

(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
2016 年 7 月 21 日(21.07.2016)



(10) 国際公開番号

WO 2016/114340 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 8/64 (2006.01) *A61Q 17/04* (2006.01)
A61K 8/27 (2006.01) *A61Q 19/02* (2006.01)
A61K 8/29 (2006.01) *C07K 11/02* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/050945
- (22) 国際出願日: 2016 年 1 月 14 日(14.01.2016)
- (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 2015-006204 2015 年 1 月 15 日(15.01.2015) JP
- (71) 出願人: 株式会社カネカ (KANEKA CORPORATION) [JP/JP]; 〒5308288 大阪府大阪市北区中之島二丁目 3 番 1 8 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 長野 卓人(NAGANO, Takuto); 〒5308288 大阪府大阪市北区中之島二丁目 3 番 1 8 号 株式会社カネカ内 Osaka (JP). 野口 貴三郎(NOGUCHI, Kisaburo); 〒5660072 大阪府摂津市鳥飼西五丁目 1 番 1 号 株式会社カネカ内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 植木 久一, 外(UEKI, Kyuichi et al.); 〒5300003 大阪府大阪市北区堂島 2 丁目 1 番 1 6 号 フジタ東洋紡ビル 9 階 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, 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:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: UV PROTECTIVE AGENT

(54) 発明の名称: 紫外線防御剤

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a UV protective agent that is safe and has exceptional dispersibility of titanium oxide particles and zinc oxide particles even when the amount of surfactant compounded is decreased. The UV protective agent of the present invention is characterized by containing titanium oxide particles and/or zinc oxide particles, a cyclic lipopeptide biosurfactant, and a solvent.

(57) 要約: 本発明は、安全であり、界面活性剤の配合量が低減されているにもかかわらず、酸化チタン粒子や酸化亜鉛粒子の分散性に優れている紫外線防御剤を提供することを目的とする。本発明に係る紫外線防御剤は、酸化チタン粒子および/または酸化亜鉛粒子、環状リポペプチドバイオサーファクタント並びに溶媒を含むことを特徴とする。



WO 2016/114340 A1

明 細 書

発明の名称：紫外線防御剤

技術分野

[0001] 本発明は、酸化チタン粒子および／または酸化亜鉛粒子を有効成分とし、酸化チタン粒子および酸化亜鉛粒子の分散性に優れる紫外線防御剤に関するものである。

背景技術

[0002] 紫外線は、その波長により比較的長波長（400～320nm）のUV-A、中波長（320～280nm）のUV-B、短波長（280nm以下）のUV-Cに分類されている。紫外線は太陽光線の中にも含まれており、ヒトの皮膚や毛髪にダメージを与えることが知られているが、UV-Bの一部とUV-Cは地上に届かないため、問題となるのはUV-AとUV-Bである。

[0003] 即ち、UV-Aは皮膚の奥深くにまで侵入してメラニン産生細胞を刺激することによりメラニンを産生させ、肌を黒化する。また、長時間のUV-A照射により皮膚の老化が促進される。UV-Bはさらに有害であり、皮膚に対して急性の炎症（紅斑）や火傷、色素沈着を引き起こす原因となり、さらには肌の老化や皮膚がんを誘発するおそれがある。また、頭髮を構成するケラチンはタンパク質であることから、当然に紫外線から悪影響を受ける。

[0004] よって、皮膚や毛髪の老化促進を予防し、シミやソバカスの発生ならびに悪化を防止するためには紫外線から皮膚を保護することが重要となる。現在のところ、紫外線から特に皮膚を保護するための方策としては、紫外線防御剤を皮膚に塗布することが簡便かつ有効な手段と考えられている。

[0005] 紫外線防御剤の主な有効成分としては、照射された紫外線を吸収して皮膚表面において可視光線や赤外線に変換するなどの効果を発揮する紫外線吸収材の他、照射された紫外線を反射・散乱する紫外線反射材が挙げられる。公知の紫外線反射材としては、酸化チタンや酸化亜鉛などの粉体が主に用いら

れている。

[0006] しかし、一般的な酸化チタン粒子や酸化亜鉛粒子は溶媒に溶解することではなく、沈殿する傾向がある。よって、親水化处理または疎水化处理することにより、水性溶媒または油性溶媒への親和性を高めた酸化チタン粒子などが開発されている。しかし紫外線防御剤は、安全性や使用感などの観点から、一般的に水性溶媒と油性溶媒の両方を含むエマルションからなるため、酸化チタン粒子や酸化亜鉛粒子には水性溶媒と油性溶媒の両方に対する分散性が求められる。そこで、酸化チタン粒子や酸化亜鉛粒子を含む紫外線防御剤製品には使用前に容器をよく振って粒子を分散させるといった注意書きが製品に付されることもあるが、酸化チタン粒子や酸化亜鉛粒子の分散性を高める様々な工夫が為されている。

[0007] 例えば特許文献1には、金属酸化物粒子の分散性を高めるため、アクリル-シリコン系グラフト共重合体とシリコン系界面活性剤を配合した水中油型化粧料が開示されている。特許文献2には、ポリエーテル変性シリコン、酸化チタン、酸化亜鉛、揮発性油剤、エラストマーオルガノポリシロキサンおよびセチルジメチコンを含む油中水型日焼け止め化粧料が開示されている。特許文献3には、非イオン性界面活性剤と陰イオン性界面活性剤、油相、および無機のコロイド粒子を含む組成物が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：特開2013-95705号公報

特許文献2：特開2008-208044号公報

特許文献3：特開2006-83169号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 上述したように、酸化チタン粒子などの分散性を改善するために、紫外線防御剤には安価で乳化能の高い合成界面活性剤が主に用いられている。

[0010] しかし、皮膚などに適用され且つ長時間洗い流されることのない紫外線防御剤には、経皮毒性の問題がある合成界面活性剤は好ましくなく、また、その他の界面活性剤を使用するにしてもその量はできるだけ低減することが好ましい。

[0011] そこで本発明は、安全であり、界面活性剤の配合量が低減されているにもかかわらず、酸化チタン粒子や酸化亜鉛粒子の分散性に優れている紫外線防御剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

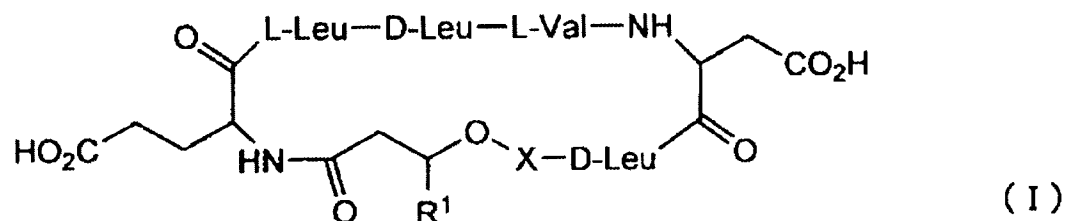
[0012] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた。その結果、環状リポペプチドバイオサーファクタントが酸化チタン粒子や酸化亜鉛粒子の分散性を特に向上させることから、界面活性剤として環状リポペプチドバイオサーファクタントを用いることにより分散安定性の良好な紫外線防御剤が得られたり、或いは界面活性剤の使用量を低減できることを見出して、本発明を完成した。

[0013] 以下、本発明を示す。

[0014] [1] 酸化チタン粒子および／または酸化亜鉛粒子、環状リポペプチドバイオサーファクタント並びに溶媒を含むことを特徴とする紫外線防御剤。

[0015] [2] 上記環状リポペプチドバイオサーファクタントが、下記式(1)で表されるサーファクチンまたはその塩である上記[1]に記載の紫外線防御剤。

[化1]



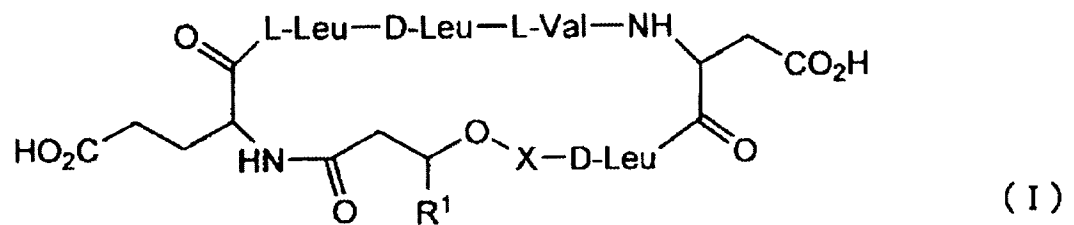
[式中、

Xは、ロイシン、イソロイシンおよびバリンから選択されるアミノ酸残基

線反射材、環状リポペプチドバイオサーファクタント並びに溶媒を含む紫外線防御剤を皮膚に塗布する工程を含むことを特徴とする紫外線防御方法。

[0023] [10] 上記環状リポペプチドバイオサーファクタントが、下記式（I）で表されるサーファクチンまたはその塩である上記[9]に記載の紫外線防御方法。

[化3]



