(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6113484号
(P6113484)

(45)発行日　平成29年4月12日(2017.4.12)　(24)登録日　平成29年3月24日(2017.3.24)

(51)Int.Cl.			F I		
A61K	8/37	(2006.01)	A61K	8/37	
A61K	8/64	(2006.01)	A61K	8/64	
A61K	8/34	(2006.01)	A61K	8/34	
A61K	8/67	(2006.01)	A61K	8/67	
A61K	8/44	(2006.01)	A61K	8/44	

請求項の数 6　(全 11 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2012-270914(P2012-270914)
(22)出願日　平成24年12月12日(2012.12.12)
(65)公開番号　特開2014-114256(P2014-114256A)
(43)公開日　平成26年6月26日(2014.6.26)
審査請求日　平成27年12月10日(2015.12.10)

(73)特許権者　000113470
ポーラ化成工業株式会社
静岡県袋井市愛野１２３４番地
(74)代理人　100100549
弁理士　川口　嘉之
(74)代理人　100126505
弁理士　佐貫　伸一
(74)代理人　100131392
弁理士　丹羽　武司
(74)代理人　100151596
弁理士　下田　俊明
(72)発明者　竹山　雄一郎
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町５６０　ポーラ化成工業株式会社　横浜研究所内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】美白成分を含有する多価アルコール相組成物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
１）オレイン酸ポリグリセロールエステルを０．１～１０質量％と、２）アシル基の炭素数が１０～３０のα，ε－ビス（γ－Ｎ－アシルグルタミル）リジンを０．１～１０質量％と、３）美白成分と、４）１，３－ブチレングリコールを５０質量％以上とを含有することを特徴とする、多価アルコール相組成物。
【請求項２】
前記オレイン酸ポリグリセロールエステルがモノオレイン酸ジグリセロールエステルであることを特徴とする、請求項１に記載の多価アルコール相組成物。
【請求項３】
前記アシル基の炭素数が１０～３０のα，ε－ビス（γ－Ｎ－アシルグルタミル）リジンが、α，ε－ビス（γ－Ｎ－ラウロイルグルタミル）リジン）であることを特徴とする、請求項１又は２に記載の多価アルコール相組成物。
【請求項４】
前記美白成分が、４－ｎ－ブチルレゾルシノール、アスコルビン酸グルコシド、３－Ｏ－エチルアスコルビン酸、トラネキサム酸、アルブチン、２－[（トリフェニルメチル）オキシ]エタノール、１－（トリフェニルメチル）ピペリジン、Ｎ－（ｐ－トルオイル）システイン酸、及びＮ－（ｐ－メトキシベンゾイル）システイン酸から選ばれる１又は２以上であることを特徴とする、請求項１～３何れか１項に記載の多価アルコール相組成物。
【請求項５】

さらに脂肪酸ソルビタンを含有することを特徴とする、請求項１～４何れか１項に記載の多価アルコール相組成物。
【請求項６】
前記脂肪酸ソルビタンがモノイソステアリン酸ソルビタンであることを特徴とする、請求項５に記載の多価アルコール相組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、皮膚外用組成物に有用な製剤技術に関し、更に詳細には、美白成分を含有する多価アルコール相組成物を利用する製剤技術に関する。
【背景技術】
【０００２】
皮膚は、生体内に好ましくない細菌、ウイルス、化学物質等の生体に悪影響を及ぼす生体外異物の侵入を阻止する機能がある。とりわけその機能の中心担う部分は、角層細胞による緻密な重層構造を有している角層である。一方、皮膚のシミを改善するにあたり、美白成分を、皮膚内部に到達させることは非常に重要である。しかしながら角層の異物侵入の阻止機能により、これら美白成分の経皮吸収が抑制されることから、経皮吸収を促進させる製剤や手法に関する技術開発が、過去に盛んに行われてきた。
【０００３】
例えば、油性ゲルの構築するカードハウス又はネットワーク構造を利用する方法（特許文献１）、超音波を経皮吸収の駆動力として利用する方法（特許文献２）、Ｎ－メチル－２－ピロリドン等の溶剤を利用する方法（特許文献３）、ラウロイルサルコシンのような経皮吸収促進成分を利用する方法（特許文献４）、リン脂質二重膜構造を有する球体の内部に内水相を有するリポソームやニオソームの内水相に薬剤を内包させて皮膚外用剤に配合する方法（特許文献５）等が例示できる。これらの技術により、美白成分の経皮吸収性を向上させることは出来たが、その到達性は充分とは言い難かった。
【０００４】
その他の製剤技術としては、バイコンティニュアスキュービック液晶物を利用しシリコーン油や極性油を含むことを可能にした技術（特許文献６）や、マイクロエマルション相による油性クレンジングへの応用技術（特許文献７）が知られている。しかしながら、これらの技術では、界面活性剤や両親媒性物質の配合量が多くなり、皮膚への刺激や皮膚水分量の維持や保湿性、または高温保存下での製剤安定性に問題があった。
【０００５】
一方、ポリグリセリン脂肪酸エステルと、α，ε－ビス（γ－Ｎ－（炭素数１０～３０）アシルグルタミル）リジンと、多価アルコールを５０質量％以上とを含有させた多価アルコール相組成物は、美白成分の経皮吸収性を高め、かつ皮膚水分量を増加させ、高温での製剤安定性が向上することは全く知られていない。
【０００６】
【特許文献１】特開２０００－１０３７２２号公報
【特許文献２】特開平１１－３３５２７１号公報
【特許文献３】特開平１０－２６５３７９号公報
【特許文献４】特開平０９－１６９６３７号公報
【特許文献５】特開２００４－１４３０８０号公報
【特許文献６】特開２００５－１３２７９７号公報
【特許文献７】特開２００５－１９４２４９号公報
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００７】
本発明は、この様な状況下為されたものであり、美白成分の経皮吸収性を高め、かつ皮膚水分量を増加させ、高温での製剤安定性を向上させた組成物を提供することを課題とする

