、有価物質の針状結晶中あるいは外側表面に有用成分を含む。

[0010] 本発明は、以下に示す通りである。

〔1〕 生体可溶性物質の結晶中に高分子有用成分を包含する複合微細針状結晶を含有することを特徴とする皮膚外用剤組成物。

〔2〕 前記複合微細針状結晶が少なくとも一部分散されて含有していることを特徴とする、〔1〕に記載の皮膚外用剤組成物。

〔3〕 前記複合微細針状結晶は空間を有し、該空間中に高分子有用成分が内包されている、〔1〕又は〔2〕に記載の皮膚外用剤組成物。

〔4〕 前記複合微細針状結晶の太さが150マイクロメートル以下、長さが3000マイクロメートル以下である、〔1〕～〔3〕のいずれかに記載の皮膚外用剤組成物。

〔5〕 前記生体可溶性物質がアミノ酸類、ペプチド類、及びビタミン類からなる群より選ばれる、〔1〕～〔4〕のいずれかに記載の皮膚外用剤組成物。

〔6〕 前記生体可溶性物質がタウリンである、〔1〕～〔5〕のいずれかに記載の皮膚外用剤組成物。

〔7〕 前記生体可溶性物質がタウリンであり、タウリン結晶中の前記高分子有用成分の包含率が0.001質量%～30質量%である、〔1〕～〔6〕のいずれかに記載の皮膚外用剤組成物。

〔8〕 前記生体可溶性物質がシメンー5-オールである、〔1〕～〔5〕のいずれかに記載の皮膚外用剤組成物。

〔9〕 前記生体可溶性物質が没食子酸である、〔1〕～〔5〕のいずれかに記載の皮膚外用剤組成物。

〔10〕前記高分子有用成分が、ヒアルロン酸及びその塩、加水分解ヒアルロン酸及びその塩、アセチルヒアルロン酸及びその塩、アシル化ヒアルロン酸及びその塩、その他ヒアルロン酸誘導体及びその塩、コンドロイチン硫酸及びその塩、コンドロイチン硫酸誘導体及びその塩、エラスチン、加水分解エラスチン、水溶性コラーゲン、アテロコラーゲン、アシル加水分解コラーゲン、サクシニルアテロコラーゲン、サクシノイルアテロコラーゲン、水溶性コラーゲンクロスポリマー、水溶性エラスチン、水溶性プロテオグリカン、ヘパリン類似物質、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・メタクリル酸ブチル共重合体、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・メタクリル酸ステアリル共重合体、グリセリル-N-(2-メタクリロイルオキシエチル)カルバメート・メタクリル酸ステアリル共重合体、デキストラン、カルボキシメチルデキストラン及びその塩、並びに、スイゼンジノリ多糖体からなる群より選ばれる1種又は2種以上である、〔1〕～〔8〕のいずれかに記載の皮膚外用剤組成物。

〔11〕さらに、皮膚外用剤組成物媒体中にも前記高分子有用成分の1種又は2種以上が溶解ないし分散している、〔1〕～〔10〕のいずれかに記載の皮膚外用剤組成物。

〔12〕生体可溶性物質であるタウリンが溶解した水溶液(A)を、タウリンの溶解性の低い液体物質(B)に混合、又は接触させた環境下で結晶成長させる工程を含み、ここで、該水溶液(A)中又は該液体物質(B)中に高分子有用成分が溶解又は分散していることにより、該高分子有用成分は、結晶成長に伴って該結晶に包含されることを特徴とする、結晶中に高分子有用成分を包含するタウリンの複合微細針状結晶の製造方法。

〔13〕前記液体物質(B)が水溶性有機溶媒である、〔12〕に記載の製造方法。

〔14〕前記水溶性有機溶媒が、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール、1,2-プロパンジオール、1,3-プロパンジオール、1,2-ブタンジオール、1,3-ブタンジオール、イソプレングリコー

ル、ジエチレングリコール、ジプロピレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、1, 2-ペンタンジオール、1, 2-ヘキサジオール、シクロヘキシルグリセリン、及びn-ヘキシルグリセリンからなる群より選ばれる1種又は2種以上である、〔13〕に記載の製造方法。

〔15〕前記高分子有用成分の濃度が、前記水溶液（A）中又は前記液体物質（B）中、0.001質量%以上である、〔12〕～〔14〕のいずれかに記載の製造方法。

〔16〕前記水溶液（A）中のタウリンの濃度が3～28質量%である、〔12〕～〔15〕のいずれかに記載の製造方法。

〔17〕前記液体物質（B）が、前記水溶液（A）の全量に対して50質量%以下である、〔12〕～〔16〕のいずれかに記載の製造方法。

〔18〕結晶中に高分子有用成分を包含するタウリンの複合微細針状結晶を含有する皮膚外用剤組成物の製造方法であって、下記工程：

タウリンが溶解した水溶液（A）を、タウリンの溶解性の低い液体物質（B）に混合、又は接触させた環境下で結晶成長させる工程、ここで、該水溶液（A）中又は該液体物質（B）中に高分子有用成分が溶解又は分散していることにより、該高分子有用成分は、結晶成長に伴って該結晶に包含される、及び、

前記結晶成長させる工程で得られた、結晶中に高分子有用成分を包含するタウリンの複合微細針状結晶を皮膚外用剤組成物に配合する工程、を含む、製造方法。

〔19〕前記高分子有用成分の濃度が、前記水溶液（A）中又は前記液体物質（B）中、0.001質量%以上であることを特徴とする、〔18〕に記載の製造方法。

〔20〕前記水溶液（A）中のタウリンの濃度が3～28質量%である、〔18〕又は〔19〕に記載の製造方法。

〔21〕前記液体物質（B）が、前記水溶液（A）の全量に対して50質量%以下である、〔18〕～〔20〕のいずれかに記載の製造方法。

〔22〕前記液体物質（B）が水溶性有機溶媒であり、前記水溶性有機溶媒が、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール、1，2-プロパンジオール、1，3-プロパンジオール、1，2-ブタンジオール、1，3-ブタンジオール、イソプレングリコール、ジエチレングリコール、ジプロピレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、1，2-ペンタンジオール、1，2-ヘキサンジオール、シクロヘキシルグリセリン、及びn-ヘキシルグリセリンからなる群より選ばれる1種又は2種以上である、〔18〕～〔21〕のいずれかに記載の製造方法。

発明の効果

[0011] 本発明により、極性溶媒系、非極性溶媒系を問わず、肌へのチクチクする感触のマイクロスピキュール（微細針）を有する皮膚外用剤組成物の作製が可能である。しかも、最終的に結晶性成分（有価物質）は、皮膚外用剤組成物中では結晶状態で存在するにもかかわらず、肌上に塗布して肌になじませる間に結晶が溶解し、皮膚に吸収されるため、使用感が良好で肌に優しく皮膚刺激性の無い、今までにない感触を有する皮膚外用剤組成物を提供できるものとなる。さらに、皮膚外用剤組成物を皮膚に適用後、有価物質結晶に内包もしくは表面付着された高分子有用成分も皮膚内に吸収され、皮膚内で溶解されることにより、有用成分のみを皮膚塗布するに比べて、著しい効果を発現するものである。

本発明は、有価物質及び高分子有用成分の皮内への新たな送達手段を提供するものであり、包含される高分子有用成分の安定性も高めることができる。

本発明の製法の概略は、高分子有用成分および結晶性有価物質を含有する溶液を、結晶性有価物質の溶解性の低い溶媒に投入、または接触させることにより結晶性有価物質の極端に溶解度の低い環境とすることにより、有価物質の結晶成長に伴って該結晶に高分子有用成分が包含されることである。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]図1は、実施例2で得られたタウリン結晶の蛍光顕微鏡写真（倍率40

0倍)である。

[図2]図2は、実施例2で得られたタウリン結晶の蛍光顕微鏡写真(倍率200倍)である。

[図3]図3は、実施例2で得られたタウリン結晶の蛍光顕微鏡写真(倍率100倍)である。

[図4]図4は、実施例27及び比較例19で得られた組成物の皮膚への浸透量の評価結果を示す図である。

[図5]図5は、実施例28及び比較例20で得られた組成物の皮膚への浸透量の評価結果を示す図である。

発明を実施するための形態

[0013] 本発明の皮膚外用剤組成物は、有価物質の結晶中に高分子有用成分を包含する複合微細針状結晶を含有する。本発明の皮膚外用剤組成物は、複合微細針状結晶を含有し、該複合微細針状結晶は、有価物質の結晶中に高分子有用成分を包含する。

複合微細針状結晶を形成する有価物質は生体可溶性物質である。生体可溶性物質としては、アミノ酸類、ペプチド類、及びビタミン類などが挙げられる。生体可溶性物質は、アミノ酸類、ペプチド類、及びビタミン類からなる群より選ばれる生体可溶性物質であることが好ましい。

[0014] 本発明に使用できるアミノ酸類としては、イソロイシン、ロイシン、バリン、ヒスチジン、リシン、メチオニン、トリプトファン、フェニルアラニン、及びスレオニンなどの必須アミノ酸；アスパラギン、アスパラギン酸、アラニン、アルギニン、システイン、シスチン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、プロリン、セリン、及びチロシンなどの非必須アミノ酸；タンパク質を構成しないテアニン、オルニチン、シトルリン、タウリン、及び γ -アミノ酪酸などの遊離アミノ酸が挙げられる。また、アミノ酸類として、メチル化されたアミノ酸、及びアセチル化されたアミノ酸などのような修飾されたアミノ酸も使用可能である。修飾されたアミノ酸としては、ヒドロキシプロリン等が挙げられる。

- [0015] アミノ酸類の中でも、25℃における水100gに対しての飽和溶解度が1～10gの範囲にある、アスパラギン、グルタミン、ヒスチジン、メチオニン、バリン、イソロイシン、ロイシン、フェニルアラニン、トリプトファン、タウリン等が使用に最適である。上記有価物質（生体可溶性物質）がタウリンである場合に、タウリンは、皮膚外用剤組成物中にて、溶解状態と結晶状態とで混在していることが好ましい。
- [0016] 本発明で使用できるペプチド類としては、アミノ酸が2個結合したジペプチド、アミノ酸が3個結合したトリペプチドなど複数個のアミノ酸が結合したオリゴペプチドなどが挙げられる。ジペプチドとしては、タンパク質を構成するアミノ酸だけでも20種類があり、ジペプチドは400種以上の多数の組み合わせのジペプチドが存在する。その中でも特に、グリシルグリシンやβ-アラニンとヒスチジンが結合したカルノシン、β-アラニンと1-メチルヒスチジンとが結合したアンセリン、β-アラニンと3-メチルヒスチジンとが結合したバレニン、フェニルアラニンとアスパラギン酸とが結合したアスパルテムなどが利用に最適である。トリペプチドとしては多数の種類が存在するが、グルタミン酸、システイン、及びグリシンが結合したグルタチオンが利用に最適である。
- [0017] さらにペプチド類として、大豆、トウモロコシ、小麦などの植物性タンパクを酵素や酸で加水分解して作製した加水分解ペプチド類；乳タンパク、ゼラチンなどの動物性タンパクを酵素や酸で加水分解して作製した加水分解ペプチド類；絹や羊毛などを酵素や酸で加水分解して作製した加水分解ペプチド類も利用できる。
- [0018] 本発明で使用できるビタミン類としては、水溶性ビタミン類が挙げられる。水溶性ビタミン類としては、ビタミンB1（チアミン）、ビタミンB2（リボフラビン）、ビタミンB3（ナイアシンアミド）、ビタミンB5（パントテン酸）、ビタミンB6（ピリドキシン）、ビタミンB7（ビオチン）、ビタミンB9（葉酸）、ビタミンB12（シアノコバラミン）、ビタミンCが挙げられる。

さらに、水溶性ビタミン類として、チアミンモノリン酸、チアミンジリン酸、チアミントリリン酸、フラビンモノヌクレオチド、フラビンアデニンジヌクレオチド、リボフラビンリン酸塩、ニコチン酸アデニンジヌクレオチドリリン酸、ピリドキシン環状リン酸、ヒドロキシコバラミン、デオキシアデノシルコバラミン、アスコルビルグルコシド、アスコルビルリン酸ナトリウム、3-0-エチルアスコルビン酸などの誘導體も利用することができる。

[0019] 上記以外の、本発明に使用できる有価物質（生体可溶性物質）の例としては、シメン-5-オールや没食子酸が挙げられる。上記有価物質（生体可溶性物質）は、シメン-5-オールであってもよく、没食子酸であってもよい。

[0020] 本発明の皮膚外用剤組成物は、複合微細針状結晶を含むが、該複合微細針状結晶に加えて、複合微細柱状結晶（有価物質の結晶中に高分子有用成分を包含する柱状結晶）を含んでいてもよい。ここで、針状結晶とは、長径が短径の3倍以上の形状を有する結晶をいい、柱状結晶とは、長径が短径の3倍未満の形状を有する結晶をいう。上記複合微細針状結晶は、短径が150マイクロメートル以下、長径が3000マイクロメートル以下であることが好ましく、短径が150マイクロメートル以下、長径が100~3000マイクロメートルであることがより好ましく、短径が100マイクロメートル以下、長径が100~2000マイクロメートルであることがさらに好ましく、短径が80マイクロメートル以下、長径が150~2000マイクロメートルであることが最も好ましい。

ここで、結晶の太さ、長さについては、デジタルマイクロスコープ（株式会社キーエンス製デジタルマイクロスコープ VHX-7000）を用いて計測を行った際の、太さとは結晶の短辺の長さであり、長さとは結晶の長辺の長さである。

[0021] 皮膚外用剤組成物では、皮膚外用剤組成物にて、上記複合微細針状結晶が少なくとも一部分散されて含有していることが好ましい。上記複合微細針状結晶の少なくとも一部は、皮膚外用剤組成物にて、分散状態で含有している