[式中、

Xは、ロイシン、イソロイシンおよびバリンから選択されるアミノ酸残基を示し；

R¹はC₉₋₁₈アルキル基を示す]

[0024] [11] 上記紫外線防御剤がさらに多価アルコールを含む上記[9]に記載の紫外線防御方法。

[0025] [12] 上記紫外線防御剤全体に対する上記環状リポペプチドバイオサーファクタントの割合が0.1質量%以上、5質量%以下である上記[9]に記載の紫外線防御方法。

発明の効果

[0026] 本発明で用いる環状リポペプチドバイオサーファクタントは、酸化チタン粒子や酸化亜鉛粒子の分散安定性を顕著に向上させることができる。よって、界面活性剤として環状リポペプチドバイオサーファクタントを配合することにより、分散安定性が極めて良好な紫外線防御剤が得られ、また、紫外線防御剤における界面活性剤の配合量を低減することが可能になる。また、環状リポペプチドバイオサーファクタントは、ペプチド化合物であることから生体にも安全であり、生分解され易いことから環境に与える負荷も少ない。

よって本発明は、分散安定性や安全性に優れた紫外線防御剤の提供を可能にするものとして、産業上非常に有用である。

図面の簡単な説明

[0027] [図1]図1は、親水性酸化チタン粒子、界面活性剤、油性溶媒の混合物を42日間静置した後の写真である。

[図2]図2は、親水性酸化チタン粒子、界面活性剤、グリセリン、油性溶媒の混合物を41日間静置した後の写真である。

[図3]図3は、親水性酸化チタン粒子、界面活性剤、グリセリン、油性溶媒の混合物の調製直後と50℃で37日間または36日間静置した後の写真である。

[図4]図4は、比較的高濃度の親水性酸化チタン粒子、界面活性剤、グリセリン、油性溶媒の混合物を50℃で33日間静置した後の写真である。

[図5]図5は、疎水性酸化チタン粒子、界面活性剤、グリセリン、水の混合物を5日間静置した後の写真である。

[図6]図6は、疎水性酸化チタン粒子、サーファクチンナトリウム、グリセリン、水を含み、グリセリンの配合量が異なる混合物を5日間静置した後の写真である。

[図7]図7は、疎水性酸化チタン粒子、界面活性剤、1,3-ブチレングリコール、水の混合物を6日間静置した後の写真である。

発明を実施するための形態

[0028] 本発明に係る紫外線防御剤は、少なくとも、酸化チタン粒子および／または酸化亜鉛粒子、即ち酸化チタン粒子および酸化亜鉛粒子から選択される1以上の紫外線反射材、環状リポペプチドバイオサーファクタント並びに溶媒を含むことを特徴とする。

[0029] 本発明の紫外線防御剤において、酸化チタン粒子と酸化亜鉛粒子は、照射された紫外線を反射・散乱する紫外線反射材として主に用いられ、紫外線を吸収する紫外線吸収材としても作用する場合がある。

[0030] 酸化チタン粒子としては、様々なものが市販されている。例えば、表面処

理によって表面の疎水性や親水性が調整されたものがある。また、焼成法や湿式法など異なる方法で製造されたものもあるし、粒径が異なるものもある。本発明では、その目的などに応じて、適宜選択して用いればよい。酸化亜鉛粒子についても同様であり、超微粒子酸化亜鉛など、様々なものが市販されている。また、酸化チタン粒子や酸化亜鉛粒子は、公知方法などを用いて製造も可能である。

[0031] 酸化チタン粒子と酸化亜鉛粒子の特性は、その粒径に応じて異なる場合があることから、目的に応じて適切な粒径の粒子を適宜選択して用いればよい。例えば、レーザ回折式粒度分布測定装置を使って通常の条件で粒子の粒度分布を測定し、得られたデータから求めた平均二次粒子径が $0.5\mu\text{m}$ 以上、 $50\mu\text{m}$ 以下のものを用いることができる。当該方法で得られる平均粒子径としては、体積平均粒子径、個数平均粒子径、面積平均径などがあり、本発明では平均粒子径の種類は特に制限されないが、体積平均粒子径で平均粒子径を判断することが好ましい。また、粒子の拡大写真から画像処理ソフトなどを用いて求められる平均一次粒子径としては、 1nm 以上、 500nm 以下が好ましい。

[0032] 酸化チタン粒子と酸化亜鉛粒子は、一種のみ用いてもよいし、二種以上を混合して用いてもよい。例えば、一次粒子径が小さい酸化チタン粒子はUV-Bの遮断能に優れ、大きい粒子はUV-Aの遮断能に優れるといわれている。よって、粒子径の異なる酸化チタン粒子製品を適切な割合で混合して用いることにより、日焼けの原因となる有害なUV-AとUV-Bが有効に遮断または吸収することが可能になり得る。もちろん、酸化チタン粒子と酸化亜鉛粒子を混合して用いてもよい。

[0033] 酸化チタン粒子と酸化亜鉛粒子の混合割合は特に制限されず、適宜調整すればよいが、例えば、紫外線防御剤全体に対して 0.1 質量%以上、 30 質量%以下とすることができる。当該割合が 0.1 質量%以上であれば、紫外線防御作用がより確実に発揮され得る。一方、当該割合が大き過ぎると粒子が沈降するおそれがあり得るため、当該割合としては 30 質量%以下が好ま

しい。当該割合としては、0.5質量%以上がより好ましく、1質量%以上、2質量%以上または3質量%以上がさらに好ましく、また、30質量%以下、20質量%以下、15質量%以下または10質量%以下がより好ましく、9質量%以下または7質量%以下がさらに好ましく、5質量%以下が特に好ましい。

[0034] 環状リポペプチドバイオサーファクタントは、長鎖アルキル基などの親油性基を有し、界面活性作用を有する環状ペプチドである。本発明では、環状リポペプチドバイオサーファクタントにより酸化チタン粒子と酸化亜鉛粒子の分散安定性を顕著に向上させる。その結果、酸化チタン粒子や酸化亜鉛粒子を含む紫外線防御剤製品には使用前に容器をよく振って粒子を分散させるといった注意書きが製品に付されることもあるが、本発明に係る紫外線防御剤は定常状態において酸化チタン粒子または酸化亜鉛粒子が分散しており、事前の振とうが不要である可能性もあり得る。或いは、従来と同程度の分散安定性の紫外線防御剤を提供する場合には、界面活性剤である環状リポペプチドバイオサーファクタントの量を低減することができる。また、環状リポペプチドバイオサーファクタントは、ペプチド化合物であることから生分解性が極めて高く、生体や環境に与える影響も小さいという利点もある。

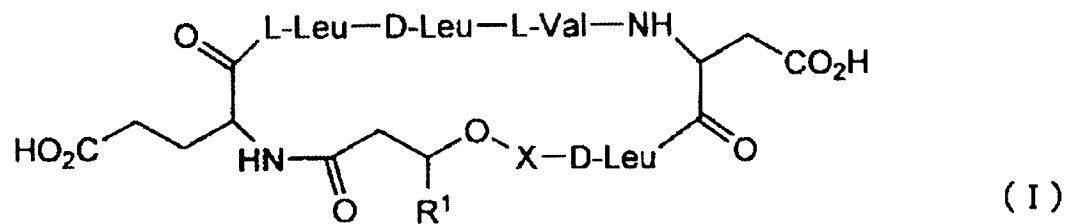
[0035] さらに、驚くべきことに、環状リポペプチドバイオサーファクタントを配合した紫外線防御剤は、従来の界面活性剤を配合した紫外線防御剤に比して、使用感に優れ、乾燥後における肌触りが良い場合がある。

[0036] 環状リポペプチドバイオサーファクタントとしては、嵩高い環状構造を有し、且つ界面活性作用を示すペプチド化合物であれば特に制限されないが、例えば、サーファクチン、アルスロファクチン、イチユリン、セラウェッチン、ライケシン、ビスコシンを挙げることができる。また、複数の環状リポペプチドバイオサーファクタントを組み合わせ使用してもよい。