。
【課題を解決するための手段】
【０００８】
この様な状況に鑑みて、本発明者らは、経皮吸収の効果や製剤安定性において非常に影響が大きい、乳化剤、界面活性剤、油剤等に着目し、化粧品分野で使用できうるこれら原料を検討し、新たな製剤を目指して鋭意研究した結果、以下に示すような新たな製剤が、該課題を解決できることを見出し、本発明を完成させた。すなわち本発明は以下に示すとおりである。
【０００９】
＜１＞　１）オレイン酸ポリグリセロールエステルと、２）α，ε－ビス（γ－Ｎ－（炭素数１０～３０）アシルグルタミル）リジンと、３）美白成分と、４）多価アルコールを５０質量％以上、とを含有することを特徴とする多価アルコール相組成物。
＜２＞　オレイン酸ポリグリセロールエステルがモノオレイン酸ジグリセロールエステルであることを特徴とする＜１＞に記載の多価アルコール相組成物。
＜３＞　α，ε－ビス（γ－Ｎ－（炭素数１０～３０）アシルグルタミル）リジンが、α，ε－ビス（γ－Ｎ－ラウロイルグルタミル）リジン）であることを特徴とする＜１＞又は＜２＞に記載の多価アルコール相組成物。
＜４＞　美白成分が、４－ｎ－ブチルレゾルシノール、アスコルビン酸グルコシド、３－0－エチルアスコルビン酸、トラネキサム酸、アルブチン、２－[（トリフェニルメチル）オキシ]エタノール、１－（トリフェニルメチル）ピペリジン、Ｎ－（p－トルイル）システイン酸、Ｎ－（p－メトキシベンゾイル）システイン酸から選ばれる１又は２以上からなることを特徴とする＜１＞～＜３＞何れか１つに記載の多価アルコール相組成物。
＜５＞　脂肪酸ソルビタンを含有することを特徴とする＜１＞～＜４＞何れか１つに記載の多価アルコール相組成物。
＜６＞　脂肪酸ソルビタンがモノイソステアリン酸ソルビタンであることを特徴とする＜５＞に記載の多価アルコール相組成物。
＜７＞　＜１＞～＜６＞何れか１つに記載の多価アルコール相組成物を含有することを特徴とする皮膚外用組成物。
【発明の効果】
【００１０】
本発明によれば、美白成分の経皮吸収性を高め、かつ皮膚水分量を増加させ、高温での製剤安定性を向上させた組成物を提供することができる。
【発明を実施するための形態】
【００１１】
＜本発明に用いるオレイン酸ポリグリセロールエステル＞
本発明の多価アルコール相組成物は、必須成分として、オレイン酸ポリグリセロールエステルを含有する。オレイン酸ポリグリセロールエステルのポリグリセリン構造におけるグリセリンの重合度は２～６が好ましく、２～４がより好ましく、２が最も良い。さらにオレイン酸の残基の数は、４以下が好ましく、２以下がより好ましく、１が最も好ましい。ただし、オレイン酸がポリグリセリンの水酸基を全てエステル化したものは、界面活性剤としての機能がなくなるため、好ましくない。好ましい具体例を挙げれば、モノオレイン酸ジグリセロールエステル、ジオレイン酸ジグリセロールエステル、モノオレイン酸トリグリセロールエステル、ジオレイン酸トリグリセロールエステル、モノオレイン酸テトラグリセロールエステル、ジオレイン酸テトラグリセロールエステル、トリオレイン酸ジグリセロールエステル、トリオレイン酸トリグリセロールエステル、テトラオレイン酸トリグリセロールエステル、トリオレイン酸テトラグリセロールエステル、テトラオレイン酸テトラグリセロールエステル、モノオレイン酸ペンタグリセロールエステル、ジオレイン酸ペンタグリセロールエステル、トリオレイン酸ペンタグリセロールエステル、テトラオレイン酸ペンタグリセロールエステル、モノオレイン酸ヘキサグリセロールエステル、ジオレイン酸ヘキサグリセロールエステル、トリオレイン酸ヘキサグリセロールエステル、