ことが好ましい。

[0022] 上記複合微細針状結晶は空間を有し、該空間中に高分子有用成分が内包されていることが好ましい。もっとも、皮膚外用剤組成物媒体中にも高分子有用成分の1種又は2種以上が溶解ないし分散していてもよい。言い換えると、皮膚外用剤組成物は、上記複合微細針状結晶に包含していない高分子有用成分を含んでいてもよい。

[0023] 本発明において、具体的な再結晶（結晶成長）工程とは、有価物質が溶解した水溶液（A）を、有価物質の溶解性の低い液体物質（B）に混合、又は接触させ、極端に有価物質の溶解度の低い環境下で結晶成長させる工程である。

[0024] 再結晶（結晶成長）に使用される、有価物質の溶解性の低い液体物質（B）としては、本発明における有価物質は生体可溶性かつ水溶性であるので、有機溶媒があげられる。液体物質（B）としては、特に限定されないが、例えば、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸メチルヘプチル、及びホホバ油などの極性有機溶媒；ドデカン、イソドデカン、流動パラフィン、スクワラン、水添ポリイソブテン、及びオレフィンオリゴマーなどの無極性有機溶媒；エタノール、及び1-プロパノールなどの1価アルコール類；1,3-ブタンジオール、グリセリン、及び1,2-ペンタンジオールなどの多価アルコール類などが挙げられる。中でも、添加により有価物質の溶解度を下げる効果が高いことから、液体物質（B）は、25℃における水への溶解度が1質量%以上の液体物質（水溶性有機溶媒）であることが好ましく、具体的には、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、1,2-プロパンジオール、1,3-プロパンジオール、1,2-ブタンジオール、1,3-ブタンジオール、イソプレングリコール、ジエチレングリコール、ジプロピレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、1,2-ペンタンジオール、1,2-ヘキサンジオール、アセトン、メチル

エチルケトン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、シクロヘキシルグリセリン、及びn-ヘキシルグリセリンからなる群より選ばれる1種又は2種以上であることが好ましい。得られた微細針状結晶を皮膚外用剤の成分として使用する観点から、液体物質（B）である水溶性有機溶媒は、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール、1, 2-プロパンジオール、1, 3-プロパンジオール、1, 2-ブタンジオール、1, 3-ブタンジオール、イソプレングリコール、ジエチレングリコール、ジプロピレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、1, 2-ペンタンジオール、1, 2-ヘキサジオール、シクロヘキシルグリセリン、及びn-ヘキシルグリセリンからなる群より選ばれる1種又は2種以上であることが最も好ましい。溶媒が2種以上用いられる場合には、混合溶媒であることが好ましい。

[0025] なお、液体物質（B）を使用しない場合は、結晶形が微細針状結晶とならず、皮膚外用剤組成物に配合した際にザラザラとした使用感となるため、好ましくない。

[0026] 再結晶に用いる有価物質が溶解した水溶液（A）中の有価物質の濃度としては、有価物質の溶解性の低い溶媒と混合した際に微細針状結晶を形成させる観点から、結晶を析出させる温度における有価物質の飽和濃度に対して40質量%以上であることが好ましくかつ300質量%以下であることが好ましい。飽和濃度の40質量%未満では、液体物質（B）を水溶液（A）に対して100質量%以上加えなければ結晶が析出されないことと、十分な量の結晶が得られないため、コスト、収率の点で現実的ではない。飽和濃度の300質量%を超えると、80℃以上に加温した場合にも有価物質の溶解が困難となるため、再結晶の工程が現実的ではない。このことから、水溶液（A）中の有価物質の濃度は、飽和濃度の50～200質量%であることが好ましく、飽和濃度の60～180質量%であることがより好ましく、飽和濃度の70～170質量%であることが最も好ましい。

[0027] 再結晶に用いる有価物質が溶解した水溶液（A）が水溶液の場合には、飽

和濃度を低下させることを目的として、液体物質（B）として、有価物質の溶解性の低い水溶性有機溶媒を1種または2種以上添加することが可能である。この場合の水溶性有機溶媒としては、グリセリン、1，3-プロパンジオール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール、1，2-プロパンジオール、1，2-ブタンジオール、1，3-ブタンジオール、イソプレングリコール、ジエチレングリコール、ジプロピレングリコール、ジグリセリン、1，2-ペンタンジオール、1，2-ヘキサンジオール、シクロヘキシルグリセリン、n-ヘキシルグリセリン等が好ましい。液体物質（B）（水溶性有機溶媒）の濃度は、水溶液（A）の全量に対して、好ましくは50質量%以下、より好ましくは30質量%以下、最も好ましくは25質量%以下である。50質量%を超えると、有価物質がタウリンである場合に該タウリンの溶解度が低くなりすぎてしまい、十分な量の結晶が得られないため、コスト、収率の点で現実的ではない。

[0028] 本発明においては、有価物質の微細針状結晶に高分子有用成分を内包もしくは表面付着させることが特徴である。

高分子有用成分は特に限定されないが、生体適合性の高い高分子であることが好ましい。天然由来の高分子有用成分としては、ヒアルロン酸及びその塩、加水分解ヒアルロン酸及びその塩、アセチルヒアルロン酸及びその塩、アシル化ヒアルロン酸及びその塩、その他のヒアルロン酸誘導体及びその塩、コンドロイチン硫酸及びその塩、コンドロイチン硫酸誘導体及びその塩、エラスチン、加水分解エラスチン、水溶性コラーゲン、アテロコラーゲン、アシル加水分解コラーゲン、サクシニルアテロコラーゲン、サクシノイルアテロコラーゲン、水溶性コラーゲンクロスポリマー、水溶性エラスチン、水溶性プロテオグリカン、ヘパリン類似物質、デキストラン、カルボキシメチルデキストラン及びその塩、並びにスイゼンジノリ多糖体などが挙げられる。

合成由来の高分子有用成分としては、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・メタクリル酸ブチル共重合体、2-メタクリロイルオキシ

エチルホスホリルコリン・メタクリル酸ステアリル共重合体、グリセリルーN-(2-メタクリロイルオキシエチル)カルバメート・メタクリル酸ステアリル共重合体などが挙げられる。

高分子有用成分は、ヒアルロン酸及びその塩、加水分解ヒアルロン酸及びその塩、アセチルヒアルロン酸及びその塩、アシル化ヒアルロン酸及びその塩、その他ヒアルロン酸誘導体及びその塩、コンドロイチン硫酸及びその塩、コンドロイチン硫酸誘導体及びその塩、エラスチン、加水分解エラスチン、水溶性コラーゲン、アテロコラーゲン、アシル加水分解コラーゲン、サクシニルアテロコラーゲン、サクシノイルアテロコラーゲン、水溶性コラーゲンクロスポリマー、水溶性エラスチン、水溶性プロテオグリカン、ヘパリン類似物質、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・メタクリル酸ブチル共重合体、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・メタクリル酸ステアリル共重合体、グリセリルーN-(2-メタクリロイルオキシエチル)カルバメート・メタクリル酸ステアリル共重合体、デキストラン、カルボキシメチルデキストラン及びその塩、並びに、スイゼンジノリ多糖体からなる群より選ばれる1種又は2種以上であることが好ましい。

[0029] 複合微細針状結晶中の上記高分子有用成分の包含率は、0.001質量%～30質量%であることが好ましい。上記生体可溶性物質がタウリンである場合に、タウリン結晶中の上記高分子有用成分の包含率は、0.001質量%～30質量%であることが好ましい。なお、複合微細針状結晶中の上記高分子有用成分の包含率とは、複合微細針状結晶100質量%中の上記高分子有用成分の含有量を意味する。同様に、タウリン結晶中の上記高分子有用成分の包含率とは、タウリン結晶100質量%中の上記高分子有用成分の含有量を意味する。

[0030] なお、複合微細針状結晶は、2種以上の高分子有用成分を包含していてもよく、高分子有用成分と低分子有用成分とを包含していてもよい。例えば、高分子ヒアルロン酸、コラーゲンなどの有価成分（高分子有用成分）と、低分子保湿剤、美白剤などの機能性成分（低分子有用成分）とが複合微細針状

結晶に同時に内包されることで、これから成分の皮膚浸透性を高めることができ、高いスキンケア効果が期待できる。

[0031] 包含する高分子有用成分は、有価物質を溶解した水溶液（A）又は有価物質の溶解性の低い液体物質（B）に溶解又は分散した状態で使用することができる。水溶液（A）又は液体物質（B）中、高分子有用成分の濃度は、その濃度の上限はないが、有価物質結晶内に取り込まれる内包成分の量の観点から、0.001質量%以上であることが好ましい。

[0032] 得られた複合微細針状結晶は、ろ過、乾燥したものを皮膚外用剤組成物に配合してもよく、結晶を析出させた溶液をそのまま配合することもできる。また、高分子有用成分は、有価物質結晶中に存在するのみならず皮膚外用剤組成物中に溶解ないしは分散していてもよい。その場合、有価物質結晶中の高分子有用成分と異なった高分子有用成分を皮膚外用剤組成物中に含んでもよい。

[0033] 本発明の皮膚外用剤組成物は、主に化粧品や医薬部外品、医薬品の外用組成物として使用可能である。本発明の皮膚外用剤組成物の剤型は特に限定されないが、例えば液剤、ローション剤、化粧油剤、乳液剤、クリーム剤、水性ゲル剤、軟膏剤、等が挙げられる。これら製剤は、常法により調製可能である。

[0034] 液剤、ローション剤、乳液剤、クリーム剤、水性ゲル剤については、水相中の有価物質濃度を飽和濃度以上に保つことで、複合微細針状結晶を保ったまま製剤を調製することが可能である。

化粧油剤、軟膏剤については、複合微細針状結晶は、ろ過、乾燥したものを配合することで調製することが可能である。

[0035] また、本発明の皮膚外用剤組成物には、上記本発明の効果を損なわない範囲で、通常、化粧料や医薬部外品、外用医薬品等の製剤に使用される成分、すなわち、水、油剤、界面活性剤、ゲル化剤、粉体、ナノ粒子、アルコール類、水溶性高分子、皮膜形成剤、樹脂、紫外線防御剤、包接化合物、抗菌剤、香料、消臭剤、塩類、pH調整剤、清涼剤、動物・微生物由来抽出物、植

物抽出物、血行促進剤、収斂剤、抗脂漏剤、美白剤、抗炎症剤、保湿剤、抗糖化剤、角質溶解剤、着色剤（天然色素の含む）、酵素、ホルモン類、ビタミン類等を適宜1種又は2種以上が添加されていてもよい。

[0036] 本発明の皮膚外用剤組成物に含まれる水は特に限定されず、例えば、精製水、イオン交換水、水道水等が挙げられる。

[0037] 水溶性アルコールとしては、例えば、低級アルコール、多価アルコール、多価アルコール重合体、2価のアルコールアルキルエーテル類、2価アルコールアルキルエーテル類、2価アルコールエーテルエステル、グリセリンモノアルキルエーテル、糖アルコール、単糖、オリゴ糖、多糖及びそれらの誘導体等が挙げられる。

[0038] 低級アルコールとしては、例えば、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、イソブチルアルコール、*t*-ブチルアルコール等が挙げられる。

[0039] 多価アルコールとしては、例えば、2価アルコール（例えば、ジプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、エチレングリコール、トリメチレングリコール、1,2-ブチレングリコール、テトラメチレングリコール、2,3-ブチレングリコール、ペンタメチレングリコール、2-ブテン-1,4-ジオール、ヘキシレングリコール、オクチレングリコール等）、3価アルコール（例えば、グリセリン、トリメチロールプロパン等）、4価アルコール（例えば、ジグリセリン、1,2,6-ヘキサントリオール等のペンタエリスリトール等）、5価アルコール（例えば、キシリトール、トリグリセリン等）、6価アルコール（例えば、ソルビトール、マンニトール等）、多価アルコール重合体（例えば、ジエチレングリコール、ジプロピレングリコール-トリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、テトラエチレングリコール、ジグリセリン-トリグリセリン、テトラグリセリン、ポリグリセリン等）、2価のアルコールアルキルエーテル類（例えば、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノブチルエーテル、エチレングリコールモノフェニルエーテル、エチレングリコールモノヘキシルエーテル、エチレングリコ

ールモノ2-メチルヘキシルエーテル、エチレングリコールイソアミルエーテル、エチレングリコールベンジルエーテル、エチレングリコールイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテル、エチレングリコールジブチルエーテル等)、2価アルコールアルキルエーテル類(例えば、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテル、ジエチレングリコールブチルエーテル、ジエチレングリコールメチルエチルエーテルトリエチレングリコールモノメチルエーテルトリエチレングリコールモノエチルエーテル、プロピレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、プロピレングリコールモノブチルエーテル、プロピレングリコールイソプロピルエーテル、ジプロピレングリコールメチルエーテル、ジプロピレングリコールエチルエーテル、ジプロピレングリコールブチルエーテル等)、2価アルコールエーテルエステル(例えば、エチレングリコールモノメチルエーテルアセテート、エチレングリコールモノエチルエーテルアセテート、エチレングリコールモノブチルエーテルアセテート、エチレングリコールモノフェニルエーテルアセテート、エチレングリコールジアジベート、エチレングリコールジサクシネート、ジエチレングリコールモノエチルエーテルアセテート、ジエチレングリコールモノブチルエーテルアセテート、プロピレングリコールモノメチルエーテルアセテート、プロピレングリコールモノエチルエーテルアセテート、プロピレングリコールモノプロピルエーテルアセテート、プロピレングリコールモノフェニルエーテルアセテート等)、グリセリンモノアルキルエーテル(例えば、キシルアルコール、セラキルアルコール、バチルアルコール等)、糖アルコール(例えば、マルトトリオース、マンニトール、シヨ糖、エリトリトール、グルコース、フルクトース、デンプン分解糖、マルトース、デンプン分解糖還元アルコール等)、グリソリッド、テトラヒドロフルフリルアルコール、POE-テトラヒドロフルフリルアルコール