[0037] 本発明では環状リポペプチドバイオサーファクタントとして、サーファクチン(1)またはその塩を好適に使用することができる。

[0038]

[化4]



[式中、

Xは、ロイシン、イソロイシンおよびバリンから選択されるアミノ酸残基を示し；

R¹はC₉₋₁₈アルキル基を示す]

[0039] Xとしてのアミノ酸残基は、L体でもD体でもよいが、L体が好ましい。

[0040] 「C₉₋₁₈アルキル基」は、炭素数が9以上、18以下の直鎖状または分枝鎖状の一価飽和炭化水素基をいう。例えば、n-ノニル、6-メチルオクチル、7-メチルオクチル、n-デシル、8-メチルノニル、n-ウンデシル、9-メチルデシル、n-ドデシル、10-メチルウンデシル、n-トリデシル、11-メチルドデシル、n-テトラデシル、n-ペンタデシル、n-ヘキサデシル、n-ヘプタデシル、n-オクタデシルなどが挙げられる。

[0041] 上記サーファクチン(I)は1種、または2種以上使用してもよい。例えば、RのC₉₋₁₈アルキル基が異なる複数のサーファクチン(I)を含むものであってもよい。

[0042] サーファクチン(I)は、公知方法に従って、微生物、例えばバチルス・ズブチリスに属する菌株を培養し、その培養液から分離することができ、精製品であっても、未精製品、例えば培養液のまま使用することもできる。また、化学合成法によって得られるものでも同様に使用できる。

[0043] サーファクチン(I)の塩を構成するカウンターカチオンは、特に制限されないが、例えばアルカリ金属イオンやアンモニウムイオンが挙げられる。

[0044] サーファクチン(I)の塩に使用できるアルカリ金属イオンは特に限定されないが、リチウムイオン、ナトリウムイオン、カリウムイオンなどを表す

。また、2つのアルカリ金属イオンは、互いに同一であってもよいし、異なってもよい。

[0045] アンモニウムイオンの置換基としては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル基のC₁₋₆アルキル基；ベンジル、メチルベンジル、フェニルエチル等のアラルキル基；フェニル、トルイル、キシリル等のアリール基等の有機基が挙げられる。アンモニウムイオンとしては、例えば、テトラメチルアンモニウムイオン、テトラエチルアンモニウムイオン、ピリジニウムイオン等が挙げられる。

[0046] なお、サーファクチン（I）の塩中、二つのカウンターカチオンは互いに同一であってもよいし、異なってもよいものとする。また、一方のカルボキシ基が-COOHまたは-COO⁻の状態になっていてもよいものとする。

[0047] 環状リポペプチドバイオサーファクタントの配合量は特に制限されず、得られる紫外線防御剤の分散性が確保される範囲で適宜調整すればよいが、例えば、分散させるべき酸化チタン粒子および／または酸化亜鉛粒子の合計量に対して、0.01質量倍以上、1質量倍以下とすることができる。当該割合が0.01質量倍以上であれば、紫外線防御剤における酸化チタン粒子と酸化亜鉛粒子の分散性がより確実に改善される。一方、界面活性剤の使用量はできるだけ低減することが望ましいので、当該割合としては1質量倍以下が好ましい。当該割合としては、0.05質量倍以上がより好ましく、0.1質量倍以上がさらに好ましく、また、0.8質量倍以下がより好ましく、0.5質量倍以下がさらに好ましく、0.2質量倍以下が特に好ましい。また、同様の理由から、紫外線防御剤全体に対する環状リポペプチドバイオサーファクタントの割合としては0.01質量%以上、5質量%以下とすることができる。当該割合としては、0.05質量%以上がより好ましく、0.1質量%以上がさらに好ましく、また、2質量%以下がより好ましく、1質量%以下がさらに好ましい。

[0048] 本発明で使用する「溶媒」は、ヒトの皮膚などに適用するに際して人体に

害が小さく、常温常圧で液体であって酸化チタン粒子または酸化亜鉛粒子を好適に分散できるものであれば特に制限されない。例えば、水；メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒；2-エチルヘキサン酸セチル、ヤシ脂肪酸メチル、ラウリン酸メチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸2-エチルヘキシル、ミリスチン酸オクチルドデシル、ステアリン酸2-エチルヘキシル、ステアリン酸イソトリデシル、オレイン酸メチルなどの長鎖脂肪酸エステル系溶媒；オレイン酸モノグリセライド、2-エチルヘキサン酸トリグリセライド、カプリル酸モノ・ジグリセライド、カプリル酸トリグリセライド、脂肪酸（ C_8 ， C_{10} ， C_{12} ）トリグリセライド、脂肪酸（ C_8 ， C_{10} ）トリグリセライドなどのグリセライドエステル系溶媒；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、メチルヒドロジェンポリシロキサン、変性シリコーンオイルなどのシリコーンオイル；スクワランなどのテルペノイド系溶媒を挙げることができる。

[0049] 本発明において溶媒は、一種のみ用いてもよいし、二種以上を混合して用いてもよい。例えば一般的な紫外線防御剤は、水性溶媒と油性溶媒の両方を含むエマルションである。よって、水性溶媒と油性溶媒を混合して用いることが好ましい。もちろん、二種以上の水性溶媒および／または二種以上の油性溶媒を用いることもできる。なお、水性溶媒とは、水、および、上記アルコール系溶媒など、水と無制限に混和可能な有機溶媒をいう。油性溶媒とは、上記長鎖脂肪酸エステル系溶媒、グリセライドエステル系溶媒、シリコーンオイル、テルペノイド系溶媒など、水と混和しない有機溶媒をいう。

[0050] 本発明に係る紫外線防御剤には、多価アルコールを配合してもよい。多価アルコールは、適切な界面活性剤と併用することにより紫外線防御剤に適度な粘度を付与し、酸化チタン粒子や酸化亜鉛粒子の分散性をより一層改善する作用を有する。

[0051] 多価アルコールとしては、例えば、エチレングリコール、プロピレングリコール、1，3-ブタンジオール、1，4-ブタンジオール、2，3-ブタ

ンジオールなどのジオール類；グリセリンなどのトリオール類；分子量が200～600のポリエチレングリコールなどのポリオール類を挙げることができる。グリセリンが最も好適である。

[0052] 多価アルコールの配合量は特に制限されず、紫外線防御剤の分散性の向上効果が認められる範囲で適宜調整すればよいが、例えば、紫外線防御剤全体に対して、1質量%以上、40質量%以下とすることができる。当該割合が1質量%以上であれば、酸化チタン粒子や酸化亜鉛粒子の分散性の向上効果がより確実に改善される。一方、当該割合が高過ぎると組成物が相分離するおそれがあり得ることから、当該割合としては40質量%以下が好ましい。当該割合としては、2質量%以上がより好ましく、3質量%以上がさらに好ましく、5質量%以上が特に好ましく、また、30質量%以下がより好ましく、20質量%以下がさらに好ましい。

[0053] 本発明の紫外線防御剤には、上記以外の成分を配合してもよい。かかる成分としては、例えば、酸化セリウム、カオリン、タルクなど、酸化チタンおよび酸化亜鉛以外の紫外線反射材；セバメド、メトキシケイ皮酸オクチル、ジメチルPABAオクチル、*t*-ブチルメトキシジベンゾイルメタン、オキシベンゾン、メギゾリル、パルソールA、グアイアズレン、パラアミノ安息香酸エステル、サリチル酸フェニルなどの紫外線吸収材；グアーガムやキサンタンガムなどの増粘多糖類；ヒドロキシプロピルセルロースやカルボキシメチルセルロースなどのセルロース類；アクリル酸重合体やアクリル酸共重合体などのカルボキシビニルポリマー；着色剤；pH調整剤；植物エキス類；防腐剤；キレート剤；ビタミン剤；抗炎症剤などの薬効成分；香料；酸化防止剤などを挙げることができる。

[0054] 本発明に係る紫外線防御剤の製造方法は特に制限されない。例えば、各成分を単に混合するのみでも製造され得る。しかし、特に酸化チタン粒子または酸化亜鉛粒子と溶媒など、互いに親和性の低い成分を混合する際には、均一分散が難しい場合があり得る。そこで、使用成分が決定した後に、適切な製造方法を少量の予備実験などにより適宜決定することが好ましい。