テトラオレイン酸ヘキサグリセロールエステルが挙げられる。本発明の多価アルコール相組成物中におけるオレイン酸ポリグリセロールエステルの含有量において、０．１～１０質量％が好ましく、１～５質量％がより好ましい。多価アルコール相組成物中におけるオレイン酸ポリグリセロールエステルの質量含有比においては、α，ε－ビス（γ－Ｎ－（炭素数１０～３０）アシルグルタミル）リジンが１に対し、オレイン酸ポリグリセロールエステルが０．１～１０が好ましく、０．５～２がより好ましい。

【００１２】

＜本発明に用いるα，ε－ビス（γ－Ｎ－（炭素数１０～３０）アシルグルタミル）リジン＞

本発明の多価アルコール相組成物は、必須成分として、α，ε－ビス（γ－Ｎ－（炭素数１０～３０）アシルグルタミル）リジンを含有する。かかる成分はフリー体を含有することもできるし、塩の形で含有することもできる。これらの塩としては、皮膚外用剤で使用されるものであれば、特段の限定無く使用でき、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリエチルアミン塩、トリエタノールアミン塩、モノエタノールアミン塩等の有機アミン塩、リジン塩、アルギン酸塩等の塩基性アミノ酸塩等が好適に例示できる。アシル基は炭素数１０～３０のものであることを特徴とする。この様なアシル基は、直鎖であっても、分岐構造を有していても、環状構造を有していても良く、飽和脂肪族であっても、不飽和脂肪族であっても良い。アシル基の具体例としては、例えば、デカノイル基、ラウロイル基、ミリストイル基、パルミトイル基、ステアロイル基、ベヘノイル基、イソステアロイル基、オレオイル基、リノロイル基等が例示でき、これらの中ではラウロイル基が特に好ましい。又、α，ε－ビス（γ－Ｎ－（炭素数１０～３０）アシルグルタミル）リジンは２つのアシル基を有するが、かかる２つのアシル基は、同じであっても、異なっていても良い。α，ε－ビス（γ－Ｎ－（炭素数１０～３０）アシルグルタミル）リジンは例えば、次のような手順で製造することができる。即ち、グルタミン酸をトリエチルアミンなどのアルカリの存在下、アシルクロリドと反応させてＮ－アシルグルタミン酸を得る。しかる後に、モル比２：１でリジンと、ＤＣＣ等のペプチド合成試薬の存在下縮合させることにより、製造することができる。斯くして得られた反応生成物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどで精製することができる。シリカゲルカラムクロマトグラフィーの溶出溶媒としては、クロロホルム－メタノール混液系が好ましく例示できる。本発明の多価アルコール相組成物におけるα，ε－ビス（γ－Ｎ－（炭素数１０～３０）アシルグルタミル）リジンの含有量は、０．１～１０質量％が好ましく、１～５質量％がより好ましい。

【００１３】

＜本発明に用いる美白成分＞

本発明の多価アルコール相組成物は、必須成分として、美白成分を含有する。美白成分としては、一般的に化粧料等に用いられているものであれば特に限定はない。また４－ｎ－ブチルレゾルシノール、アスコルビン酸グルコシド、３－0－エチルアスコルビン酸、トラネキサム酸、アルブチン、２－[（トリフェニルメチル）オキシ]エタノール、１－（トリフェニルメチル）ピペリジン、Ｎ－（p－トルイル）システイン酸、Ｎ－（p－メトキシベンゾイル）システイン酸等の美白成分が好ましい。これらの美白成分は、既に市販されているものもあれば、合成により入手することもできる。例えば、３－0－エチルアスコルビン酸は、特開平８－１３４０５５に記載の公知の方法で合成することが出来る。市販品（日本精化製「ＶＣエチル」）もあるので、これらを入手して使用することが可能である。２－[（トリフェニルメチル）オキシ]エタノール、１－（トリフェニルメチル）ピペリジンは特許文献WO２０１０－０７４０５２に、Ｎ－（p－トルイル）システイン酸、Ｎ－（p－メトキシベンゾイル）システイン酸はWO２０１０－０５８７３０に、その合成方法が公開されているので、これにより入手することができる。本発明の多価アルコール相組成物における美白成分の含有量は、０．０１～１０質量％が好ましく、０．１～５質量％がより好ましい。