、POP-ブチルエーテル、POP・POE-ブチルエーテルトリポリオキシプロピレングリセリンエーテル、POP-グリセリンエーテル、POP-グリセリンエーテルリン酸、POP・POE-ペンタンエリスリトールエーテル、ポリグリセリン等が挙げられる。

[0040] 単糖としては、例えば、三炭糖（例えば、D-グリセリルアルデヒド、ジヒドロキシアセトン等）、四炭糖（例えば、D-エリトロース、D-エリトルロース、D-トレオース、エリスリトール等）、五炭糖（例えば、L-アラビノース、D-キシロース、L-リキソース、D-アラビノース、D-リボース、D-リブロース、D-キシルロース、L-キシルロース等）、六炭糖（例えば、D-グルコース、D-タロース、D-ブシコース、D-ガラクトース、D-フルクトース、L-ガラクトース、L-マンノース、D-タガトース等）、七炭糖（例えば、アルドヘプトース、ヘプロース等）、八炭糖（例えば、オクツロース等）、デオキシ糖（例えば、2-デオキシ-D-リボース、6-デオキシ-L-ガラクトース、6-デオキシ-L-マンノース等）、アミノ糖（例えば、D-グルコサミン、D-ガラクトサミン、シアル酸、アミノウロン酸、ムラミン酸等）、ウロン酸（例えば、D-グルクロン酸、D-マンヌロン酸、L-グルロン酸、D-ガラクトツロン酸、L-イズロン酸等）等が挙げられる。

[0041] オリゴ糖としては、例えば、ショ糖、グンチアノース、ウンベリフェロース、ラクトース、プランテオース、イソリクノース類、 α 、 α -トレハロース、ラフィノース、リクノース類、ウンビリシン、スタキオースベルバスコース類等が挙げられる。

[0042] 多糖としては、例えば、セルロース、クインスシード、デンプン、ガラクトタン、デルマタン硫酸、グリコーゲン、アラビアガム、ヘパラン硫酸-トラガントガム、ケラタン硫酸、コンドロイチン、キサンタンガム、グアガム、デキストラン、ケラト硫酸、ローカストビーンガム、サクシノグルカン等が挙げられる。

[0043] 抗炎症剤としては、例えば、植物に由来する成分、アラントイン及びその

誘導体、グリチルレチン酸及びその誘導体、グリチルリチン酸及びその塩又は誘導体、サリチル酸誘導体、アミノカプロン酸、アズレン及びその誘導体、等が挙げられる。

[0044] ゲル化剤（増粘剤）としては、例えば、アラビアガム、カラギーナン、カラヤガム、トラガカントガム、キャロブガム、クインスシード（マルメロ）、カゼイン、デキストリン、ゼラチン、ペクチン酸ナトリウム、アラギン酸ナトリウム、メチルセルロース、エチルセルロース、CMC、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、PVA、PVM、PVP、ポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマー、ローカストビーンガム、グアガム、タマリントガム、ジアルキルジメチルアンモニウム硫酸セルロース、キサンタンガム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ベントナイト、ヘクトライト、ケイ酸A1Mg（ビーガム）、ラポナイト、無水ケイ酸等が挙げられる。

[0045] 天然の水溶性高分子としては、例えば、植物系高分子（例えば、アラビアガム、トラガカントガム、ガラクトン、グアガム、キャロブガム、カラヤガム、カラギーナン、ペクチン、カンテン、クインスシード（マルメロ）、アルゲコロイド（カッソウエキス）、デンプン（コメ、トウモロコシ、バレイショ、コムギ）、グリチルリチン酸）、微生物系高分子（例えば、キサンタンガム、デキストラン、サクシノグルカン、プルラン等）、動物系高分子（例えば、コラーゲン、カゼイン、アルブミン、ゼラチン等）等が挙げられる。

[0046] 半合成の水溶性高分子としては、例えば、デンプン系高分子（例えば、カルボキシメチルデンプン、メチルヒドロキシプロピルデンプン等）、セルロース系高分子（メチルセルロース、エチルセルロース、メチルヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、セルロース硫酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、セルロース末等）、アルギン酸系高分子（例えば、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレン

グリコールエステル等)等が挙げられる。

[0047] 合成の水溶性高分子としては、例えば、ビニル系高分子（例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルメチルエーテル、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー等）、ポリオキシエチレン系高分子（例えば、ポリエチレングリコール20,000、40,000、60,000等）、アクリル系高分子（例えば、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリエチルアクリレート、ポリアクリルアミド等）、ポリエチレンイミン、カチオンポリマー等が挙げられる。

[0048] 保湿剤としては、例えば、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸及びその誘導体、ヒアルロン酸架橋体、ムコイチン硫酸、カロニン酸、アテロコラーゲン、コレステリル-12-ヒドロキシステアレート、乳酸ナトリウム、胆汁酸塩、DL-ピロリドンカルボン酸塩、短鎖可溶性コラーゲン、ジグリセリン（EO）PO付加物、イザヨイバラ抽出物、セイヨウノコギリソウ抽出物、メリロート抽出物等が挙げられる。

[0049] 美白剤（美白成分）としては、例えば、トラネキサム酸、アスコルビン酸とその塩、アスコルビン酸誘導体等のビタミンC類（アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム、アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム、テトラ2-ヘキシルデカン酸アスコルビル、2-O-エチルアスコルビン酸、3-O-エチルアスコルビン酸、アスコルビン酸グルコシドなど）、アルブチン、コウジ酸、プラセンタ、エラグ酸、ニコチン酸アミド、ハイドロキノン、リノール酸及びその誘導体、アスタキサンチン等が挙げられる。

[0050] 角質溶解剤（角質柔軟成分）としては、例えば、乳酸、サリチル酸、グルコン酸、グリコール酸、クエン酸、リンゴ酸、フルーツ酸、フィチン酸、尿素、イオウ等が挙げられる。

[0051] 老化防止成分としては、例えば、加水分解大豆タンパク、レチノイド（レチノール及びその誘導体、レチノイン酸、及びレチナール等）、カイネチン、アデノシン、NMN（ニコチンアミドモノヌクレオチド）、AMP（アデノシン一リン酸）、ADP（アデノシン二リン酸）、ATP（アデノシン三リン酸）、ウ

ルソール酸、ウコンエキス、スフィンゴシン誘導体、メバロノラクトン等が挙げられる。

[0052] 抗糖化剤（抗糖化成分）としては、例えば、ブドレジャアキシラリス葉エキス等の植物エキス、月見草油、アムラーの果実、果汁又はそれらの抽出物、L-アルギニン、L-リジン、加水分解カゼイン、加水分解性タンニン、カルノシン等が挙げられる。

[0053] 血行促進剤（血行促進作用成分）としては、例えば、オタネニンジン、アシタバ、アルニカ、イチョウ、ウイキョウ、エンメイソウ、オランダカシ、カミツレ、ローマカミツレ、カロット、ゲンチアナ、ゴボウ、コメ、サンザシ、シイタケ、ショウガ、セイヨウサンザシ、セイヨウネズ、センキュウ、センブリ、タイム、チョウジ、チンピ、トウガラシ、トウキ、トウニン、トウヒ、ニンジン、ニンニク、ブッチャーブルーム、ブドウ、ボタン、マロニエ、メリッサ、ユズ、ヨクイニン、リョクチャ、ローズマリー、ローズヒップ、チンピ、トウキ、トウヒ、モモ、アンズ、クルミ、トウモロコシ、ゴールデンカムミール、イクタモール、カンタリスチンキ、セファランチン等植物に由来する成分：ガンマーオリザノール、ニコチン酸トコフェロール、グルコシルヘスペリジン等が挙げられる。

[0054] ポリフェノール類には、クルクミノイド、フラバノン、スチルペノイド、ポリメトキシフラボノイド類、フラボノール、キサントノイド、カルコン、リグノイド、フラバノール、イソフラボン等のフラボノイド系ポリフェノール類があげられる。

[0055] 金属イオン封鎖剤としては、例えば、1-ヒドロキシエタン-1, 1-ジフォスホン酸、1-ヒドロキシエタン-1, 1-ジフォスホン酸四ナトリウム塩、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、エデト酸四ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、グルコン酸、リン酸、クエン酸、アスコルビン酸、コハク酸、エデト酸、エチレンジアミンヒドロキシエチル三酢酸3ナトリウム等が挙げられる。

[0056] 紫外線防御剤（水溶性紫外線吸収剤）としては、例えば2, 4-ジヒドロ

キシベンゾフェノン、2, 2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2, 2'-ジヒドロキシ-4, 4'-ジメトキシベンゾフェノン、2, 2', 4, 4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-メチルベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸塩、4-フェニルベンゾフェノン、2-エチルヘキシル-4'-フェニルベンゾフェノン-2-カルボキシレート、2-ヒドロキシ-4-n-オクトキシベンゾフェノン、4-ヒドロキシ-3-カルボキシベンゾフェノン等のベンゾフェノン系紫外線吸収剤、フェニルベンズイミダゾール-5-スルホン酸及びその塩、フェニレンビスベンゾイミダゾール-テトラスルホン酸及びその塩等のベンゾイミダゾール系紫外線吸収剤、3-(4'-メチルベンジリデン)-d, l-カンファー、3-ベンジリデン-d, l-カンファー、ウロカニン酸、ウロカニン酸エチルエステル等が挙げられる。

[0057] 粉体（粉末成分）、ナノ粒子、としては、例えば、無機粉末（例えば、タルク、カオリン、雲母、絹雲母（セリサイト）、白雲母、金雲母、合成雲母、紅雲母、黒雲母、パーミキュライト、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸バリウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸ストロンチウム、タングステン酸金属塩、マグネシウム、シリカ、ゼオライト、硫酸バリウム、焼成硫酸カルシウム（焼セッコウ）、リン酸カルシウム、弗素アパタイト、ヒドロキシアパタイト、セラミックパウダー、金属石鹼（例えば、ミリスチン酸亜鉛、パルミチン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム）、窒化ホウ素等）、有機粉末（例えば、ポリアミド樹脂粉末（ナイロン粉末）、ポリエチレン粉末、ポリメタクリル酸メチル粉末、ポリスチレン粉末、スチレンとアクリル酸の共重合体樹脂粉末、ベンゾグアナミン樹脂粉末、ポリ四弗化エチレン粉末、セルロース粉末等）、無機白色顔料（例えば、二酸化チタン、酸化亜鉛等）、無機赤色系顔料（例えば、酸化鉄（ベンガラ）、チタン酸鉄等）、無機褐色系顔料（例えば、 γ -酸化鉄等）、無機黄色系顔料（例えば、黄酸化鉄、黄土等）、無機黒色系顔

料（例えば、黒酸化鉄、低次酸化チタン等）、無機紫色系顔料（例えば、マンゴバイオレット、コバルトバイオレット等）、無機緑色系顔料（例えば、酸化クロム、水酸化クロム、チタン酸コバルト等）、無機青色系顔料（例えば、群青、紺青等）、パール顔料（例えば、酸化チタンコーテッドマイカ、酸化チタンコーテッドオキシ塩化ビスマス、酸化チタンコーテッドタルク、着色酸化チタンコーテッドマイカ、オキシ塩化ビスマス、魚鱗箔等）、金属粉末顔料（例えば、アルミニウムパウダー、銅パウダー等）、ジルコニウム、バリウムまたはアルミニウムレーキ等の有機顔料（例えば、赤色201号、赤色202号、赤色204号、赤色205号、赤色220号、赤色226号、赤色228号、赤色405号、橙色203号、橙色204号、黄色205号、黄色401号、及び青色404号等の有機顔料、赤色3号、赤色104号、赤色106号、赤色227号、赤色230号、赤色401号、赤色505号、橙色205号、黄色4号、黄色5号、黄色202号、黄色203号、緑色3号及び青色1号等）、天然色素（例えば、クロロフィル、 β -カロチン等）等が挙げられる。

[0058] 酵素類としては、加水分解酵素（プロテアーゼ、アミラーゼ、ジアスターゼ、デキストラナーゼ、リパーゼ、セルラーゼ、リゾチーム）、酸化還元酵素（ラッカーゼ、パーオキシダーゼ、カタラーゼ、ラクテートオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、ガラクトースオキシダーゼ、ピルビン酸オキシダーゼ、アルデヒドオキシダーゼ、モノアミンオキシダーゼ、ウレートオキシダーゼ）等が挙げられる。

本発明に使用できる蛋白質分解酵素は、主として老化した肌の角質を効果的に除去する目的で配合され、この目的を満足し、かつ、化粧品に配合可能なものであれば用いることができる。具体的には、化粧品に配合可能な形態にある、例えば、枯草菌、放線菌等の微生物由来のプロテアーゼを例示することができる。なお、プロテアーゼとして、パパインを用いることもできる。

[0059] ビタミン類としては、例えば、ビタミンA、B1、B2、B6、C、E及

びその誘導体、パントテン酸及びその誘導体、ビオチン等が挙げられる。

[0060] 酸化防止剤としては、例えば、トコフェロール類、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸エステル類等が挙げられる。

[0061] pH調整剤としては、例えば、乳酸-乳酸ナトリウム、クエン酸-クエン酸ナトリウム、コハク酸-コハク酸ナトリウム等の緩衝剤等が挙げられる。

[0062] 油剤（油相成分）としては、化粧品や医薬部外品に通常用いられる液体油脂、固体油脂、ロウ類、炭化水素油、高級脂肪酸、合成エステル油、シリコン油等が挙げられる。これら油相成分と上記記載の水相成分を、適当な界面活性剤を組み合わせることで皮膚組成物とすることができる。