- [0055] 例えば、環状リポペプチドバイオサーファクタントと多価アルコールなど、酸化チタン粒子や酸化亜鉛粒子に対する親和性が比較的高いものを先に混合しておき、当該混合液を攪拌しながら酸化チタン粒子や酸化亜鉛粒子を添加して分散させる。次に、得られた混合物を混合しながら、溶媒など酸化チタン粒子または酸化亜鉛粒子との親和性が比較的低いものを少量ずつ添加する製造方法が好ましい。上記の各混合の際には、40℃以上、80℃以下など、成分が留去されない程度の温度に加温してもよい。
- [0056] また、酸化チタンと酸化亜鉛は白色であることから、本発明に係る紫外線防御剤と同様の組成を有する組成物は、酸化チタン粒子と酸化亜鉛粒子の分散性に優れ、且つ安全性の高い白色塗料としても有用である。
- [0057] 本発明に係る紫外線防御方法は、上記の本発明に係る紫外線防御剤を皮膚に塗布する工程を含むことを特徴とする。
- [0058] 本発明に係る紫外線防御剤を皮膚に塗布した場合、溶媒が体温などにより自然に蒸発し、有効成分である酸化チタン粒子および／または酸化亜鉛粒子が皮膚を覆う。その際、本発明に係る紫外線防御剤では、酸化チタン粒子および／または酸化亜鉛粒子が良好に分散していることから、皮膚が当該有効成分粒子により均一に被覆される。その結果、紫外線の反射作用や吸収作用が均一かつ有効に発揮される。また、本発明に係る紫外線防御剤は、使用前に粒子の分散のため振とうが不要である可能性もあり得る。
- [0059] 紫外線防御剤の塗布量は、配合されている有効成分粒子の種類や濃度などに応じて適宜調整すればよいが、例えば、皮膚1cm²当たり0.1mg以上、5mg以下程度とすることができる。
- [0060] 本願は、2015年1月15日に出願された日本国特許出願第2015-6204号に基づく優先権の利益を主張するものである。2015年1月15日に出願された日本国特許出願第2015-6204号の明細書の全内容が、本願に参考のため援用される。

実施例

- [0061] 以下、実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はもとよ

り下記実施例によって制限を受けるものではなく、前・後記の趣旨に適合し得る範囲で適当に変更を加えて実施することも勿論可能であり、それらはいずれも本発明の技術的範囲に包含される。

[0062] なお、以下における「%」は、特に断らない限り「質量%」を示す。

[0063] 実施例 1：油性溶媒中における親水性酸化チタン粒子の分散性試験

種々の界面活性剤による親水性酸化チタン粒子（石原産業社製「タイペーク CR-60」）の油性溶媒に対する分散性の改善効果を検討した。界面活性剤としては、環状リポペプチドバイオサーファクタントであるサーファクチンナトリウム（SFNa、カネカ社製「カネカ・サーファクチン」）、合成非イオン界面活性剤であるステアリン酸PEG-40（日光ケミカルズ社製「NIKKOL MYS-40V」）、合成陰イオン界面活性剤であるドデシル硫酸ナトリウム（SDS、Wako社製「ラウリル硫酸Na」）または直鎖アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム（LAS、ライオン社製「ライポンPS260」）を用いた。具体的には、ビーカー中、表1に示す各界面活性剤に、油性溶媒としてパルミチン酸エチルヘキシル（日光ケミカルズ社製「NIKKOL IOP」）を加えて70℃に加熱して溶解し、親水性酸化チタン粒子を少量ずつ添加して攪拌した。攪拌にはモーターと攪拌翼（東京理化機械社（EYELA）製「MAZELA Z」および6枚羽根傾斜パドル翼（φ40））を用いた。上記混合物は、酸化チタン投入開始から30秒間は500rpmの回転数で攪拌し、その後、1200rpmで2分間攪拌した。次いで、いったん攪拌を止めてビーカーの底面と壁面に付着した酸化チタン粒子をスパーテルで掻き取り、再び1200rpmで3分間攪拌した。

[0064] [表1]

	製剤例1	製剤例2	製剤例3	製剤例4
ステアリン酸PEG-40	0.50%		-	-
SDS	-	0.50%		-
LAS	-	-	0.50%	-
SNFa	-	-	-	0.50%
パルミチン酸エチルヘキシル	96.50%	96.50%	96.50%	96.50%
親水性酸化チタン粒子	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%
Total	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%

[0065] 攪拌直後の分散性は、SFNa>LAS>SDS>ステアリン酸PEG-40の順で優れていた。

[0066] また、攪拌後、混合物をサンプル瓶に移し、常温で42日間静置した後の写真を図1に示す。図1のとおり、界面活性剤としてサーファクチンナトリウムを配合した混合物（製剤例4）は、他の混合物（製剤例1～3）に比べ、酸化チタン粒子の分散性が明らかに優れていることが明らかとなった。

[0067] 実施例2：油性溶媒中における親水性酸化チタン粒子の分散性試験

多価アルコールとしてグリセリンを配合した混合物での、種々の界面活性剤による親水性酸化チタン粒子の油性溶媒に対する分散性の改善効果を検討した。具体的には、ビーカー中、表2に示す各界面活性剤をグリセリンに溶解した上で、親水性酸化チタン粒子を混合した。表2中、トリスステアリン酸PEG-20グリセリルとしては日光ケミカルズ社製の「NIKKOL Decaglyn 3-SV」を、ラウリン酸ポリグリセリル-10としては日光ケミカルズ社製の「NIKKOL Decaglyn 1-LVEX」を用いた。次いで、油性溶媒としてパルミチン酸エチルヘキシルを少量添加し、都度攪拌棒を使って攪拌するという操作を17回または18回繰り返した。

[0068] [表2]

	製剤例5	製剤例6	製剤例7	製剤例8	製剤例9	製剤例10
グリセリン	20.00%	20.00%	20.00%	20.00%	20.00%	20.00%
SFNa	0.50%	-	-	-	-	-
トリスステアリン酸PEG-20グリセリル	-	0.50%	-	-	-	-
ラウリン酸ポリグリセリル-10	-	-	0.50%	-	-	-
SDS	-	-	-	0.50%	-	-
LAS	-	-	-	-	0.50%	-
モノステアリン酸POEソルビタン(20E.O.) (NIKKOL TS-10V)	-	-	-	-	-	0.50%
パルミチン酸エチルヘキシル	76.50%	76.50%	76.50%	76.50%	76.50%	76.50%
親水性酸化チタン粒子	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%
Total	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%

[0069] その結果、サーファクチンナトリウム以外の界面活性剤を用いた場合（製剤例6～10）には、油性溶媒の分割添加中に分離が発生し、かかる分離は最終的に解消されなかった。それに対してサーファクチンナトリウムを用いた場合（製剤例5）には、比較的高粘度の白色クリーム状混合物になった。

さらに、当該クリーム状混合物を常温で4 1日間静置したが、液染みが僅かに認められたのみで、ほぼ変化はなかった。なお、「液染み」とは、クリーム状組成物から油性成分が分離して染み出している状態を指す。サーファクチンナトリウムを含む製剤例5の静置後の写真を図2に示す。

[0070] 実施例3：油性溶媒中における親水性酸化チタン粒子の分散性試験

上記実施例2に対して、油性溶媒をパルミチン酸エチルヘキシルからジメチルポリシロキサンに変更して同様の実験を行った。具体的には、ビーカー中、表3に示す割合でサーファクチンナトリウムをグリセリンに溶解した上で、親水性酸化チタン粒子を混合した。次いで、油性溶媒としてジメチルポリシロキサン（信越シリコン社製「KF-96A-20cs」）を少量添加し、都度攪拌棒を使って攪拌するという操作を18回繰り返した。

[0071] [表3]

	製剤例11	製剤例12	製剤例13
グリセリン	20.00%	10.00%	20.00%
SFNa	0.50%	0.50%	1.00%
ジメチルポリシロキサン	76.50%	86.50%	69.00%
親水性酸化チタン粒子	3.00%	3.00%	10.00%
Total	100.00%	100.00%	100.00%

[0072] その結果、図3（1）と図3（3）のとおり、グリセリンを20%および10%配合した場合ともに、粘度の高い白色クリーム状混合物となり、常温で37日または38日静置した後も変化はなかった。また、グリセリンを20%含む製剤例11を50℃で37日間静置した場合、図3（2）のとおり、粘度が低下したがクリーム状は維持されていた。また、グリセリンを10%含む製剤例12を50℃で36日間静置した場合、図3（4）のとおり、粘度が低下して液染みが僅かに生じたが、クリーム状は維持されていた。さらに、酸化チタンを10%含む製剤例13を50℃で33日間静置した場合、図4のとおり、粘度の変化や液染みは認められなかった。