【００１４】
＜本発明に用いる多価アルコール＞
本発明の多価アルコール相組成物は、必須成分として、多価アルコールを含有する。多価アルコールとしては、一般的に化粧料等に用いられているものであれば特に限定はない。ポリエチレングリコール、グリセリン、１，３－ブチレングリコール、エリスリトール、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ジグリセリン、イソプレングリコール、１，２－ペンタンジオール、２，４－ヘキシレングリコール、１，２－ヘキサンジオール、１，２－オクタンジオール等が例示でき、グリセリン、１，３－ブチレングリコールが好ましい。本発明の多価アルコール相組成物における多価アルコールの含有量は、５０質量％以上が好ましく、７０質量％以上がより好ましい。
【００１５】
＜本発明に用いる脂肪酸ソルビタン＞
本発明の多価アルコール相組成物は、脂肪酸ソルビタンを含有する。脂肪酸ソルビタンとしては、モノイソステアリン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノミリスチン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、セスキイソステアリン酸ソルビタン、セスキオレイン酸ソルビタン、セスキステアリン酸ソルビタン、セスキパルミチン酸ソルビタン、セスキミリスチン酸ソルビタン、セスキラウリン酸ソルビタン、ジイソステアリン酸ソルビタン、ジオレイン酸ソルビタン、ジステアリン酸ソルビタン、ジパルミチン酸ソルビタン、ジミリスチン酸ソルビタン、ジラウリン酸ソルビタン等が例示でき、モノイソステアリン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、セスキオレイン酸ソルビタン、セスキステアリン酸ソルビタンがより好ましく、モノイソステアリン酸ソルビタンがさらに好ましい。本発明の多価アルコール相組成物における脂肪酸ソルビタンの含有量は、０．０１～１０質量％が好ましく、０．１～１質量％がより好ましい。
【００１６】
＜本発明の多価アルコール相組成物＞
本発明の多価アルコール相組成物は、多価アルコール相を連続相とする光学的に等方性を示す液状組成物である。光学的に等方性であることは、偏光板２枚を直行させた間にサンプルを置いて光が透過しないことで確認できる。また外観は透明であるが、その組成や配合量により、半透明の場合もありえる。さらに粘度は低い液状ではあるが、これもその組成や配合量により、粘性の高い液状の場合もありえる。本発明の多価アルコール相組成物の皮膚外用組成物への含有量は、０．０１～３０質量％が好ましく、０．１～１０質量％がより好ましい。
【００１７】
＜本発明の皮膚外用組成物＞
本発明の皮膚外用組成物は、前記多価アルコール相組成物を含有することを特徴とする。多価アルコール相組成物に含有した美白成分を皮膚中へと効果的に浸透させ、皮膚水分量を高められる。又、本発明の多価アルコール相組成物を利用することにより、高温安定性に課題発生しやすいローションや乳液、洗顔料等の皮膚外用組成物への配合が可能となる。本発明でいう皮膚外用組成物とは、皮膚に外用で投与されるものであれば特段の限定はなく、例えば、医薬部外品を包含する化粧料、皮膚外用雑貨等が好適に例示できる。これらの内では、化粧料が特に好ましい。又、本発明の皮膚外用組成物は、通常知られている、ローション剤形、乳液剤形、エッセンス剤形、クリーム剤形、粉体含有剤形の何れをも取ることが出来る。化粧料としては、基礎化粧料、毛髪化粧料、メークアップ化粧料の何れもが適用可能であるが、基礎化粧料に適用することが特に好ましい。
【００１８】
本発明の多価アルコール相組成物あるいはこれを含有する皮膚外用組成物に於いては、前記の成分以外に、通常化粧料や皮膚外用医薬で使用される任意成分を含有することが出来る。この様な任意成分としては、例えば、マカデミアナッツ油、アボカド油、トウモロコ