[0063] 液体油脂としては、例えば、アボガド油、ツバキ油、タートル油、マカデミアナッツ油、トウモロコシ油、ミンク油、オリーブ油、なたね油、卵黄油、ゴマ油、パーシク油、小麦胚芽油、サザンカ油、ヒマシ油、アマニ油、サフラワー油、綿実油、エノ油、大豆油、落花生油、茶実油、カヤ油、コマユカ油、シナギリ油、日本キリ油、ホホバ油、胚芽油、トリグリセリン等が挙げられる。

[0064] 固体油脂としては、例えば、カカオ脂、ヤシ油、馬脂、硬化ヤシ油、パーム油、牛脂、羊脂、硬化牛脂、パーム核油、豚脂、牛骨脂、モクロウ核油、硬化油、牛脚脂、モクロウ、硬化ヒマシ油等が挙げられる。

[0065] ロウ類としては、例えば、ミツロウ、カンデリラロウ、綿ロウ、カルナウバロウ、ベイベリーロウ、イボタロウ、鯨ロウ、モンタンロウ、ヌカロウ、ラノリン、カポックロウ、酢酸ラノリン、液状ラノリン、サトウキビロウ、ラノリン脂肪酸イソプロピル、ラウリン酸ヘキシル、還元ラノリン、ジョジョバロウ、硬質ラノリン、セラックロウ、ポリオキシエチレンラノリンアルコールエーテル、ポリオキシエチレンラノリンアルコールアセテート、ポリオキシエチレンコレステロールエーテル、ラノリン脂肪酸ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレン水素添加ラノリンアルコールエーテル、パルミチン酸セチルらが挙げられる。

- [0066] 炭化水素油としては、例えば、流動パラフィン、オゾケライト、スクワラン、プリスタン、パラフィン、セレシン、スクワレン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス等が挙げられる。
- [0067] 高級脂肪酸としては、例えば、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ベヘン酸、オレイン酸、ウンデシレン酸、トール酸、リノール酸、リノレイン酸、エイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）等が挙げられる。
- [0068] 合成エステル油としては、例えば、オクタン酸セチル、ミリスチン酸ミリスチル、トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル、テトラ2-エチルヘキサン酸ペンタエリトリット、コハク酸ジオクチル、ジネオペンタン酸トリプロピレングリコール等が挙げられる。
- [0069] シリコーン油としては、例えば、鎖状ポリシロキサン（例えば、ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、ジフェニルポリシロキサン等）；環状ポリシロキサン（例えば、オクタメチルシクロテトラシロキサン、デカメチルシクロペンタシロキサン、ドデカメチルシクロヘキサシロキサン等）、3次元網目構造を形成しているシリコーン樹脂、シリコーンゴム、各種変性ポリシロキサン（アミノ変性ポリシロキサン、ポリエーテル変性ポリシロキサン、アルキル変性ポリシロキサン、フッ素変性ポリシロキサン等）、アクリルシリコーン類等が挙げられる。
- [0070] アミノ酸としては、中性アミノ酸であるグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、脂肪族アミノ酸であり、オキシアミノ酸であるセリン、トレオニン、脂肪族アミノ酸であり、イオウを含むアミノ酸であるシステイン、シスチン、メチオニン、酸性アミノ酸であるグルタミン酸、アスパラギン酸、アミド基をもつアミノ酸であるグルタミン、アスパラギン、塩基性アミノ酸であるアルギニン、芳香族アミノ酸であるフェニルアラニン、チロシン、イミノ基をもつプロリン、オキシプロリンが挙げられる。
- [0071] 本発明の皮膚外用剤組成物の製造方法は、下記工程を含むことを特徴とする。

生体可溶性物質（有価物質）を溶解した水溶液（A）を、生体可溶性物質の溶解性の低い液体物質（B）に混合、又は接触させた環境下で結晶成長させる工程、ここで、該水溶液（A）又は該液体物質（B）中に生体可溶性物質が溶解又は分散していることにより、該高分子有用成分は、結晶成長に伴って有価物質結晶に包含される、及び、前記結晶成長させる工程で得られた、結晶中に高分子有用成分を包含する複合微細針状結晶を皮膚外用剤組成物に配合する工程。

[0072] 以下、生体可溶性物質（有価物質）がタウリンの場合について例を挙げて説明する。

[0073] タウリンの複合微細針状結晶の製造方法

タウリンの複合微細針状結晶の製造方法は、タウリンが溶解した水溶液（A）を、タウリンの溶解性の低い液体物質（B）に混合、又は接触させた環境下で結晶成長させる工程（結晶成長工程）を含む。ここで、該水溶液（A）中又は該液体物質（B）中に高分子有用成分が溶解又は分散していることにより、該高分子有用成分は、結晶成長に伴って該結晶に包含される。

前記液体物質（B）は、水溶性有機溶媒であることが好ましく、前記水溶性有機溶媒としては、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール、1, 2-プロパンジオール、1, 3-プロパンジオール、1, 2-ブタンジオール、1, 3-ブタンジオール、イソプレングリコール、ジエチレングリコール、ジプロピレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、1, 2-ペンタンジオール、1, 2-ヘキサンジオール、シクロヘキシルグリセリン、及びn-ヘキシルグリセリンからなる群より選ばれる1種又は2種以上であることが好ましい。

前記結晶成長工程において、高分子有用成分の濃度は、水溶液（A）中又は液体物質（B）中、0.001質量%以上であることが好ましく、水溶液（A）中のタウリンの濃度は、3~28質量%であることが好ましい。

水溶液（A）と液体物質（B）との混合、又は接触の際、液体物質（B）は、水溶液（A）の全量に対して50質量%以下であることが好ましい。

[0074] タウリンの複合微細針状結晶を含有する皮膚外用剤組成物の製造方法

タウリンの複合微細針状結晶を含有する皮膚外用剤組成物の製造方法は、タウリンが溶解した水溶液（A）を、タウリンの溶解性の低い液体物質（B）に混合、又は接触させた環境下で結晶成長させる工程（結晶成長工程）を含む。ここで、該水溶液（A）中又は該液体物質（B）中に高分子有用成分が溶解又は分散していることにより、該有用成分は、結晶成長に伴って該結晶に包含される。

タウリンの複合微細針状結晶を含有する皮膚外用剤組成物の製造方法は、上記結晶成長工程で得られた、結晶中に高分子有用成分を包含するタウリンの複合微細針状結晶を皮膚外用剤組成物に配合する工程を含む。

[0075] タウリンの複合微細針状結晶を含有する皮膚外用剤組成物の製造方法における上記結晶成長工程の好ましい構成は、上述のタウリンの複合微細針状結晶の製造方法における上記結晶成長工程の好ましい構成と同じである。

[0076] 個々の皮膚外用剤組成物は、製造工程中の水相中の有価物質濃度を飽和濃度以上に保つことで、複合微細針状結晶を保ったまま製剤を調製したり、別途再結晶させて得られた複合微細針状結晶をろ過、乾燥したものを配合することで調製したり、様々な製造方法により調製可能である。詳細は、下記実施例の処方例を参照することができる。

実施例

[0077] 以下、本発明を下記実施例によりさらに詳しく説明する。これら実施例は、単に本発明を具体的に説明するための例であり、本発明の範囲がこれら実施例に限定されるものではない。以下実施例等における配合量は、特に断らない限り、質量％であり、太さ、長さの単位はマイクロメートルである。

[0078] 比較例 1

タウリン 10 質量％、フルオレセインアミン標識ヒアルロン酸ナトリウム（株式会社PGリサーチ製、平均分子量10万～30万）0.1 質量％を含む水溶液 1 mL を 50℃ に加温し均一溶解後、室温まで放冷し、24 時間静置後析出した結晶を濾別、エタノール 10.0 mL で洗浄後乾燥し、結晶物を得た

。得られた結晶を蛍光顕微鏡観察したところ、結晶に蛍光物質の含有は認められなかった。

[0079] 比較例 2

タウリン 10 質量%、フルオレセインアミン標識ヒアルロン酸ナトリウム（株式会社PGリサーチ製、平均分子量120万~160万）0.1 質量%を含む水溶液 1 mL を 50℃ に加温し均一溶解後、室温まで放冷し、24 時間静置後析出した結晶を濾別、エタノール 10.0 mL で洗浄後乾燥し、結晶物を得た。得られた結晶を蛍光顕微鏡観察したところ、結晶に蛍光物質の含有は認められなかった。

[0080] 比較例 3

タウリン 10 質量%、フルオレセインアミン標識コンドロイチン硫酸Cナトリウム（株式会社PGリサーチ製）0.1 質量%を含む水溶液 1 mL を 50℃ に加温し均一溶解後、室温まで放冷し、24 時間静置後析出した結晶を濾別、エタノール 10.0 mL で洗浄後乾燥し、結晶物を得た。得られた結晶を蛍光顕微鏡観察したところ、結晶に蛍光物質の含有は認められなかった。

[0081] 比較例 4

タウリン 10 質量%、フルオレセインアミン標識ヘパラン硫酸ナトリウム（株式会社PGリサーチ製）0.1 質量%を含む水溶液 1 mL を 50℃ に加温し均一溶解後、室温まで放冷し、24 時間静置後析出した結晶を濾別、エタノールで洗浄後乾燥し、結晶物を得た。得られた結晶を蛍光顕微鏡観察したところ、結晶に蛍光物質の含有は認められなかった。

[0082] 比較例 5

タウリン 10 質量%、ヒアルロン酸ナトリウム（キッコーマンバイオケミファ株式会社製、製品名：ヒアルロン酸 FCH-200、平均分子量 180 万~220 万）0.1 質量%を含む水溶液 1 mL を 50℃ に加温し均一溶解後、室温まで放冷し、24 時間静置後析出した結晶を濾別、エタノール 10.0 mL で洗浄後乾燥し、結晶物を得た。

[0083] 比較例 6

タウリン10質量%、ヒアルロン酸ナトリウム（キッコーマンバイオケミファ株式会社製、製品名：ヒアルロン酸FCH-80、平均分子量60万～100万）0.1質量%を含む水溶液1mLを50℃に加温し均一溶解後、室温まで放冷し、24時間静置後析出した結晶を濾別、エタノール10.0mLで洗浄後乾燥し、結晶物を得た。

[0084] 比較例7

タウリン10質量%、ヒアルロン酸ナトリウム（キッコーマンバイオケミファ株式会社製、製品名：ヒアルロン酸FCH-SU、平均分子量5万～11万）0.1質量%を含む水溶液1mLを50℃に加温し均一溶解後、室温まで放冷し、24時間静置後析出した結晶を濾別、エタノール10.0mLで洗浄後乾燥し、結晶物を得た。

[0085] 比較例8

タウリン10質量%、水溶性プロテオグリカン（株式会社リナイス製、製品名：プロテオグリカン-L S、平均分子量90万～140万）0.1質量%を含む水溶液1mLを50℃に加温し均一溶解後、室温まで放冷し、24時間静置後析出した結晶を濾別、エタノール10.0mLで洗浄後乾燥し、結晶物を得た。

[0086] 比較例9

タウリン10質量%、コンドロイチン硫酸ナトリウム（マルハニチロ株式会社製、製品名：外原規コンドロイチン硫酸ナトリウム）0.1質量%を含む水溶液1mLを50℃に加温し均一溶解後、室温まで放冷し、24時間静置後析出した結晶を濾別、エタノール10.0mLで洗浄後乾燥し、結晶物を得た。

[0087] 比較例10

タウリン10質量%、水溶性コラーゲン（片倉コープアグリ株式会社製、製品名：シージェムコラーゲン）0.1質量%を含む水溶液1mLを50℃に加温し均一溶解後、室温まで放冷し、24時間静置後析出した結晶を濾別、エタノール10.0mLで洗浄後乾燥し、結晶物を得た。

[0088] 比較例 1 1

タウリン 10 質量%、ヒアルロン酸ナトリウム（キッコーマンバイオケミファ株式会社製、製品名：ヒアルロン酸 FCH-200、平均分子量 180 万～220 万）0.1 質量%、トリメチルグリシン 5.0 質量%を含む水溶液 1 mL を 50℃ に加温し均一溶解後、室温まで放冷し、24 時間静置後析出した結晶を濾別、エタノール 10.0 mL で洗浄後乾燥し、結晶物を得た。

[0089] 比較例 1 2

タウリン 10 質量%、ヒアルロン酸ナトリウム（キッコーマンバイオケミファ株式会社製、製品名：ヒアルロン酸 FCH-200、平均分子量 180 万～220 万）0.1 質量%、ピロリドンカルボン酸ナトリウム 5.0 質量%を含む水溶液 1 mL を 50℃ に加温し均一溶解後、室温まで放冷し、24 時間静置後析出した結晶を濾別、エタノール 10.0 mL で洗浄後乾燥し、結晶物を得た。

[0090] 実施例 1

タウリン 質量 10%、フルオレセインアミン標識ヒアルロン酸ナトリウム（株式会社 PGリサーチ製、平均分子量 10 万～30 万）0.1 質量%を含む水溶液 1 mL を 50℃ に加温し均一溶解後、エタノール溶液 1.0 mL をゆっくりと静かに注ぎ、二相に分離した界面で析出した結晶を濾別、エタノール 10.0 mL で洗浄後、乾燥し、微黄白色の針状結晶を得た。得られた結晶を蛍光顕微鏡観察したところ、結晶内にフルオレセインアミン標識ヒアルロン酸ナトリウムによる蛍光が確認された。