[0073] 実施例4：水性溶媒中における疎水性酸化チタン粒子の分散性試験

種々の界面活性剤による疎水性酸化チタン粒子（石原産業社製「超微粒子酸化チタンTTO-55（C）」）の水性溶媒に対する分散性の改善効果を

検討した。界面活性剤としては、環状リポペプチドバイオサーファクタントであるサーファクチンナトリウム（SFNa、カネカ社製「カネカ・サーファクチン」）、合成非イオン界面活性剤であるモノステアリン酸POEソルビタン（日光ケミカルズ社製「NIKKOL TS-10V」）、合成陰イオン界面活性剤である直鎖アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム（LAS）を用いた。具体的には、ビーカー中、表4に示す割合で各界面活性剤をグリセリンに加え、70℃に加温して混和した後、酸化チタンを加え、70℃で混合した。当該混合物を1200rpmで攪拌しながら70℃に加温した水を2分間かけて少量ずつ添加した。次いで、攪拌をいったん停止し、ビーカーの底面と壁面に付着した酸化チタン粒子をスパーテルで掻き取り、再び1200rpmで3分間攪拌した。

[0074] [表4]

	製剤例14	製剤例15	製剤例16
グリセリン	20.00%	20.00%	20.00%
モノステアリン酸POEソルビタン(20E.O.)	0.50%	—	—
SFNa	—	0.50%	—
LAS	—	—	0.50%
水	76.50%	76.50%	76.50%
疎水性酸化チタン粒子	3.00%	3.00%	3.00%
Total	100.00%	100.00%	100.00%

[0075] 攪拌後、得られた各混合物をサンプル瓶に移し、常温で5日間静置した後の写真を図5に示す。図5のとおり、モノステアリン酸POEソルビタンを含む混合物（製剤例14）の分散性は良くなかったが、SFNaおよびLASを含む混合物（製剤例15, 16）は、同程度の分散性を示した。また、12日後まで継続して観察したが、変化はなかった。

[0076] 実施例5：水性溶媒中における疎水性酸化チタン粒子の分散性試験

上記実施例4において、表5のとおりグリセリンの配合割合を変更した以外は同様にして、分散性を試験した。結果を図6に示す。

[0077]

[表5]

	製剤例17	製剤例18	製剤例19
グリセリン	5.00%	10.00%	20.00%
SFNa	0.50%	0.50%	0.50%
水	91.50%	86.50%	76.50%
疎水性酸化チタン粒子	3.00%	3.00%	3.00%
Total	100.00%	100.00%	100.00%

[0078] 図6のとおり、グリセリンの配合量により分散性に変化は認められなかった。

[0079] 実施例6：水性溶媒中における疎水性酸化チタン粒子の分散性試験

上記実施例4において、表6のとおりグリセリンを1，3-ブチレングリコールに変更し、得られた混合物を常温で6日間静置した以外は同様にして、分散性を試験した。結果を図7に示す。

[0080] [表6]

	製剤例20	製剤例21	製剤例22	製剤例23	製剤例24	製剤例25
1,3-ブチレングリコール	20.00%	20.00%	20.00%	10.00%	10.00%	10.00%
モノステアリン酸POEソルビタン(20E.O.)	0.50%	—	—	0.50%	—	—
SFNa	—	0.50%	—	—	0.50%	—
LAS	—	—	0.50%	—	—	0.50%
水	76.50%	76.50%	76.50%	86.50%	86.50%	86.50%
疎水性酸化チタン粒子	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%	3.00%
Total	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%	100.00%

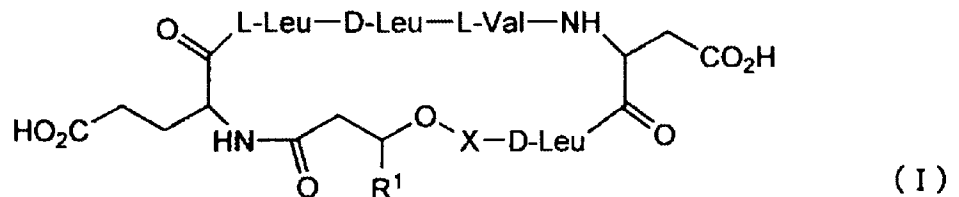
[0081] 図7のとおり、サーファクチンナトリウム以外の界面活性剤を用いた場合（製剤例20，22，23，25）には、一部の酸化チタン粒子が沈殿していた。サーファクチンナトリウムを用いた場合（製剤例21，24）には、かかる沈殿の量は少なかったが、その代わり泡立ちが多く、気泡の中に酸化チタン粒子が含まれていた。しかし酸化チタン粒子の分散性を液相部の濁度で比較すると、サーファクチンナトリウムを含む製剤例21，24の分散性が最も優れていた。

請求の範囲

[請求項1] 酸化チタン粒子および／または酸化亜鉛粒子、環状リポペプチドバイオサーファクタント並びに溶媒を含むことを特徴とする紫外線防御剤。

[請求項2] 上記環状リポペプチドバイオサーファクタントが、下記式（I）で表されるサーファクチンまたはその塩である請求項1に記載の紫外線防御剤。

[化1]



[式中、

Xは、ロイシン、イソロイシンおよびバリンから選択されるアミノ酸残基を示し；

R¹はC₉₋₁₈アルキル基を示す]

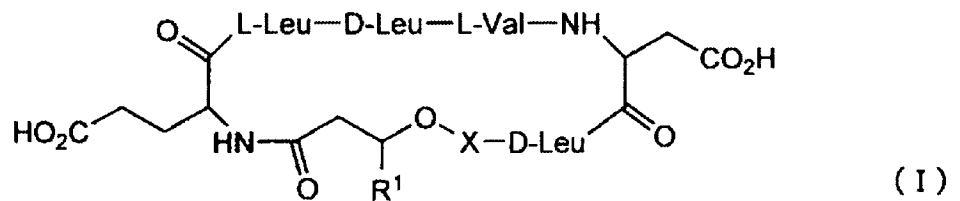
[請求項3] さらに多価アルコールを含む請求項1または2に記載の紫外線防御剤。

[請求項4] 全体に対する上記環状リポペプチドバイオサーファクタントの割合が0.1質量%以上、5質量%以下である請求項1～3のいずれかに記載の紫外線防御剤。

[請求項5] 酸化チタン粒子および酸化亜鉛粒子から選択される1以上の紫外線反射材、並びに溶媒を含む紫外線防御剤において、紫外線反射材を分散させるための環状リポペプチドバイオサーファクタントの使用。

[請求項6] 上記環状リポペプチドバイオサーファクタントが、下記式（I）で表されるサーファクチンまたはその塩である請求項5に記載の使用。

[化2]



[式中、

Xは、ロイシン、イソロイシンおよびバリンから選択されるアミノ酸残基を示し；

R¹はC₉₋₁₈アルキル基を示す]

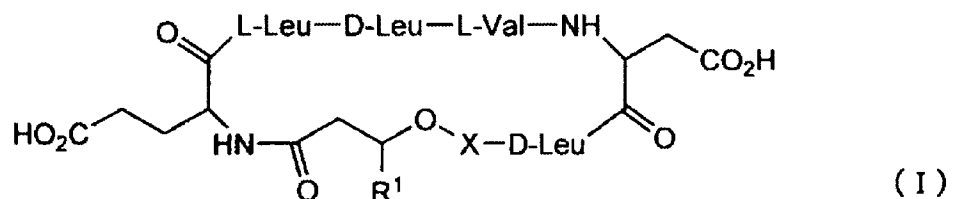
[請求項7] 上記紫外線防御剤がさらに多価アルコールを含む請求項5または6に記載の使用。

[請求項8] 上記紫外線防御剤全体に対する上記環状リポペプチドバイオサーファクタントの割合が0.1質量%以上、5質量%以下である請求項5～7のいずれかに記載の使用。

[請求項9] 酸化チタン粒子および酸化亜鉛粒子から選択される1以上の紫外線反射材、環状リポペプチドバイオサーファクタント並びに溶媒を含む紫外線防御剤を皮膚に塗布する工程を含むことを特徴とする紫外線防御方法。

[請求項10] 上記環状リポペプチドバイオサーファクタントが、下記式(I)で表されるサーファクチンまたはその塩である請求項9に記載の紫外線防御方法。

[化3]