シ油、オリーブ油、ナタネ油、ゴマ油、ヒマシ油、サフラワー油、綿実油、ホホバ油、ヤシ油、パーム油、液状ラノリン、硬化ヤシ油、硬化油、モクロウ、硬化ヒマシ油、ミツロウ、キャンデリラロウ、カルナウバロウ、イボタロウ、ラノリン、還元ラノリン、硬質ラノリン、ホホバロウ等のオイル、ワックス類、流動パラフィン、スクワラン、プリスタン、オゾケライト、パラフィン、セレシン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス等の炭化水素類、オレイン酸、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、ウンデシレン酸等の高級脂肪酸類、セチルアルコール、ステアリルアルコール、イソステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、オクチルドデカノール、ミリスチルアルコール、セトステアリルアルコール等の高級アルコール等、イソオクタン酸セチル、ミリスチン酸イソプロピル、イソステアリン酸ヘキシルデシル、アジピン酸ジイソプロピル、セバチン酸ジ－２－エチルヘキシル、乳酸セチル、リンゴ酸ジイソステアリル、ジ－２－エチルヘキサン酸エチレングリコール、ジカプリン酸ネオペンチルグリコール、ジ－２－ヘプチルウンデカン酸グリセリン、トリ－２－エチルヘキサン酸グリセリン、トリ－２－エチルヘキサン酸トリメチロールプロパン、トリイソステアリン酸トリメチロールプロパン、テトラ－２－エチルヘキサン酸ペンタンエリトリット等の合成エステル油類、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の鎖状ポリシロキサン、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ンシロキサン等の環状ポリシロキサン、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の変性ポリシロキサン等のシリコーン油等の油剤類、脂肪酸セッケン（ラウリン酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム等）、ラウリル硫酸カリウム、アルキル硫酸トリエタノールアミンエーテル等のアニオン界面活性剤類、塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化ベンザルコニウム、ラウリルアミンオキサイド等のカチオン界面活性剤類、ベタイン系界面活性剤（アルキルベタイン、アミドベタイン、スルホベタイン等）、イミダゾリン系両性界面活性剤（２－ココイル－２－イミダゾリニウムヒドロキサイド－１－カルボキシエチロキシ２ナトリウム塩等）、アシルメチルタウリン等の両性界面活性剤類、ソルビタン脂肪酸エステル類（ソルビタンモノステアレート、セスキオレイン酸ソルビタン等）
、グリセリン脂肪酸類（モノステアリン酸グリセリン等）、プロピレングリコール脂肪酸エステル類（モノステアリン酸プロピレングリコール等）、硬化ヒマシ油誘導体、グリセリンアルキルエーテル、ＰＯＥソルビタン脂肪酸エステル類（ＰＯＥソルビタンモノオレエート、モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン等）、ＰＯＥソルビット脂肪酸エステル類（ＰＯＥ－ソルビットモノラウレート等）、ＰＯＥグリセリン脂肪酸エステル類（ＰＯＥ－グリセリンモノイソステアレート等）、ＰＯＥ脂肪酸エステル類（ポリエチレングリコールモノオレート、ＰＯＥジステアレート等）
、ＰＯＥアルキルエーテル類（ＰＯＥ２－オクチルドデシルエーテル等）、ＰＯＥアルキルフェニルエーテル類（ＰＯＥノニルフェニルエーテル等）、プルロニック型類、ＰＯＥ・ＰＯＰアルキルエーテル類（ＰＯＥ・ＰＯＰ２－デシルテトラデシルエーテル等）、テトロニック類、ＰＯＥヒマシ油・硬化ヒマシ油誘導体（ＰＯＥヒマシ油、ＰＯＥ硬化ヒマシ油等）、ショ糖脂肪酸エステル、アルキルグルコシド等の非イオン界面活性剤類、ポリエチレングリコール、グリセリン、１，３－ブチレングリコール、エリスリトール、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ジグリセリン、イソプレングリコール、１，２－ペンタンジオール、２，４－ヘキシレングリコール、１，２－ヘキサンジオール、１，２－オクタンジオール等の多価アルコール類、ピロリドンカルボン酸ナトリウム、乳酸、乳酸ナトリウム等の保湿成分類、グアガム、クインスシード、カラギーナン、ガラクタン、アラビアガム、ペクチン、マンナン、デンプン、キサンタンガム、カードラン、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルヒドロキシプロピルセルロース、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、グリコーゲン、ヘパラン硫酸、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ナトリウム、トラガントガム、ケラタン硫酸、コンドロイチン、ムコイチン硫酸、ヒドロ