[0091] 実施例 2

タウリン 10 質量%、フルオレセインアミン標識ヒアルロン酸ナトリウム（株式会社 PGリサーチ製、平均分子量 120 万～160 万）0.1 質量%を含む水溶液 1 mL を 50℃ に加温し均一溶解後、エタノール溶液 1.0 mL をゆっくりと静かに注ぎ、二相に分離した界面で析出した結晶を濾別、エタノール 10.0 mL で洗浄後、乾燥し、微黄白色の針状結晶を得た。得られた結晶

を蛍光顕微鏡観察したところ、結晶内にフルオレセインアミン標識ヒアルロン酸ナトリウムによる蛍光が確認された。蛍光強度によりフルオレセインアミン標識ヒアルロン酸ナトリウムを定量したところ、結晶中に0.004質量%のフルオレセインアミン標識ヒアルロン酸ナトリウムの含有が確認された。

[0092] 実施例3

タウリン10質量%、フルオレセインアミン標識コンドロイチン硫酸Cナトリウム（株式会社PGリサーチ製）0.1質量%を含む水溶液1 mLを50℃に加温し均一溶解後、エタノール溶液1.0 mLをゆっくりと静かに注ぎ、二相に分離した界面で析出した結晶を濾別、エタノール10.0 mLで洗浄後、乾燥し、微黄白色の針状結晶を得た。得られた結晶を蛍光顕微鏡観察したところ、結晶内にフルオレセインアミン標識コンドロイチン硫酸Cナトリウムによる蛍光が確認された。

[0093] 実施例4

タウリン10質量%、フルオレセインアミン標識ヘパラン硫酸ナトリウム（株式会社PGリサーチ製）0.1質量%を含む水溶液1 mLを50℃に加温し均一溶解後、エタノール溶液1.0 mLをゆっくりと静かに注ぎ、二相に分離した界面で析出した結晶を濾別、エタノール10.0 mLで洗浄後、乾燥し、微黄白色の針状結晶を得た。得られた結晶を蛍光顕微鏡観察したところ、結晶内にフルオレセインアミン標識ヘパラン硫酸ナトリウムによる蛍光が確認された。

[0094] 実施例5

ピリドキシン塩酸塩23質量%、フルオレセインアミン標識ヒアルロン酸ナトリウム（株式会社PGリサーチ製、平均分子量10万～30万）0.1質量%を含む水溶液1 mLを50℃に加温し均一溶解後、エタノール溶液1.0 mLをゆっくりと静かに注ぎ、二相に分離した界面で析出した結晶を濾別、エタノール10.0 mLで洗浄後、乾燥し、微黄白色の針状結晶を得た。得られた結晶を蛍光顕微鏡観察したところ、結晶内にフルオレセインアミン

標識ヒアルロン酸ナトリウムによる蛍光が確認された。

[0095] 実施例 6

グリシルグリシン 15 質量%、フルオレセインアミン標識ヒアルロン酸ナトリウム（株式会社PGリサーチ製、平均分子量 10 万～30 万）0.1 質量%を含む水溶液 1 mL を 50℃ に加温し均一溶解後、エタノール溶液 1.0 mL をゆっくりと静かに注ぎ、二相に分離した界面で析出した結晶を濾別、エタノール 10.0 mL で洗浄後、乾燥し、微黄白色の針状結晶を得た。得られた結晶を蛍光顕微鏡観察したところ、結晶内にフルオレセインアミン標識ヒアルロン酸ナトリウムによる蛍光が確認された。

[0096] 実施例 7

グルタチオン 15 質量%、フルオレセインアミン標識ヒアルロン酸ナトリウム（株式会社PGリサーチ製、平均分子量 10 万～30 万）0.1 質量%を含む水溶液 1 mL を 50℃ に加温し均一溶解後、エタノール溶液 1.0 mL をゆっくりと静かに注ぎ、二相に分離した界面で析出した結晶を濾別、エタノール 10.0 mL で洗浄後、乾燥し、微黄白色の針状結晶を得た。得られた結晶を蛍光顕微鏡観察したところ、結晶内にフルオレセインアミン標識ヒアルロン酸ナトリウムによる蛍光が確認された。

[0097] 実施例 8

シメンー5-オール 5 質量%を溶解したエタノール 1.0 mL に、フルオレセインアミン標識ヒアルロン酸ナトリウム（株式会社PGリサーチ製、平均分子量 10 万～30 万）0.1 質量%を含む水溶液 10 mL をゆっくりと静かに注ぎ、析出した結晶を濾別、精製水 10.0 mL で洗浄後、乾燥し、微黄白色の針状結晶を得た。得られた結晶を蛍光顕微鏡観察したところ、結晶内にフルオレセインアミン標識ヒアルロン酸ナトリウムによる蛍光が確認された。

[0098] 実施例 9

没食子酸 5 質量%を溶解したエタノール 1.0 mL に、フルオレセインアミン標識ヒアルロン酸ナトリウム（株式会社PGリサーチ製、平均分子量 10

万～30万) 0.1質量%を含む水溶液1 mLをゆっくりと静かに注ぎ、析出した結晶を濾別、精製水10.0 mLで洗浄後、乾燥し、微黄白色の針状結晶を得た。得られた結晶を蛍光顕微鏡観察したところ、結晶内にフルオレセインアミン標識ヒアルロン酸ナトリウムによる蛍光が確認された。

[0099] 実施例10

タウリン10質量%、ヒアルロン酸ナトリウム（キッコーマンバイオケミファ株式会社製、製品名：ヒアルロン酸FCH-200、平均分子量180万～220万) 0.1質量%を含む水溶液100 mLを50℃に加温し均一溶解後、エタノール溶液50 mLを5回に分けてゆっくりと静かに注ぎ、二相に分離した界面で析出した結晶を濾別、エタノール200 mLで洗浄後、乾燥し、白色の針状結晶を得た。

[0100] 実施例11

タウリン10質量%、ヒアルロン酸ナトリウム（キッコーマンバイオケミファ株式会社製、製品名：ヒアルロン酸FCH-80、平均分子量60万～100万) 0.1質量%を含む水溶液100 mLを50℃に加温し均一溶解後、エタノール溶液50 mLを5回に分けてゆっくりと静かに注ぎ、二相に分離した界面で析出した結晶を濾別、エタノール200 mLで洗浄後、乾燥し、白色の針状結晶を得た。

[0101] 実施例12

タウリン10質量%、ヒアルロン酸ナトリウム（キッコーマンバイオケミファ株式会社製、製品名：ヒアルロン酸FCH-SU、平均分子量5万～11万) 0.1質量%を含む水溶液100 mLを50℃に加温し均一溶解後、エタノール溶液50 mLを5回に分けてゆっくりと静かに注ぎ、二相に分離した界面で析出した結晶を濾別、エタノール200 mLで洗浄後、乾燥し、白色の針状結晶を得た。

[0102] 実施例13

タウリン10質量%、水溶性プロテオグリカン（株式会社リナイス製、製品名：プロテオグリカン-L S、平均分子量90万～140万) 0.1質量

%を含む水溶液100 mLを50℃に加熱し均一溶解後、エタノール溶液50 mLを5回に分けてゆっくりと静かに注ぎ、二相に分離した界面で析出した結晶を濾別、エタノール200 mLで洗浄後、乾燥し、白色の針状結晶を得た。

[0103] 実施例14

タウリン10質量%、コンドロイチン硫酸ナトリウム（マルハニチロ株式会社製、製品名：外原規コンドロイチン硫酸ナトリウム）0.1質量%を含む水溶液100 mLを50℃に加熱し均一溶解後、エタノール溶液50 mLを5回に分けてゆっくりと静かに注ぎ、二相に分離した界面で析出した結晶を濾別、エタノール200 mLで洗浄後、乾燥し、白色の針状結晶を得た。

[0104] 実施例15

タウリン10質量%、水溶性コラーゲン（片倉コープアグリ株式会社製、製品名：シージェムコラーゲン）0.1質量%を含む水溶液100 mLを50℃に加熱し均一溶解後、エタノール溶液50 mLを5回に分けてゆっくりと静かに注ぎ、二相に分離した界面で析出した結晶を濾別、エタノール200 mLで洗浄後、乾燥し、白色の針状結晶を得た。

[0105] 実施例16

タウリン10質量%、フルオレセインイソチオシアナート標識デキストラン（Merck社製、平均分子量4,000）0.1質量%を含む水溶液1 mLを50℃に加熱し均一溶解後、エタノール溶液1.0 mLをゆっくりと静かに注ぎ、二相に分離した界面で析出した結晶を濾別、エタノール10.0 mLで洗浄後、乾燥し、微黄白色の針状結晶を得た。得られた結晶を蛍光顕微鏡観察したところ、結晶内にフルオレセインイソチオシアナート標識デキストランによる蛍光が確認された。蛍光強度によりフルオレセインアミン標識ヒアルロン酸ナトリウムを定量したところ、結晶中に0.18質量%のフルオレセインイソチオシアナート標識デキストランの含有が確認された。

[0106] 実施例17

タウリン10質量%、フルオレセインイソチオシアナート標識デキストラ

ン（Merck社製、平均分子量15万）0.1質量%を含む水溶液1 mLを50℃に加温し均一溶解後、エタノール溶液1.0 mLをゆっくりと静かに注ぎ、二相に分離した界面で析出した結晶を濾別、エタノール10.0 mLで洗浄後、乾燥し、微黄白色の針状結晶を得た。得られた結晶を蛍光顕微鏡観察したところ、結晶内にフルオレセインイソチオシアナート標識デキストランによる蛍光が確認された。蛍光強度によりフルオレセインアミン標識ヒアルロン酸ナトリウムを定量したところ、結晶中に0.058質量%のフルオレセインイソチオシアナート標識デキストランの含有が確認された。

[0107] 実施例18

タウリン10質量%、カルボキシメチルデキストランナトリウム（名糖産業社製、平均分子量100万）0.1質量%を含む水溶液100 mLを50℃に加温し均一溶解後、エタノール溶液50 mLを5回に分けてゆっくりと静かに注ぎ、二相に分離した界面で析出した結晶を濾別、エタノール200 mLで洗浄後、乾燥し、白色の針状結晶を得た。

[0108] 実施例19

タウリン10質量%、ヒアルロン酸ナトリウム（キッコーマンバイオケミファ株式会社製、製品名：ヒアルロン酸FCH-200、平均分子量180万～220万）0.1質量%、トリメチルグリシン5.0質量%を含む水溶液100 mLを50℃に加温し均一溶解後、エタノール溶液50 mLを5回に分けてゆっくりと静かに注ぎ、二相に分離した界面で析出した結晶を濾別、エタノール200 mLで洗浄後、乾燥し、白色の針状結晶を得た。

[0109] 実施例20

タウリン10質量%、ヒアルロン酸ナトリウム（キッコーマンバイオケミファ株式会社製、製品名：ヒアルロン酸FCH-200、平均分子量180万～220万）0.1質量%、ピロリドンカルボン酸ナトリウム5.0質量%を含む水溶液100 mLを50℃に加温し均一溶解後、エタノール溶液50 mLを5回に分けてゆっくりと静かに注ぎ、二相に分離した界面で析出した結晶を濾別、エタノール200 mLで洗浄後、乾燥し、白色の針状結晶を

得た。

[0110] 実施例 2 1

タウリン 10 質量%、ヒアルロン酸ナトリウム（日本新薬株式会社製、製品名：ヒアルロン 3000CS、平均分子量 3,000）0.1 質量%を含む水溶液 100 mL を 50℃ に加温し均一溶解後、エタノール溶液 50 mL を 5 回に分けてゆっくりと静かに注ぎ、二相に分離した界面で析出した結晶を濾別、エタノール 200 mL で洗浄後、乾燥し、白色の針状結晶を得た。

[0111] 比較例 1 - 4 及び実施例 1 - 9 で得られた各結晶物の顕微鏡観察を行った。結晶形、最大の結晶の短径及び長径を確認した。また、蛍光顕微鏡観察を行い、結晶内の蛍光物質の有無について観察を行った結果を表 1 - 4 に示す。

[0112] [表1]

	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4
結晶形	柱状	柱状	柱状	柱状
最大粒子径（短径） μm	664	769	534	620
最大粒子径（長径） μm	2540	3247	2386	3257
結晶内の蛍光の有無	無	無	無	無

[0113] [表2]

	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4
結晶形	針状	針状	針状	針状
最大粒子径（短径） μm	54	47	60	35
最大粒子径（長径） μm	782	621	483	834
結晶内の蛍光の有無	有	有	有	有

[0114] [表3]

	実施例 5	実施例 6	実施例 7	実施例 8
結晶形	粒状	粒状	粒状	針状
最大粒子径（短径） μm	32	24	41	87
最大粒子径（長径） μm	84	51	73	478
結晶内の蛍光の有無	有	有	有	有

[0115] [表4]

	実施例 9
結晶形	針状
最大粒子径 (短径) μm	47
最大粒子径 (長径) μm	2487
結晶内の蛍光の有無	有

[0116] 次に、比較例 5 - 10 及び実施例 10 - 15 で得られた各結晶物を表 5 に示す乳液剤処方、及び表 6 に示す化粧油剤処方に配合した際の使用感を、パネラー 5 名で評価し、表 7 に記載の評点で評価し平均点を算出した。また、使用後 2 時間後の保湿感の有無を評価した。結果を表 8、9 に示す。

乳液剤に関しては、25℃において A 相中のタウリン濃度が飽和濃度となるように設定し、80℃に加熱した A 相に B 相をホモミキサーで混合しながら添加し、25℃まで冷却後、C 相を混合し、得られた組成物に D 層のタウリン結晶物を混合することで結晶を含有した乳液剤を調製した。

化粧油剤については、A 相を 100℃に加熱し混合後、25℃まで冷却し、B 層のタウリン結晶物を混合することで結晶を含有した化粧油剤を調製した。

[0117]

[表5]