[式中、

Xは、ロイシン、イソロイシンおよびバリンから選択されるアミノ

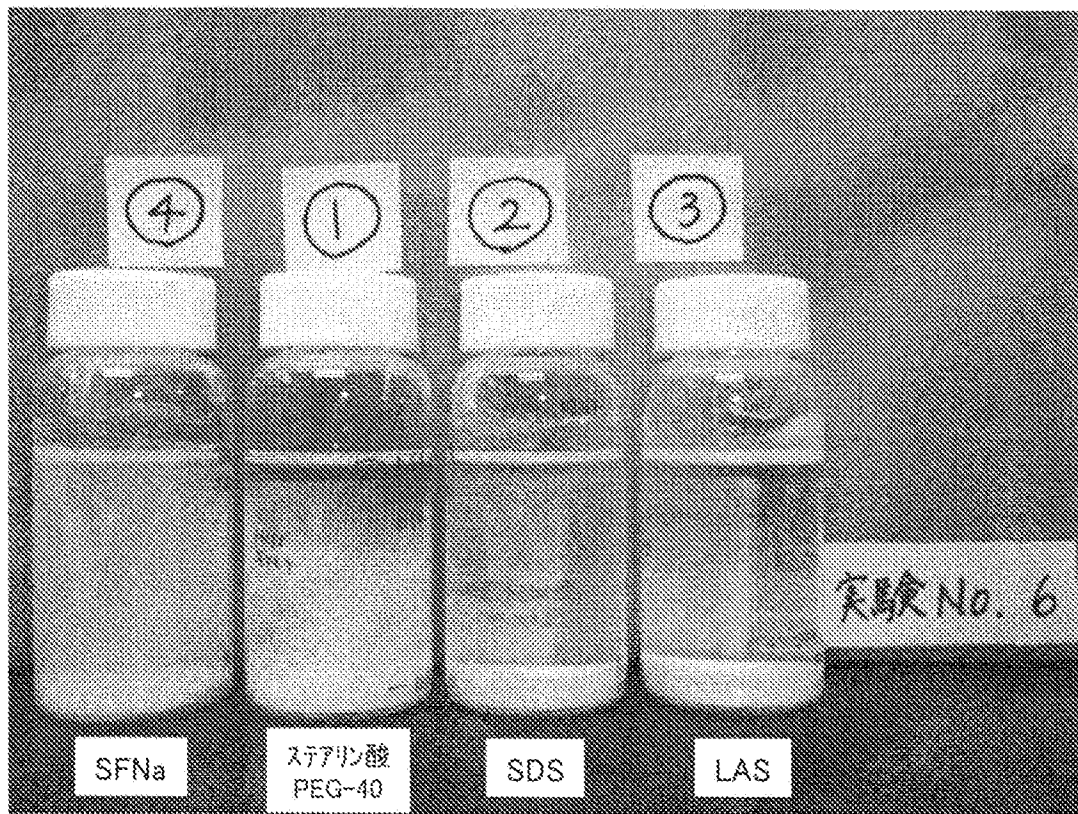
酸残基を示し；

R¹はC₉₋₁₈アルキル基を示す]

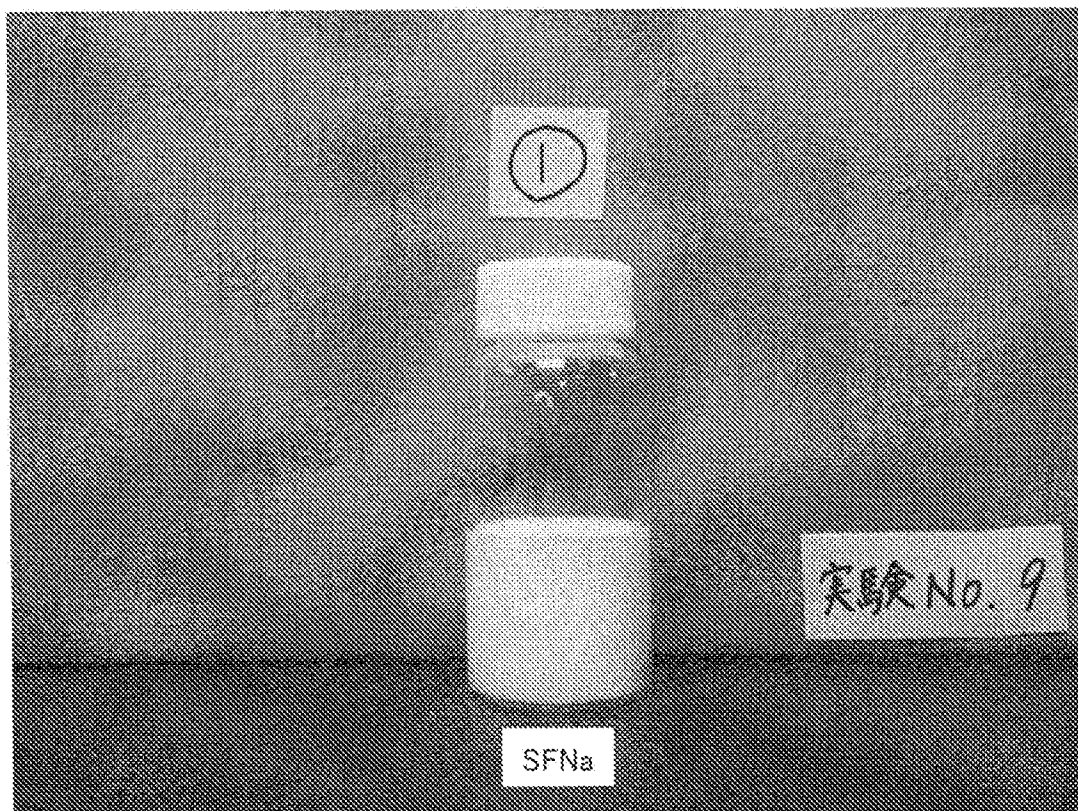
[請求項11] 上記紫外線防御剤がさらに多価アルコールを含む請求項9に記載の紫外線防御方法。

[請求項12] 上記紫外線防御剤全体に対する上記環状リポペプチドバイオサーファクタントの割合が0.1質量%以上、5質量%以下である請求項9に記載の紫外線防御方法。

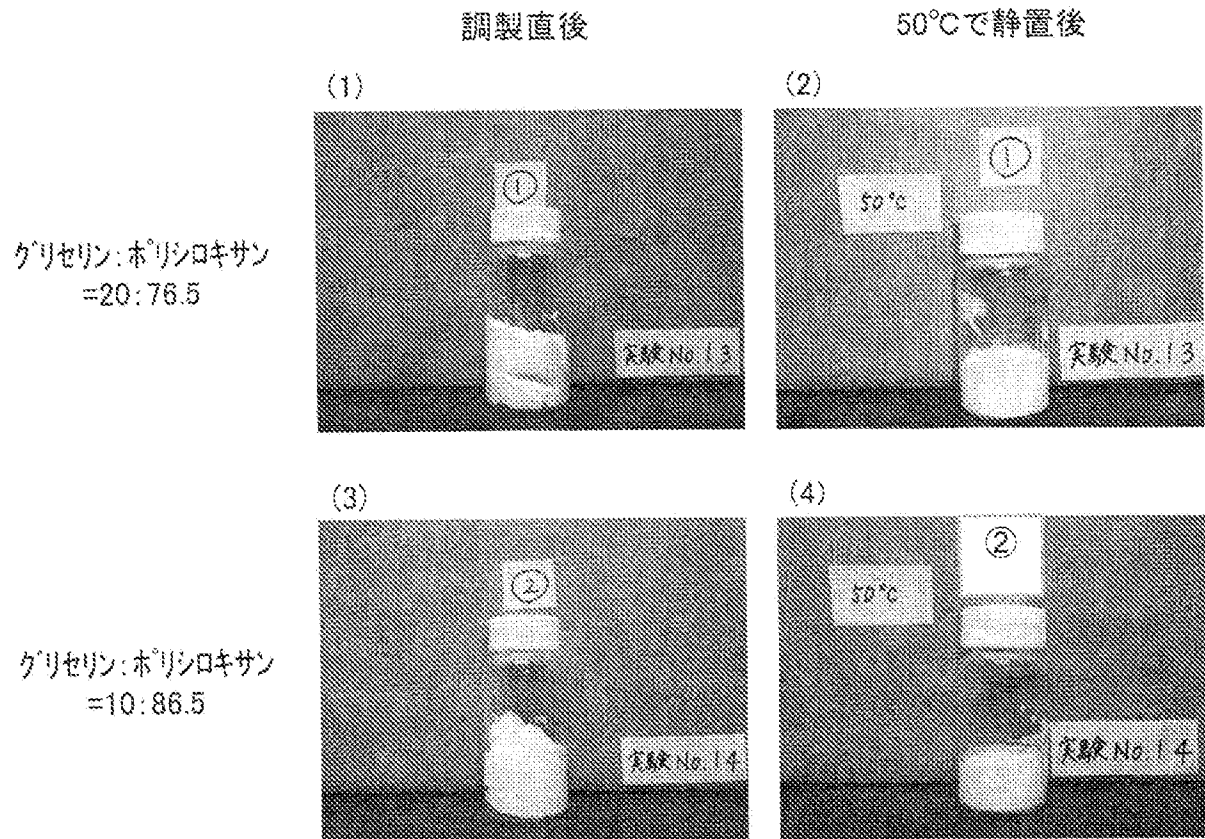
[図1]