キシエチルグアガム、カルボキシメチルグアガム、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、カロニン酸，キチン、キトサン、カルボキシメチルキチン、寒天、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、アルキル変性カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、ベントナイト等の増粘剤、表面を処理されていても良い、マイカ、タルク、カオリン、合成雲母、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、無水ケイ酸（シリカ）、酸化アルミニウム、硫酸バリウム等の粉体類、表面を処理されていても良い、ベンガラ、黄酸化鉄、黒酸化鉄、酸化コバルト、群青、紺青、酸化チタン、酸化亜鉛の無機顔料類、表面を処理されていても良い、雲母チタン、魚燐箔、オキシ塩化ビスマス等のパール剤類、レーキ化されていても良い赤色２０２号、赤色２２８号、赤色２２６号、黄色４号、青色４０４号、黄色５号、赤色５０５号、赤色２３０号、赤色２２３号、橙色２０１号、赤色２１３号、黄色２０４号、黄色２０３号、青色１号、緑色２０１号、紫色２０１号、赤色２０４号等の有機色素類、ポリエチレン末、ポリメタクリル酸メチル、ナイロン粉末、オルガノポリシロキサンエラストマー等の有機粉体類、パラアミノ安息香酸系紫外線吸収剤、アントラニル酸系紫外線吸収剤、サリチル酸系紫外線吸収剤、桂皮酸系紫外線吸収剤、ベンゾフェノン系紫外線吸収剤、糖系紫外線吸収剤、２－（２'－ヒドロキシ－５'－ｔ－オクチルフェニル)ベンゾトリアゾール、４－メトキシ－４'－ｔ－ブチルジベンゾイルメタン等の紫外線吸収剤類、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ビタミンＡ又はその誘導体、ビタミンＢ$_6$塩酸塩、ビタミンＢ$_6$トリパルミテート、ビタミンＢ$_6$ジオクタノエート、ビタミンＢ$_2$又はその誘導体、ビタミンＢ$_{12}$、ビタミンＢ$_{15}$又はその誘導体等のビタミンＢ類、α－トコフェロール、β－トコフェロール、γ－トコフェロール、ビタミンＥアセテート等のビタミンＥ類、ビタミンＤ類、ビタミンＨ、パントテン酸、パンテチン、ピロロキノリンキノン等のビタミン類などが好ましく例示できる。

【実施例】

【００１９】

＜本発明の多価アルコール相組成物の製造例＞

以下表１の実施例１に示す処方に従って、本発明の多価アルコール相組成物を作成した。即ち、Ａに含まれる成分を９０℃に加熱し、一様に溶解せしめ、攪拌下、Ｂに含まれる成分を徐々にＡに加え、各実施例を得た。

【００２０】

【表１】

	配合成分	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	
A	モノオレイン酸ジグリセロールエステル	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	0.30	
	ジオレイン酸テトラグリセロールエステル									
	テトラオレイン酸ヘキサグリセロールエステル									
	モノステアリン酸ジグリセロールエステル									
	POE(10)オレイン酸エステル									
	モノイソステアリン酸ソルビタン	0.30	0.10	2.00			0.30	0.30	0.03	
	モノオレイン酸ソルビタン					0.30				
	α，ε－ビス(γ－N－ラウロイルグルタミル)リジン)	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	0.30	9.00	0.30	
	N－ラウロイルグルタミン酸ナトリウム									
	1，3－ブチレングリコール	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	
	グリセリン	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	
B	エタノール	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	
	4－n－ブチルレゾルシノール	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	
	アスコルビン酸グルコシド									
	3－O－エチルアスコルビン酸									
	トラネキサム酸									
	アルブチン									
	2－[(トリフェニルメチル)オキシ]エタノール									
	1－(トリフェニルメチル)ピペリジン									
	N－(p－トルイル)システイン酸									
	N－(p－メトキシベンゾイル)システイン酸									
	純水	17.70	17.90	16.00	18.00	17.70	20.40	11.70	23.37	(質量%)
	経皮吸収性(%)	8	16	15	27	22	20	18	25	
	皮膚水分量差	42	27	28	21	24	23	25	21	
	外観(50℃1週間保管後)	0	0	0	1	0	0	0	1	