	成分	質量%
A相	精製水	61.81
	1,3-プロパンジオール	15.00
	タウリン	6.00
	グリセリン	5.00
	ペンチレングリコール	1.50
	(アクリル酸ヒドロキシエチル/アクリロイルジメチルタウリンNa) コポリマー	1.88
	イソヘキサデカン	1.13
	ポリソルベート80	0.38
B相	スクワラン	5.00
C相	フェノキシエタノール	0.30
D相	比較例5-10、実施例10-15で得られたタウリン結晶物	2.00

[0118] [表6]

	成分	質量%
A相	スクワラン	62.90
	水添ポリデセン	29.00
	水添(スチレン/イソプレン) コポリマー	7.00
	トコフェロール	0.10
B相	比較例5-10、実施例10-15で得られたタウリン結晶物	1.00

[0119] [表7]

0点	常に強いザラザラとした感触を感じる
2点	常に弱いザラザラとした感触を感じる
4点	しばしば弱いザラザラとした感触を感じる
6点	ごくまれに弱いザラザラとした感触を感じる
8点	さらさらとした感触を感じる
10点	とてもさらさらとした感触を感じる

[0120] [表8]

	比較例 5	比較例 6	比較例 7	比較例 8	比較例 9	比較例 10
結晶形	柱状	柱状	柱状	柱状	柱状	柱状
最大粒子径 (短径) μm	1 0 2 4	7 8 2	8 4 1	9 8 5	6 4 2	5 7 4
最大粒子径 (長径) μm	5 0 4 8	3 9 7 4	4 2 1 6	2 4 8 3	4 2 8 7	3 6 7 4
乳液剤の評点	0. 0	0. 0	0. 0	0. 0	0. 0	0. 0
化粧油剤の評点	0. 0	0. 0	0. 0	0. 0	0. 0	0. 0
保湿感の有無	無	無	無	無	無	無

[0121] [表9]

	実施例 10	実施例 11	実施例 12	実施例 13	実施例 14	実施例 15
結晶形	針状	針状	針状	針状	針状	柱状
最大粒子径 (短径) μm	3 2	2 4	4 5	5 7	3 7	1 2 8
最大粒子径 (長径) μm	4 8 5	6 7 1	3 7 9	8 7 9	4 1 2	3 1 2
乳液剤の評点	8. 8	9. 6	9. 2	9. 2	1 0. 0	8. 4
化粧油剤の評点	9. 6	1 0. 0	9. 6	9. 2	1 0. 0	8. 0
保湿感の有無	有	有	有	有	有	有

[0122] 表 8、9 に示したように、本発明の製造方法で得られた結晶は、微細な針状又は柱状結晶を形成しており、また、結晶サイズの制御により、配合品の使用感にザラザラ感がみられず、明らかに使用感が向上していることが確認された。

[0123] 表 1 0、1 1、1 2 に示す美容液処方に配合した際の保湿性を、パネラー 5 名で評価し、表 1 3 に記載の評点で評価し平均点を算出した。結果を表 1 4 に示す。

[0124]

[表10]

	比較例 1 3	比較例 1 4	実施例 2 1	実施例 2 2
精製水	9 0 . 5 質量%	8 5 . 6 質量%	8 5 . 6 質量%	8 6 . 6 質量%
タウリン	8 . 0 質量%	8 . 0 質量%	8 . 0 質量%	8 . 0 質量%
カルボキシビニルポリマー	0 . 2 質量%	0 . 2 質量%	0 . 2 質量%	0 . 2 質量%
アルギニン	0 . 2 質量%	0 . 2 質量%	0 . 2 質量%	0 . 2 質量%
ヒアルロン酸ナトリウム (平均分子量 1 8 0 万 ~ 2 0 0 万)	0 . 1 質量%	—	—	—
トリメチルグリシン	1 . 0 質量%	—	1 . 0 質量%	—
比較例 1 1 の結晶	—	5 . 0 質量%	—	—
実施例 1 0 の結晶	—	—	5 . 0 質量%	—
実施例 1 9 の結晶	—	—	—	5 . 0 質量%

[0125] [表11]

	比較例 1 5	比較例 1 6	実施例 2 3	実施例 2 4
精製水	9 0 . 5 質量%	8 5 . 6 質量%	8 5 . 6 質量%	8 6 . 6 質量%
タウリン	8 . 0 質量%	8 . 0 質量%	8 . 0 質量%	8 . 0 質量%
カルボキシビニルポリマー	0 . 2 質量%	0 . 2 質量%	0 . 2 質量%	0 . 2 質量%
アルギニン	0 . 2 質量%	0 . 2 質量%	0 . 2 質量%	0 . 2 質量%
ヒアルロン酸ナトリウム (平均分子量 1 8 0 万 ~ 2 0 0 万)	0 . 1 質量%	—	—	—
ピロリドンカルボン酸ナトリウム	1 . 0 質量%	—	1 . 0 質量%	—
比較例 5 の結晶	—	5 . 0 質量%	—	—
実施例 1 2 の結晶	—	—	5 . 0 質量%	—
実施例 2 0 の結晶	—	—	—	5 . 0 質量%

[0126]

[表12]

	比較例 17	比較例 18	実施例 25	実施例 26
精製水	91.5995 質量%	91.5995 質量%	81.6質量%	81.6質量%
タウリン	8.0質量%	8.0質量%	8.0質量%	8.0質量%
カルボキシビニ ルポリマー	0.2質量%	0.2質量%	0.2質量%	0.2質量%
アルギニン	0.2質量%	0.2質量%	0.2質量%	0.2質量%
ヒアルロン酸ナ トリウム (平均 分子量3,00 0)	0.0005質 量%	—	—	—
ヒアルロン酸ナ トリウム (平均 分子量180万 ~200万)	—	0.0005質 量%	—	—
実施例10の結 晶	—	—	10.0質量%	—
実施例21の結 晶	—	—	—	10.0質量%

[0127] [表13]

0点	潤いを感じない。
2点	やや潤いを感じる
4点	潤いを感じる。
6点	とても潤いを感じる。

[0128]

[表14]

	評点
比較例 1 3 の組成物	2. 0
比較例 1 4 の組成物	0. 8
比較例 1 5 の組成物	2. 4
比較例 1 6 の組成物	0. 8
比較例 1 7 の組成物	0. 8
比較例 1 8 の組成物	1. 2
実施例 2 1 の組成物	4. 0
実施例 2 2 の組成物	5. 6
実施例 2 3 の組成物	4. 4
実施例 2 4 の組成物	6. 0
実施例 2 5 の組成物	4. 0
実施例 2 6 の組成物	3. 2

[0129] 表 1 4 に示したように、本発明の製造方法で得られた結晶を配合した実施例 2 1 ~ 2 6 の保湿性が明らかに向上しており、特に、実施例 2 2、2 4 の結果に示されたように、水溶性高分子と低分子保湿剤との両成分を微細針状結晶内に内包させることにより、より高い保湿性が得られることが確認され、微細針状結晶内に有用成分を内包することによる優位性が確認された。

[0130] 実施例 2 7 及び比較例 1 9

実施例 2 で得られた微細針状結晶を使用し、フルオレセインアミン標識ヒアルロン酸ナトリウムの皮内への浸透量について測定を行った。

実施例 2 で得られた微細針状結晶 2 0 質量%を含む下記の表の組成物、および、これと同濃度となるようにフルオレセインアミン標識ヒアルロン酸ナトリウムを溶解した比較例の組成物を調製し、得られた組成物をヒト皮膚に塗布した際のフルオレセインアミン標識ヒアルロン酸ナトリウムの皮内への浸透量を比較した。

[0131]

[表15]

	実施例 27	比較例 19
精製水	71.6質量%	91.5992質量%
タウリン	8.0質量%	8.0質量%
カルボキシビニルポリマー	0.2質量%	0.2質量%
アルギニン	0.2質量%	0.2質量%
フルオレセインアミン標識ヒアルロン酸ナトリウム	—	0.0008質量%
実施例 2 のフルオレセインアミン標識ヒアルロン酸ナトリウム含有結晶	20.0質量% (フルオレセインアミン標識ヒアルロン酸ナトリウムとして、0.0008質量%)	—

[0132] 皮膚への浸透量の評価は、有効直径 2.0センチメートル、面積 3.14平方センチメートル、レセプター液容積 2.4 mL の垂直型フランチ型拡散セルを用い、各試料を 100.0 mg / 平方センチメートルでヒト摘出皮膚に塗布した。

4 時間後、試料皮膚よりテープストリッピングにより角質層と表皮・真皮を分離し、角質層、表皮・真皮、レセプター溶液のそれぞれに含まれているフルオレセインアミン標識ヒアルロン酸ナトリウムを蛍光強度により定量を行った。

[0133] 図 4 に示すように、実施例 27 の組成物については、フルオレセインアミン標識ヒアルロン酸ナトリウムが角質層、表皮・真皮層へ浸透していることが確認されたが、比較例 19 の組成物ではフルオレセインアミン標識ヒアルロン酸ナトリウムの浸透は全く確認されなかった。このことにより、微細針状結晶内に有用成分を含有させることにより、該有用成分が表皮・真皮、およびレセプター液まで浸透していることが確認された。

[0134] 実施例 28 及び比較例 20

実施例 17 で得られた微細針状結晶を使用し、フルオレセインイソチオシアナート標識デキストランの皮内への浸透量について測定を行った。

組成物中にフルオレseinイソチオシアナート標識デキストランが0.01質量%の含量となるように実施例17で得られた微細針状結晶を含む下表の組成物、および、フルオレseinイソチオシアナート標識デキストランを溶解した比較例の組成物を調製し、得られた組成物をヒト皮膚に塗布した際のフルオレseinイソチオシアナート標識デキストランの皮内への浸透量を比較した。

[0135] [表16]

	実施例28	比較例20
精製水	74.3質量%	91.59質量%
タウリン	8.0質量%	8.0質量%
カルボキシビニルポリマー	0.2質量%	0.2質量%
アルギニン	0.2質量%	0.2質量%
フルオレseinイソチオシアナート標識デキストラン	—	0.01質量%
実施例17のフルオレseinイソチオシアナート標識デキストラン含有結晶	17.3質量% (フルオレseinイソチオシアナート標識デキストランとして、0.01質量%)	—

[0136] 皮膚への浸透量の評価は、有効直径2.0センチメートル、面積3.14平方センチメートル、レセプター液容積2.4mLの垂直型フランツ型拡散セルを用い、各試料を30.0mg/平方センチメートルでヒト摘出皮膚に塗布した。

4時間後、試料皮膚よりテープストリッピングにより角質層と表皮・真皮を分離し、角質層、表皮・真皮、レセプター溶液のそれぞれに含まれているフルオレseinイソチオシアナート標識デキストランを蛍光強度により定量を行った。

[0137] 図5に示すように、実施例28の組成物については、フルオレseinイソチオシアナート標識デキストランが角質層、表皮・真皮層へ浸透していることが確認されたが、比較例20の組成物ではフルオレseinイソチオシアナート標識デキストランの浸透は全く確認されなかった。このことにより、微

細針状結晶内に有用成分を含有させることにより、該有用成分が表皮・真皮、およびレセプター液まで浸透していることが確認された。

[0138] 以下に処方例を示すが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

[0139] [化粧水]

[A]

精製水	71.60質量%
タウリン	7.80質量%
グリセリン	5.00質量%
ジグリセリン	0.50質量%
ベタイン	0.50質量%
フェノキシエタノール	0.30質量%

[B]

ジプロピレングリコール	10.00質量%
1,2-ペンタンジオール	2.50質量%

[C]

(アクリレーツ/メタクリル酸ステアレス-20) コポリマー

0.45質量%

精製水	1.05質量%
-----	---------

[D]

実施例12で得られた結晶	0.30質量%
--------------	---------

80℃に加熱し、均一溶解したA相を35℃まで冷却し、攪拌しながらB相に加え、35℃で10分間攪拌した。これにC相を加え、ホモキサーで10分間攪拌し均一混合後、D相の結晶を加え、5分間攪拌し、化粧水組成物を得た。

得られた組成物中のタウリンの微細結晶の形状は針状で、最大粒子径（短径）45マイクロメートル、最大粒子径（長径）379マイクロメートルであり、組成物の使用感は滑らかで、使用感の良好な組成物が得られた。

[0140] [水性ゲル]

〔A〕

精製水	71.40質量%
タウリン	8.00質量%
グリセリン	5.00質量%
ラフィノース	0.50質量%
フェノキシエタノール	0.30質量%

〔B〕

ジプロピレングリコール	10.00質量%
1,2-ペンタンジオール	2.50質量%

〔C〕

ポリアクリレートクロスポリマー-6	2.00質量%
-------------------	---------

〔D〕

実施例11で得られた結晶	0.30質量%
--------------	---------

80℃に加温し、均一溶解したA相を35℃まで冷却し、攪拌しながらB相に加え、35℃で10分間攪拌し、タウリンの微細針状結晶を析出させた。これにC相を加え、ホモキサーで10分間攪拌し均一混合後、D相の結晶を加え、5分間攪拌し、水性ゲル組成物を得た。

得られた組成物中のタウリンの微細結晶の形状は針状で、最大粒子径（短径）24マイクロメートル、最大粒子径（長径）671マイクロメートルであった。得られた組成物の使用感は滑らかで、使用感の良好な組成物が得られた。

〔0141〕 〔乳液〕

〔A〕

精製水	60.10質量%
タウリン	8.00質量%
グリセリン	5.00質量%
フルオレセインアミン標識ヒアルロン酸ナトリウム	0.1質量%

〔B〕

1, 3-プロパンジオール	15.00質量%
3-O-エチルアスコルビン酸	3.00質量%
ペンチレングリコール	1.50質量%
フェノキシエタノール	0.30質量%

[C]