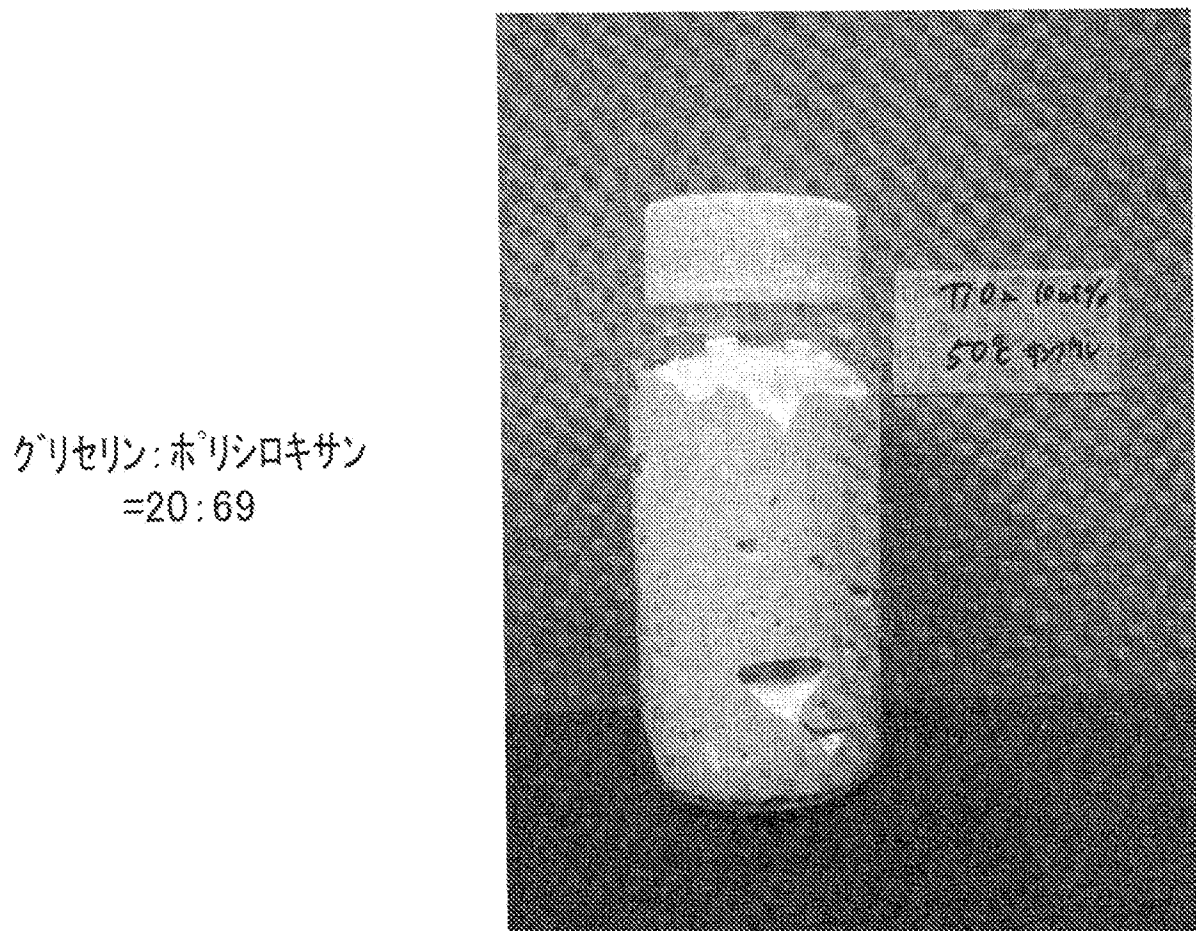
[図2]



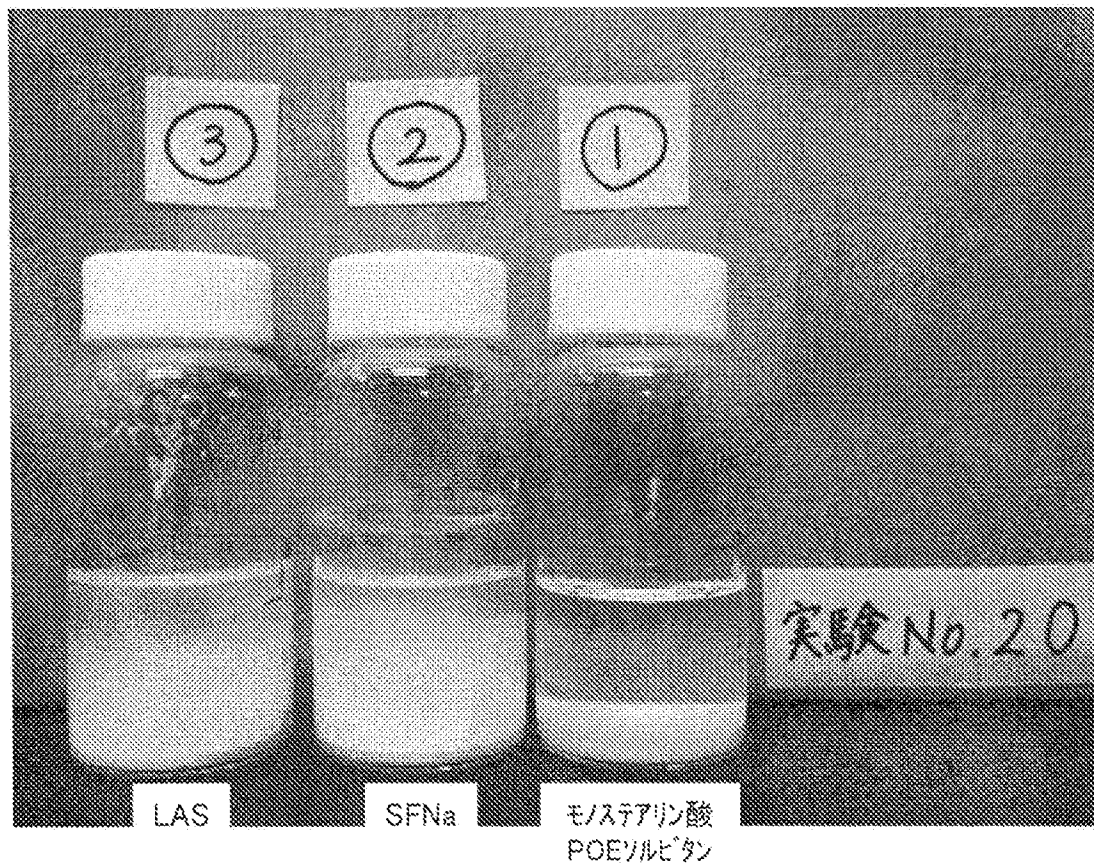
[図3]