【００２１】

実施例１に対し、モノイソステアリン酸ソルビタンの量を変えた実施例２～４、モノイソ

ステアリン酸ソルビタンをモノオレイン酸ソルビタンに置換した実施例５、α，ε－ビス（γ－Ｎ－ラウロイルグルタミル）リジン）の量を変えた実施例６，７、比較例１，２、α，ε－ビス（γ－Ｎ－ラウロイルグルタミル）リジン）をＮ－ラウロイルグルタミン酸ナトリウムに置換した比較例３、モノオレイン酸ジグリセロールエステルの量を変えた実施例８，９、比較例４，５、モノオレイン酸ジグリセロールエステルをジオレイン酸テトラグリセロールエステル、テトラオレイン酸ヘキサグリセロールエステル、モノステアリン酸ジグリセロールエステル、ＰＯＥ（１０）オレイン酸エステルに置換した実施例１０，１１、比較例６，７、他の美白成分を加えた実施例１２，１３、同時に多価アルコールの量やその組成を変えた実施例１６、参考例１，２、多価アルコール量のみを変えた比較例８も同様に調製した。表１～３に示す。

【００２２】

【表２】

	配合成分	実施例9	実施例10	実施例11	実施例12	実施例13	参考例1	参考例2	実施例16	
A	モノオレイン酸ジグリセロールエステル	9.00			3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	
	ジオレイン酸テトラグリセロールエステル		3.00							
	テトラオレイン酸ヘキサグリセロールエステル			3.00						
	モノステアリン酸ジグリセロールエステル									
	POE(10)オレイン酸エステル									
	モノイソステアリン酸ソルビタン	0.90	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	
	モノオレイン酸ソルビタン									
	α，ε－ビス(γ－Ｎ－ラウロイルグルタミル)リジン)	9.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	
	Ｎ－ラウロイルグルタミン酸ナトリウム									
	1，3－ブチレングリコール	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	30.00	20.00	70.00	
	グリセリン	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	50.00		
B	エタノール	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	
	4－n－ブチルレゾルシノール	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	
	アスコルビン酸グルコシド				1.00					
	3－Ｏ－エチルアスコルビン酸				1.00					
	トラネキサム酸					1.00				
	アルブチン					1.00				
	2－[(トリフェニルメチル)オキシ]エタノール						1.00			
	1－(トリフェニルメチル)ピペリジン						1.00			
	Ｎ－(p－トルイル)システイン酸							1.00		
	Ｎ－(p－メトキシベンゾイル)システイン酸							1.00		
	純水	5.10	17.70	17.70	15.70	15.70	35.70	15.70	17.70	(質量%)
	経皮吸収性(%)	30	18	20	7	6	14	9	8	
	皮膚水分量差	21	15	11	38	41	22	47	39	
	外観(50℃1週間保管後)	1	0	1	0	0	0	0	0	

【００２３】

【表３】

	配合成分	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6	比較例7	比較例8	
A	モノオレイン酸ジグリセロールエステル	3.00	3.00	3.00		11.00			3.00	
	ジオレイン酸テトラグリセロールエステル									
	テトラオレイン酸ヘキサグリセロールエステル									
	モノステアリン酸ジグリセロールエステル						3.00			
	POE(10)オレイン酸エステル							3.00		
	モノイソステアリン酸ソルビタン	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	
	モノオレイン酸ソルビタン									
	α，ε－ビス(γ－Ｎ－ラウロイルグルタミル)リジン)		11.00		3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	
	Ｎ－ラウロイルグルタミン酸ナトリウム			3.00						
	1，3－ブチレングリコール	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	20.00	
	グリセリン	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	
B	エタノール	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	
	4－n－ブチルレゾルシノール	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	
	アスコルビン酸グルコシド									
	3－Ｏ－エチルアスコルビン酸									
	トラネキサム酸									
	アルブチン									
	2－[(トリフェニルメチル)オキシ]エタノール									
	1－(トリフェニルメチル)ピペリジン									
	Ｎ－(p－トルイル)システイン酸									
	Ｎ－(p－メトキシベンゾイル)システイン酸									
	純水	20.70	9.70	17.70	20.70	9.70	17.70	17.70	47.70	(質量%)
	経皮吸収性(%)	65	45	43	59	40	38	39	48	
	皮膚水分量差	3	8	7	4	9	8	8	8	
	外観(50℃1週間保管後)	3	3	3	3	3	2	2	3	

【００２４】

＜試験例１　多価アルコール相組成物の経皮吸収性評価＞

経皮吸収性評価は、以下の方法で行った。パネル１０名の前腕内側部に１ｃｍ×１ｃｍの

部位を６つ設け、それぞれに前記調製した多価アルコール相組成物である試験サンプルを７μＬ塗布し、１時間２０℃で静置した後、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）を含浸させた脱脂綿で皮膚を拭き取り、この脱脂綿を１００ｍｌのＴＨＦで３回抽出し、４－ｎ－ブチルレゾルシノールの回収量を高速液体クロマトグラフィーで定量し、その回収率で経皮吸収性を評価した（値が低いほど経皮吸収性が高い）。各試験サンプルを２回評価して、その平均を表１～３に示す。