(アクリル酸ヒドロキシエチル/アクリロイルジメチルタウリンNa) コポリマー	0.75質量%
イソヘキサデカン	0.45質量%
ポリソルベート80	0.15質量%
精製水	0.65質量%

[D]

スクワラン	5.00質量%
-------	---------

80℃に加熱し、均一溶解したA相を35℃まで冷却し、攪拌しながらB相に加え、35℃で10分間攪拌し、タウリンの微細針状結晶を析出させた。これにC相の混合物を加え、ホモキサーで5分間攪拌し均一混合後、D相を加え10分間ホモキサーで攪拌して乳化し、乳液組成物を得た。

得られた組成物中のタウリンの微細結晶の形状は針状で、最大粒子径（短径）30マイクロメートル、最大粒子径（長径）250マイクロメートルであり、得られた組成物から取り出した結晶の分析を行い、高速液体クロマトグラフィーの分析により、3-O-エチルアスコルビン酸が含有されていることが確認された。蛍光顕微鏡観察により結晶内にフルオレセインアミン標識ヒアルロン酸ナトリウムが含有されていることが確認された。得られた組成物の使用感は滑らかで、使用感の良好な組成物が得られた。

[0142] [O/W型クリーム]

[A]

精製水	62.50質量%
タウリン	8.00質量%
グリセリン	5.00質量%

ニコチン酸アミド 5.00質量%
フルオレセインアミン標識コンドロイチン硫酸Cナトリウム 0.50質量%

[B]

1,3-プロパンジオール 15.00質量%
ペンチレングリコール 1.50質量%
フェノキシエタノール 0.30質量%

[C]

(アクリル酸ヒドロキシエチル/アクリロイルジメチルタウリンNa)コポリマー 0.75質量%
ポリソルベート80 0.15質量%
精製水 0.65質量%

[D]

スクワラン 0.65質量%

80℃に加温し、均一溶解したA相を35℃まで冷却し、攪拌しながらB相に加え、35℃で10分間攪拌し、タウリンの微細針状結晶を析出させた。これにC相の混合物を加え、ホモキサーで5分間攪拌し均一混合後、D相を加え10分間ホモキサーで攪拌して乳化し、O/W型クリーム組成物を得た。

得られた組成物中のタウリンの微細結晶の形状は針状で、最大粒子径（短径）30マイクロメートル、最大粒子径（長径）250マイクロメートルであり、得られた組成物から取り出した結晶の分析を行い、高速液体クロマトグラフィーの分析により、ニコチン酸アミドが含有されていることが確認された。蛍光顕微鏡観察により結晶内にフルオレセインアミン標識コンドロイチン硫酸Cナトリウムが含有されていることが確認された。得られた組成物の使用感は滑らかで、使用感の良好な組成物が得られた。

[0143] [W/O型クリーム]

[A]

精製水	31.80質量%
タウリン	7.00質量%
グリセリン	5.00質量%
Ｌ－アスコルビン酸－２－グルコシド	2.00質量%
フルオレセインアミン標識ヘパラン硫酸ナトリウム	0.50質量%

〔B〕

1,3-プロパンジオール	9.00質量%
1,2-ヘキサジオール	0.70質量%
フェノキシエタノール	0.30質量%

〔C〕

ミリスチン酸イソプロピル	33.70質量%
ホホバ油	5.00質量%
ポリリシノレイン酸ポリグリセリル－6	3.25質量%
イソステアリン酸ポリグリセリル－2	1.00質量%
ジステアルジモニウムヘクトライト	0.75質量%

80℃に加熱し、均一溶解したA相を35℃まで冷却し、攪拌しながらB相に加え、35℃で10分間攪拌し、タウリンの微細針状結晶を析出させた。この混合液を均一混合したC相にホモキサーをかけながら5分間かけて加えたのち、10分間ホモキサーで攪拌して乳化し、W/O型クリーム組成物を得た。

得られた組成物中のタウリンの微細結晶の形状は針状で、最大粒子径（短径）25マイクロメートル、最大粒子径（長径）200マイクロメートルであり、得られた組成物から取り出した結晶の分析を行い、高速液体クロマトグラフィーの分析により、Ｌ－アスコルビン酸－２－グルコシドが含有されていることが確認された。蛍光顕微鏡観察により結晶内にフルオレセインアミン標識ヘパラン硫酸ナトリウムが含有されていることが確認された。得られた組成物の使用感は滑らかで、使用感の良好な組成物が得られた。

[0144] 〔化粧油〕

〔A〕

2-エチルヘキサン酸セチル	63.40質量%
水添ポリデセン	29.00質量%
水添（スチレン／イソプレン）コポリマー	7.00質量%
トコフェロール	0.10質量%

〔B〕

実施例13で得られたタウリン微細針状結晶	0.50質量%
----------------------	---------

A相を100℃に加温し、均一になるまで攪拌した。これを35℃まで冷却しB相を加え、攪拌して均一に分散し、化粧油組成物を得た。

得られた組成物中のタウリンの微細結晶の形状は針状で、最大粒子径（短径）57マイクロメートル、最大粒子径（長径）879マイクロメートルであった。得られた組成物の使用感は滑らかで、使用感の良好な組成物が得られた。

[0145] 本発明によって得られた結晶の蛍光顕微鏡写真の例を図1～図3に示す。本結晶は、実施例2によって得られたものである。

請求の範囲

- [請求項1] 生体可溶性物質の結晶中に高分子有用成分を包含する複合微細針状結晶を含有することを特徴とする皮膚外用剤組成物。
- [請求項2] 前記複合微細針状結晶が少なくとも一部分散されて含有している、請求項1に記載の皮膚外用剤組成物。
- [請求項3] 前記複合微細針状結晶は空間を有し、該空間中に高分子有用成分が内包されている、請求項1又は2に記載の皮膚外用剤組成物。
- [請求項4] 前記複合微細針状結晶の太さが150マイクロメートル以下、長さが3000マイクロメートル以下である、請求項1～3のいずれか1項に記載の皮膚外用剤組成物。
- [請求項5] 前記生体可溶性物質がアミノ酸類、ペプチド類、及びビタミン類からなる群より選ばれる、請求項1～4のいずれか1項に記載の皮膚外用剤組成物。
- [請求項6] 前記生体可溶性物質がタウリンである、請求項1～5のいずれか1項に記載の皮膚外用剤組成物。
- [請求項7] 前記生体可溶性物質がタウリンであり、タウリン結晶中の前記高分子有用成分の包含率が0.001質量%～30質量%である、請求項1～6のいずれか1項に記載の皮膚外用剤組成物。
- [請求項8] 前記生体可溶性物質がシメン-5-オールである、請求項1～5のいずれか1項に記載の皮膚外用剤組成物。
- [請求項9] 前記生体可溶性物質が没食子酸である、請求項1～5のいずれか1項に記載の皮膚外用剤組成物。
- [請求項10] 前記高分子有用成分が、ヒアルロン酸及びその塩、加水分解ヒアルロン酸及びその塩、アセチルヒアルロン酸及びその塩、アシル化ヒアルロン酸及びその塩、その他ヒアルロン酸誘導体及びその塩、コンドロイチン硫酸及びその塩、コンドロイチン硫酸誘導体及びその塩、エラスチン、加水分解エラスチン、水溶性コラーゲン、アテロコラーゲン、アシル加水分解コラーゲン、サクシニルアテロコラーゲン、サク

シノイルアテロコラーゲン、水溶性コラーゲンクロスポリマー、水溶性エラスチン、水溶性プロテオグリカン、ヘパリン類似物質、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・メタクリル酸ブチル共重合体、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・メタクリル酸ステアリル共重合体、グリセリル-N-(2-メタクリロイルオキシエチル)カルバメート・メタクリル酸ステアリル共重合体、デキストラン、カルボキシメチルデキストラン及びその塩、並びに、スイゼンジノリ多糖体からなる群より選ばれる1種又は2種以上である、請求項1～8のいずれか1項に記載の皮膚外用剤組成物。

[請求項11] さらに、皮膚外用剤組成物媒体中にも前記高分子有用成分の1種又は2種以上が溶解ないし分散している、請求項1～10のいずれか1項に記載の皮膚外用剤組成物。

[請求項12] 生体可溶性物質であるタウリンが溶解した水溶液(A)を、タウリンの溶解性の低い液体物質(B)に混合、又は接触させた環境下で結晶成長させる工程を含み、ここで、該水溶液(A)中又は該液体物質(B)中に高分子有用成分が溶解又は分散していることにより、該高分子有用成分は、結晶成長に伴って該結晶に包含されることを特徴とする、結晶中に高分子有用成分を包含するタウリンの複合微細針状結晶の製造方法。

[請求項13] 前記液体物質(B)が水溶性有機溶媒である、請求項12に記載の製造方法。

[請求項14] 前記水溶性有機溶媒が、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール、1,2-プロパンジオール、1,3-プロパンジオール、1,2-ブタンジオール、1,3-ブタンジオール、イソプレングリコール、ジエチレングリコール、ジプロピレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、1,2-ペンタンジオール、1,2-ヘキサンジオール、シクロヘキシルグリセリン、及びn-ヘキシルグリセリンからなる群より選ばれる1種又は2種以上である、請求項13

に記載の製造方法。

[請求項15] 前記高分子有用成分の濃度が、前記水溶液（A）中又は前記液体物質（B）中、0.001質量%以上である、請求項12～14のいずれか1項に記載の製造方法。

[請求項16] 前記水溶液（A）中のタウリンの濃度が3～28質量%である、請求項12～15のいずれか1項に記載の製造方法。

[請求項17] 前記液体物質（B）が、前記水溶液（A）の全量に対して50質量%以下である、請求項12～16のいずれか1項に記載の製造方法。

[請求項18] 結晶中に高分子有用成分を包含するタウリンの複合微細針状結晶を含有する皮膚外用剤組成物の製造方法であって、下記工程：
タウリンが溶解した水溶液（A）を、タウリンの溶解性の低い液体物質（B）に混合、又は接触させた環境下で結晶成長させる工程、ここで、該水溶液（A）中又は該液体物質（B）中に高分子有用成分が溶解又は分散していることにより、該高分子有用成分は、結晶成長に伴って該結晶に包含される、及び、
前記結晶成長させる工程で得られた、結晶中に高分子有用成分を包含するタウリンの複合微細針状結晶を皮膚外用剤組成物に配合する工程、を含む、製造方法。

[請求項19] 前記高分子有用成分の濃度が、前記水溶液（A）中又は前記液体物質（B）中、0.001質量%以上である、請求項18に記載の製造方法。

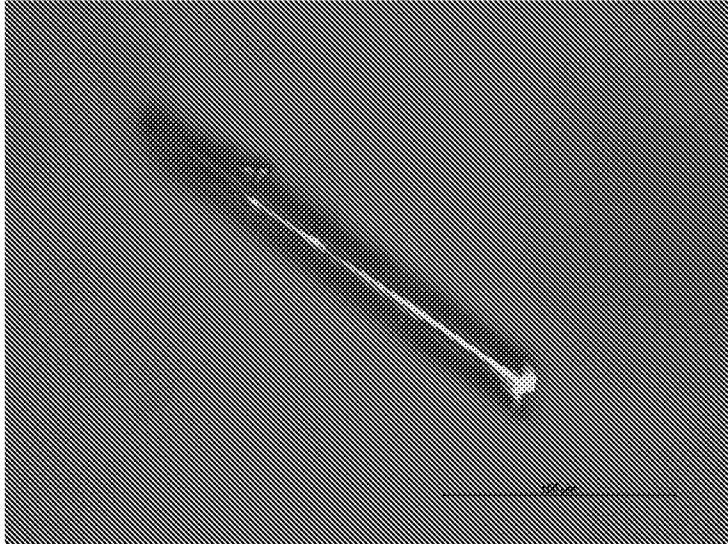
[請求項20] 前記水溶液（A）中のタウリンの濃度が3～28質量%である、請求項18又は19に記載の製造方法。

[請求項21] 前記液体物質（B）が、前記水溶液（A）の全量に対して50質量%以下である、請求項18～20のいずれか1項に記載の製造方法。

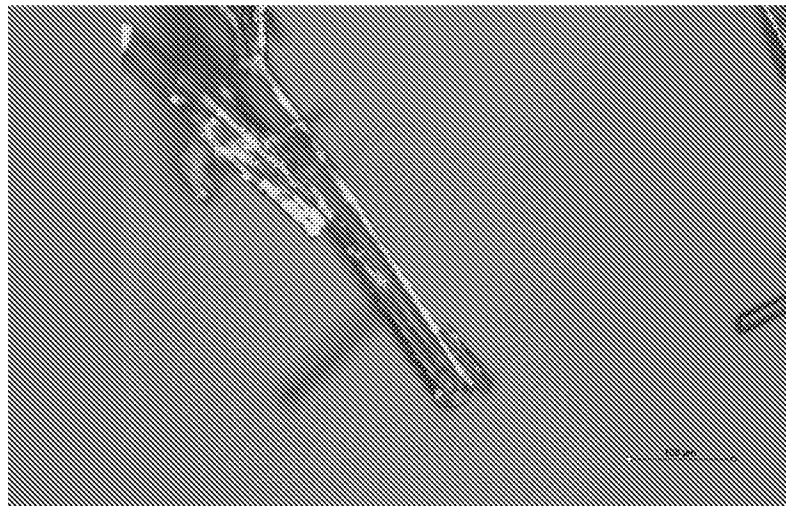
[請求項22] 前記液体物質（B）が水溶性有機溶媒であり、
前記水溶性有機溶媒が、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール、1,2-プロパンジオール、1,3-プロパンジ

オール、1, 2-ブタンジオール、1, 3-ブタンジオール、イソプレングリコール、ジエチレングリコール、ジプロピレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、1, 2-ペンタンジオール、1, 2-ヘキサンジオール、シクロヘキシルグリセリン、及びn-ヘキシルグリセリンからなる群より選ばれる1種又は2種以上である、請求項18～21のいずれか1項に記載の製造方法。