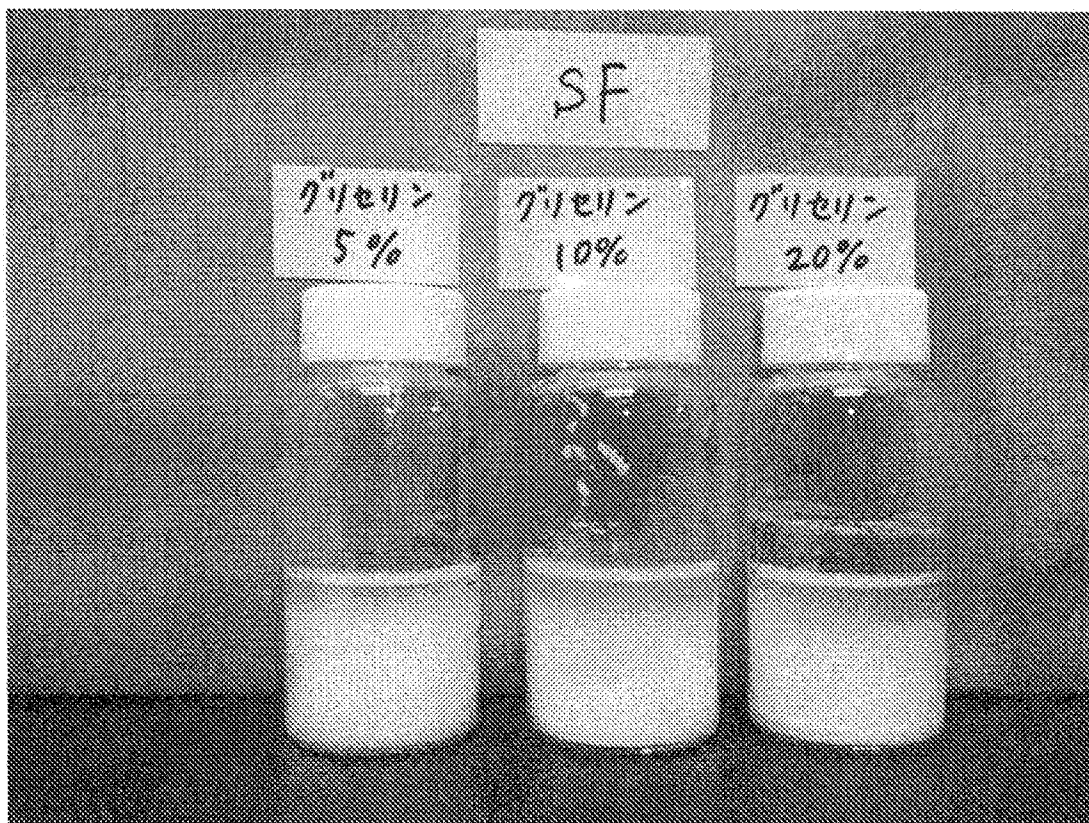
[図4]



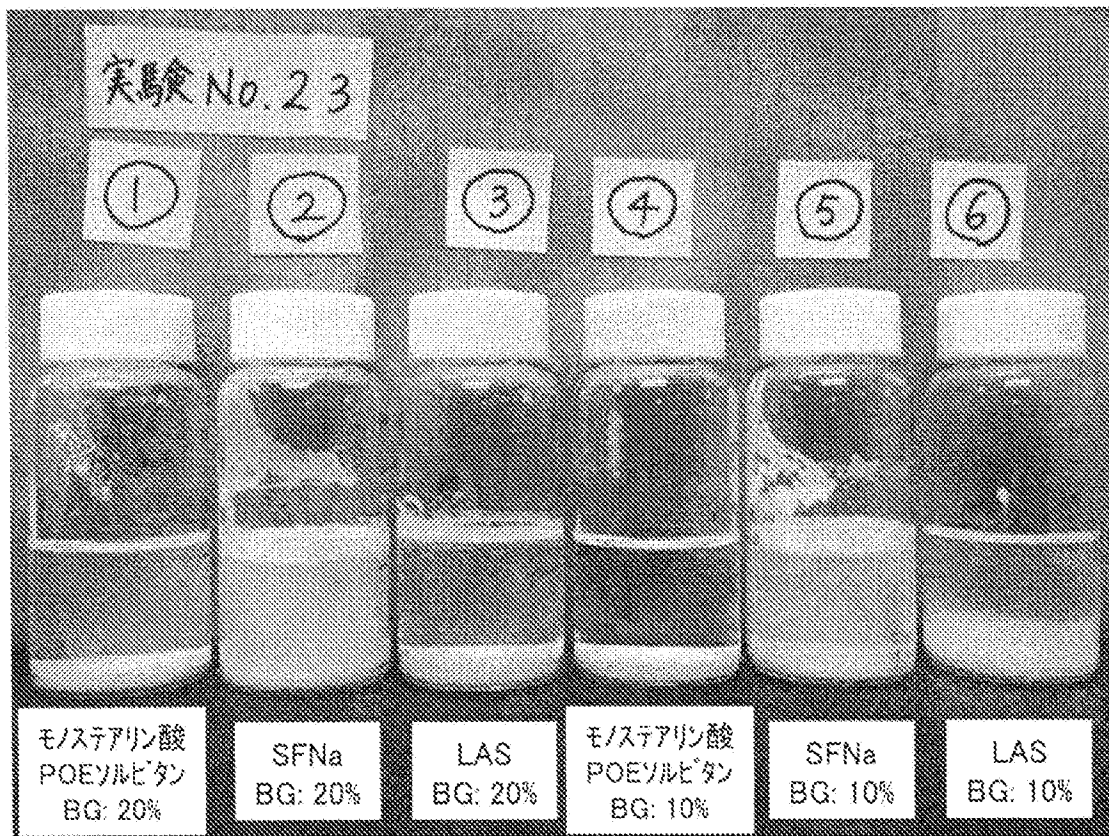
[図5]



[図6]



[図7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/050945

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K8/64(2006.01)i, A61K8/27(2006.01)i, A61K8/29(2006.01)i, A61Q17/04
(2006.01)i, A61Q19/02(2006.01)i, C07K11/02(2006.01)n

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)

A61K8/00-8/99, A61Q1/00-90/00

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

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2016

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2016 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2016

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

JSTPlus(JDreamIII), Japio-GPG/FX

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2003-95853 A (Kanebo, Ltd.), 03 April 2003 (03.04.2003), claim 1; paragraphs [0010], [0037], [0038], [0040], [0041]; example 19 (Family: none)	1, 3-5, 7-9, 11-12
Y	WO 2012/096276 A1 (Kaneka Corp.), 19 July 2012 (19.07.2012), claim 3; paragraphs [0014], [0015] (Family: none)	2, 6, 10
Y	JP 2000-327591 A (Showa Denko Kabushiki Kaisha), 28 November 2000 (28.11.2000), paragraph [0006] (Family: none)	2, 6, 10
A		1-12



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

07 April 2016 (07.04.16)

Date of mailing of the international search report

19 April 2016 (19.04.16)

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/JP2016/050945

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2003-128512 A (Showa Denko Kabushiki Kaisha), 08 May 2003 (08.05.2003), paragraphs [0013], [0032] (Family: none)	1-12
A	JP 2004-196708 A (Showa Denko Kabushiki Kaisha), 15 July 2004 (15.07.2004), paragraph [0077] (Family: none)	1-12
A	WO 2009/044279 A2 (UMO INC., CO., LTD.), 09 April 2009 (09.04.2009), claim 1 & TW 200927764 A	1-12

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K8/64(2006.01)i, A61K8/27(2006.01)i, A61K8/29(2006.01)i, A61Q17/04(2006.01)i, A61Q19/02(2006.01)i, C07K11/02(2006.01)n

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K8/00-8/99, A61Q1/00-90/00

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

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016年

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）

JSTPlus(JDreamIII), Japio-GPG/FX

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
X	JP 2003-95853 A（カネボウ株式会社）2003.04.03, 請求項1, 段落[0010], [0037], [0038], [0040], [0041], 実施例19	1, 3-5, 7-9, 11-12
Y	（ファミリーなし）	2, 6, 10
Y	WO 2012/096276 A1（株式会社カネカ）2012.07.19, 請求項3, 段落[0014], [0015]（ファミリーなし）	2, 6, 10
A	JP 2000-327591 A（昭和電工株式会社）2000.11.28, 段落[0006]（ファミリーなし）	1-12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「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
「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
「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

「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
「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
「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
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.04.2016

国際調査報告の発送日

19.04.2016

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A/J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

森井 隆信

電話番号 03-3581-1101 内線 3421

4D

5807

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	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	JP 2003-128512 A (昭和電工株式会社) 2003. 05. 08, 段落[0013], [0032] (ファミリーなし)	1-12
A	JP 2004-196708 A (昭和電工株式会社) 2004. 07. 15, 段落[0077] (ファミリーなし)	1-12
A	WO 2009/044279 A2 (UMO INC., CO. LTD.) 2009. 04. 09, 請求項 1 & TW 200927764 A	1-12