【００２５】

＜試験例２　皮膚水分量評価＞

皮膚水分量評価は、１２名のパネラーを対象として、２０℃、相対湿度５０％の部屋で実施した。測定部位である左右の前腕内側部の各２ヵ所を３２℃の温水で３０秒間洗浄し、２０分間安静にした後、ＳＫＩＣＯＮ－２００ＥＸ（ＩＢＳ社製）にて皮膚水分量を測定した。その後、各試験サンプルを１日３回塗布し、１週間後に再度皮膚水分量を同様な方法で測定した。各試験サンプルを２回評価して、皮膚水分量の差（１週間後の皮膚水分量から、試験サンプルを塗布する前の皮膚水分量を引いた値）の平均を表１～３に示す。

【００２６】

＜試験例３　多価アルコール相組成物の外観評価＞

試験サンプルを調製した後、５０℃に保管した。これを調製してから１週間後に、外観評価を行った。ただし評価を行う前日に、５０℃に保管した試験サンプルを２０℃に２４時間保管し、これを評価した。各評価の基準は以下に示す。結果は表１～３に示す。

【００２７】

［外観評価］

０　：　均一な透明の外観である。

１　：　均一であるが、半透明な外観である。

２　：　全体が不透明な外観である。

３　：　透明、半透明、不透明な部分があり、不均一な外観である。

【００２８】

＜多価アルコール相組成物を含有する皮膚外用組成物＞

以下表４，５に示す処方に従って、本発明の皮膚外用組成物を作成した。即ち、表４のCおよびDに含まれる成分を７０℃に加熱し、一様に溶解せしめ、Cに含まれる成分を徐々にDに加え、その後３０℃まで冷却し、さらに実施例１を加え、ローション剤形である実施例１７を得た。また表５のE およびFに含まれる成分を７０℃に加熱し、一様に溶解せしめ、ホモミキサーで回転数３０００ｒｐｍ、５分間攪拌しながら、Fに含まれる成分を徐々にEに加え、その後３０℃まで冷却し、さらに実施例１を加え、乳液剤形である実施例１８を得た。これらは、前記課題を解決できる皮膚外用組成物であった。

【００２９】

【表４】

	配合成分	実施例17
C	モノオレイン酸デカグリセロールエステル	1.0
	プチレングリコール	10.0
D	純水	63.5
	グリセリン	10.0
	エタノール	5.0
	メチルパラベン	0.5
	実施例1	10.0

（質量%）

【００３０】

【表５】

	配合成分	実施例18
E	純水	45.2
	アルキル変性カルボキシビニルポリマー	0.2
	ブチレングリコール	10.0
	苛性カリ	0.1
	メチルパラベン	0.5
F	スクワラン	10.0
	トリ－２－エチルヘキサン酸グリセロール	10.0
	ジメチコン	2.0
	ワセリン	2.0
	実施例1	20.0

（質量%）

【００３１】
表１～３の結果より、本発明の多価アルコール相組成物により、美白成分の経皮吸収性を高め、かつ皮膚水分量を増加させ、高温での製剤安定性を向上させた組成物を提供できることがわかる。

【産業上の利用可能性】

【００３２】
本発明は、皮膚外用組成物に有用な製剤技術に関し、更に詳細には、多価アルコール相組成物を利用する製剤技術に適用できる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI	
A61K	***8/60***	***(2006.01)***	A61K	8/60
A61K	***8/49***	***(2006.01)***	A61K	8/49
A61Q	***19/02***	***(2006.01)***	A61Q	19/02

(72)発明者　伊勢　奈津枝
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町５６０　ポーラ化成工業株式会社　横浜研究所内

審査官　松本　直子

(56)参考文献　国際公開第２００８／１４９６０１（WO，Ａ１）
特開２００９－００１５０２（ＪＰ，Ａ）
特開２０１０－０３０９１０（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１０／０７４０５２（WO，Ａ１）
国際公開第２０１１／０８７００６（WO，Ａ１）
特開２００３－１０４８６３（ＪＰ，Ａ）
特開２０１２－１１６７６０（ＪＰ，Ａ）
特開２０１４－１１４２５５（ＪＰ，Ａ）
特開２０１０－０３０９３５（ＪＰ，Ａ）
特開２００９－００１５００（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ　　８／００－　８／９９
Ａ６１Ｑ　　１／００－　９０／００
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）