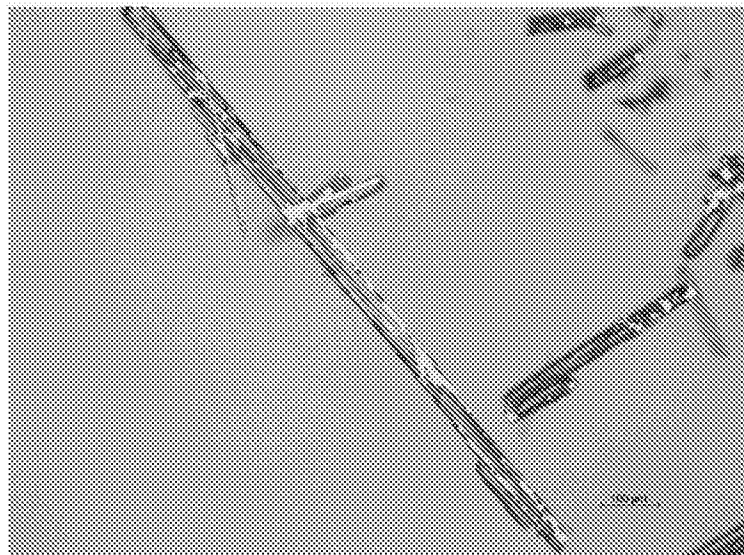
[図1]



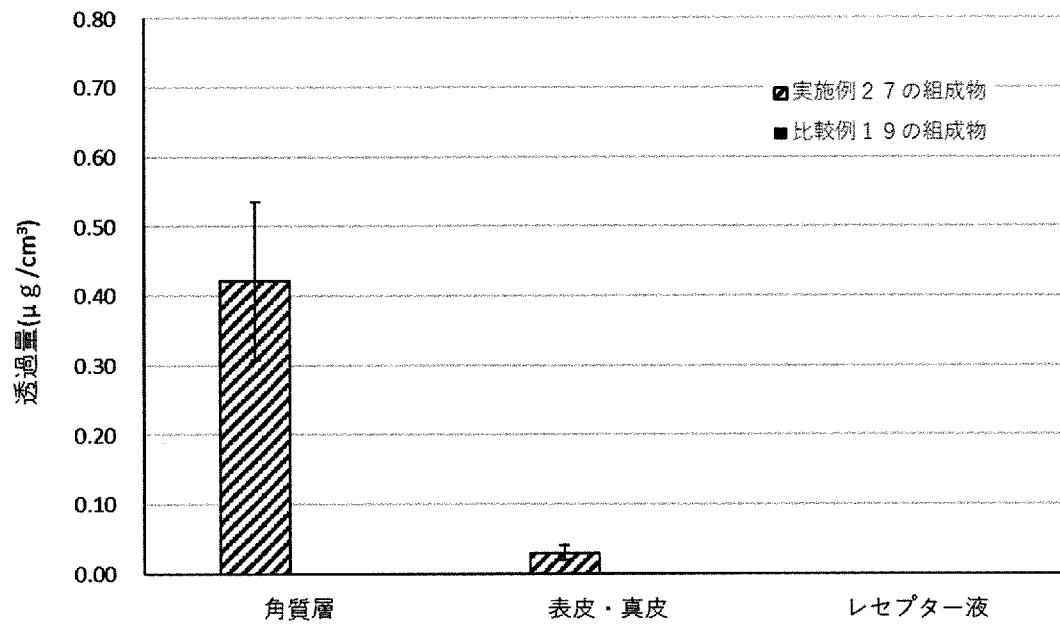
[図2]



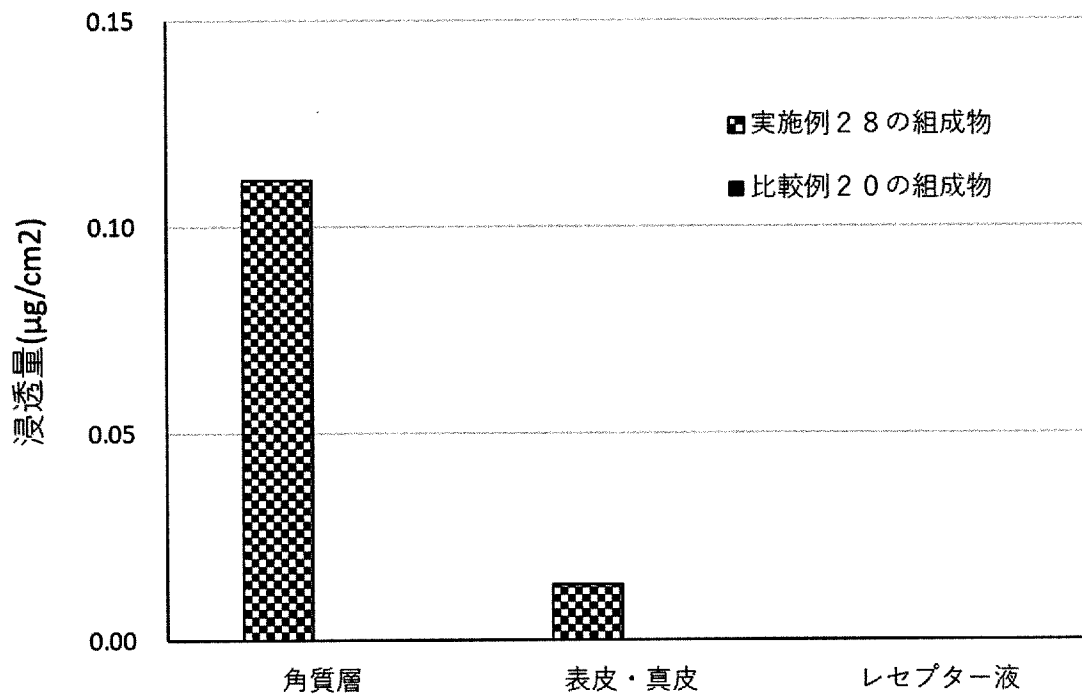
[図3]



[図4]



[図5]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/013116

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 8/44(2006.01)i; **A61K 8/34**(2006.01)i; **A61K 8/64**(2006.01)i; **A61K 8/67**(2006.01)i; **A61K 8/73**(2006.01)i;
A61K 8/81(2006.01)i; **A61K 8/84**(2006.01)i; **A61Q 19/00**(2006.01)i
 FI: A61K8/44; A61K8/67; A61K8/34; A61K8/64; A61K8/73; A61K8/81; A61K8/84; A61Q19/00

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)

A61K8/44; A61K8/34; A61K8/64; A61K8/67; A61K8/73; A61K8/81; A61K8/84; 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 1971-2024
 Registered utility model specifications of Japan 1996-2024
 Published registered utility model applications of Japan 1994-2024

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 112574075 A (JIANGSU YUANYANG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 30 March 2021 (2021-03-30) entire text	1-22
A	CN 102659644 A (NANJING YOKO BIO MEDICAL CO., LTD.) 12 September 2012 (2012-09-12) entire text, all drawings	1-22
A	WO 2017/159555 A1 (KYOUWA HAKKO BIO CO., LTD.) 21 September 2017 (2017-09-21) entire text, all drawings	1-22
A	JP 60-155159 A (RICHARDSON VICKS INC.) 15 August 1985 (1985-08-15) entire text	1-22
A	CN 113233976 A (GUANGZHOU CUIPU BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 10 August 2021 (2021-08-10) entire text, all drawings	1-22

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
 “D” document cited by the applicant in the international application
 “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

08 May 2024

Date of mailing of the international search report

18 June 2024

Name and mailing address of the ISA/JP

**Japan Patent Office (ISA/JP)
 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915
 Japan**

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/013116

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 2023/210059 A1 (COSMED PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 02 November 2023 (2023-11-02) entire text, all drawings	1-22
P, A	WO 2023/199995 A1 (COSMED PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 19 October 2023 (2023-10-19) entire text, all drawings	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2024/013116

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN	112574075	A	30 March 2021	(Family: none)	
CN	102659644	A	12 September 2012	(Family: none)	
WO	2017/159555	A1	21 September 2017	US 2019/0071466 A1 entire text, all drawings	
				EP 3431488 A1	
				CN 108779147 A	
				KR 10-2018-0127347 A	
JP	60-155159	A	15 August 1985	US 4070450 A entire text	
				GB 1457495 A	
				FR 2267758 A1	
CN	113233976	A	10 August 2021	(Family: none)	
WO	2023/210059	A1	02 November 2023	CN 117460490 A	
				KR 10-2024-0001707 A	
WO	2023/199995	A1	19 October 2023	(Family: none)	

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K 8/44(2006.01)i; A61K 8/34(2006.01)i; A61K 8/64(2006.01)i; A61K 8/67(2006.01)i; A61K 8/73(2006.01)i; A61K 8/81(2006.01)i; A61K 8/84(2006.01)i; A61Q 19/00(2006.01)i FI: A61K8/44; A61K8/67; A61K8/34; A61K8/64; A61K8/73; A61K8/81; A61K8/84; A61Q19/00</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>A61K8/44; A61K8/34; A61K8/64; A61K8/67; A61K8/73; A61K8/81; A61K8/84; 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 - 2024年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2024年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2024年</td> </tr> </table> <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>			日本国実用新案公報	1922 - 1996年	日本国公開実用新案公報	1971 - 2024年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2024年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2024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 - 2024年																																	
日本国実用新案登録公報	1996 - 2024年																																	
日本国登録実用新案公報	1994 - 2024年																																	
<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>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 112574075 A (JIANGSU YUANYANG PHARMACEUTICAL CO LTD) 30.03.2021 (2021 - 03 - 30) 全文</td> <td>1-22</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102659644 A (NANJING YOKO BIO MEDICAL CO LTD) 12.09.2012 (2012 - 09 - 12) 全文, 全図</td> <td>1-22</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2017/159555 A1 (協和発酵バイオ株式会社) 21.09.2017 (2017 - 09 - 21) 全文, 全図</td> <td>1-22</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 60-155159 A (リチャードソン・ヴィツクス・インコーポレーテッド) 15.08.1985 (1985 - 08 - 15) 全文</td> <td>1-22</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 113233976 A (GUANGZHOU CUIPU BIOTECHNOLOGY CO LTD) 10.08.2021 (2021 - 08 - 10) 全文, 全図</td> <td>1-22</td> </tr> </tbody> </table> <p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p> <table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリー</td> <td>“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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“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</td> <td>“&” 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>“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）</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</td> <td></td> </tr> </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	A	CN 112574075 A (JIANGSU YUANYANG PHARMACEUTICAL CO LTD) 30.03.2021 (2021 - 03 - 30) 全文	1-22	A	CN 102659644 A (NANJING YOKO BIO MEDICAL CO LTD) 12.09.2012 (2012 - 09 - 12) 全文, 全図	1-22	A	WO 2017/159555 A1 (協和発酵バイオ株式会社) 21.09.2017 (2017 - 09 - 21) 全文, 全図	1-22	A	JP 60-155159 A (リチャードソン・ヴィツクス・インコーポレーテッド) 15.08.1985 (1985 - 08 - 15) 全文	1-22	A	CN 113233976 A (GUANGZHOU CUIPU BIOTECHNOLOGY CO LTD) 10.08.2021 (2021 - 08 - 10) 全文, 全図	1-22	* 引用文献のカテゴリー	“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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの	“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	“D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献	“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	“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	“&” 同一パテントファミリー文献	“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）		“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献	
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	CN 112574075 A (JIANGSU YUANYANG PHARMACEUTICAL CO LTD) 30.03.2021 (2021 - 03 - 30) 全文	1-22																																
A	CN 102659644 A (NANJING YOKO BIO MEDICAL CO LTD) 12.09.2012 (2012 - 09 - 12) 全文, 全図	1-22																																
A	WO 2017/159555 A1 (協和発酵バイオ株式会社) 21.09.2017 (2017 - 09 - 21) 全文, 全図	1-22																																
A	JP 60-155159 A (リチャードソン・ヴィツクス・インコーポレーテッド) 15.08.1985 (1985 - 08 - 15) 全文	1-22																																
A	CN 113233976 A (GUANGZHOU CUIPU BIOTECHNOLOGY CO LTD) 10.08.2021 (2021 - 08 - 10) 全文, 全図	1-22																																
* 引用文献のカテゴリー	“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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの																																	
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの	“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																																	
“D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献	“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																																	
“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	“&” 同一パテントファミリー文献																																	
“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）																																		
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献																																		
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献																																		
<p>国際調査を完了した日</p> <p>08.05.2024</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>18.06.2024</p>																																	
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>田中 雅之 4Z 8378</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3480</p>																																	

C. 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
P, A	WO 2023/210059 A1 (コスメディ製薬株式会社) 02.11.2023 (2023 - 11 - 02) 全文, 全図	1-22
P, A	WO 2023/199995 A1 (コスメディ製薬株式会社) 19.10.2023 (2023 - 10 - 19) 全文, 全図	1-22

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2024/013116

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
CN 112574075 A	30.03.2021	(ファミリーなし)	
CN 102659644 A	12.09.2012	(ファミリーなし)	
WO 2017/159555 A1	21.09.2017	US 2019/0071466 A1 全文, 全図 EP 3431488 A1 CN 108779147 A KR 10-2018-0127347 A	
JP 60-155159 A	15.08.1985	US 4070450 A 全文 GB 1457495 A FR 2267758 A1	
CN 113233976 A	10.08.2021	(ファミリーなし)	
WO 2023/210059 A1	02.11.2023	CN 117460490 A KR 10-2024-0001707 A	
WO 2023/199995 A1	19.10.2023	(ファミリーなし)	