

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年8月17日(2006.8.17)

【公開番号】特開2005-132726(P2005-132726A)

【公開日】平成17年5月26日(2005.5.26)

【年通号数】公開・登録公報2005-020

【出願番号】特願2003-366871(P2003-366871)

【国際特許分類】

|         |         |           |
|---------|---------|-----------|
| A 6 1 K | 8/00    | (2006.01) |
| A 6 1 Q | 19/00   | (2006.01) |
| A 6 1 K | 8/49    | (2006.01) |
| A 6 1 K | 8/72    | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/375  | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/665  | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/7048 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 47/30   | (2006.01) |
| A 6 1 P | 17/10   | (2006.01) |

【F I】

|         |         |   |
|---------|---------|---|
| A 6 1 K | 7/48    |   |
| A 6 1 K | 7/00    | D |
| A 6 1 K | 7/00    | J |
| A 6 1 K | 31/375  |   |
| A 6 1 K | 31/665  |   |
| A 6 1 K | 31/7048 |   |
| A 6 1 K | 47/30   |   |
| A 6 1 P | 17/10   |   |

【手続補正書】

【提出日】平成18年7月4日(2006.7.4)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

1) 架橋型ポリエーテル変性シリコーン1~20質量%と2) アスコルビン酸、その誘導体及びそれらの塩から選択される1種乃至は2種以上を4~20質量%とを含有することを特徴とする、油中水乳化剤形の皮膚外用剤。

【請求項2】

更に抗菌性多価アルコールを10質量%以上含有することを特徴とする、請求項1に記載の皮膚外用剤。

【請求項3】

ニキビの予防と改善用であることを特徴とする、請求項1又は2に記載の皮膚外用剤。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0002

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0002】

アスコルビン酸やその誘導体は、美白作用などの作用が存することが知られており、この目的で化粧料などの皮膚外用剤に1～3質量%の濃度で含有されてきた。かかるアスコルビン酸類は、極めて高い安全性を有しているため、有用な美白剤であるが、最大の問題点は安定性であり、アスコルビン酸類の含有量が高くなるほど、分解、失活、着色の問題が著しくなった。この為、3質量%以上の高濃度で使用する場合には、経時において、その有効量を確保するために、增量して配合するのが常であった。近年、アスコルビン酸類には、4～20質量%と言う、更に高濃度域において、ニキビの改善作用や予防作用などの今まで知られていない作用が存することが明らかになっている（例えば、特許文献1を参照）。この様な有用性を実用化するためには、高濃度であってもアスコルビン酸を安定に含有できる剤形の開発が望まれていた。

## 【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0003

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0003】

一方、架橋型ポリエーテル変性シリコーンは、油中水エマルションを作りやすい界面活性剤として、化粧料分野で汎用されている（例えば、特許文献2、特許文献3、特許文献4を参照）。更に、この様な系では、低濃度で含有させた美白剤の経皮吸収が高まることも知られている（例えば、特許文献5を参照）。しかしながら、この様な架橋型ポリエーテル変性シリコーンを含有する系に、アスコルビン酸類を高濃度含有させると、極めて、アスコルビン酸類の安定性が向上することは全く知られていなかった。又、1)架橋型ポリエーテル変性シリコーンと2)アスコルビン酸、その誘導体及びそれらの塩から選択される1種乃至は2種以上を4～20質量%とを含有するものは全く知られていなかった。

## 【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0006

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0006】

本発明者らは、この様な状況に鑑みて、高濃度にアスコルビン酸類を含有し、且つ、安定性に優れる皮膚外用剤の製剤を求めて、鋭意研究努力を重ねた結果、1)架橋型ポリエーテル変性シリコーンと2)アスコルビン酸、その誘導体及びそれらの塩から選択される1種乃至は2種以上を4～20質量%とを含有する油中水乳化剤形の皮膚外用剤が、その様な特性を備えていることを見出し、発明を完成させるに至った。即ち、本発明は、以下に示す技術に関するものである。

(1) 1)架橋型ポリエーテル変性シリコーン1～20質量%と2)アスコルビン酸、その誘導体及びそれらの塩から選択される1種乃至は2種以上を4～20質量%とを含有することを特徴とする、油中水乳化剤形の皮膚外用剤。

(2) 更に抗菌性多価アルコールを10質量%以上含有することを特徴とする、(1)に記載の皮膚外用剤。

(3) ニキビの予防と改善用であることを特徴とする、(1)又は(2)に記載の皮膚外用剤。

## 【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0008】

< 1 > 本発明の皮膚外用剤の必須成分である架橋型ポリエーテル変性シリコーン

本発明の油中水乳化組成物は架橋型ポリエーテル変性シリコーンを必須成分として含有する。

架橋型ポリエーテル変性シリコーンは三次元の結合を含むポリエーテル変性シリコーン類であり、ジメチコンポリオールクロスポリマーとして知られている。これらのシリコーンは既に既知の化合物であり、常法に従って製造することができる。又、この様な架橋型ポリエーテル変性シリコーンについては、既に市販されているものがあり、この様な市販品を利用することができる。好ましい市販品としては、架橋型ポリエーテル変性シリコーンのジメチコン溶液（約27重量%）である、シリコーンKSG-15、シリコーンKF6017、シリコーンKF6028、シリコーンKSG-21或いはシリコーンKSG-210（と何れも信越シリコーン株式会社製）等が例示できる。このほか、架橋型アルキルポリエーテル変性シリコーンの溶液である、シリコーンKSG-31、シリコーンKSG-32、シリコーンKSG-33（何れも信越シリコーン株式会社製）なども使用することができる。

かかる架橋型ポリエーテル変性シリコーンは唯一種含有させることもできるし、二種以上を組み合わせて含有させることもできる。本発明の油中水乳化組成物に於ける架橋型ポリエーテル変性シリコーンの含有量は、油中水乳化組成物全量に対して、総量で1~20重量%であり、好ましくは3~10重量%であり、特に好ましくは4~8重量%である。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

< 3 > 本発明の皮膚外用剤

本発明の皮膚外用剤は、1) 架橋型ポリエーテル変性シリコーン1~20質量%と2) アスコルビン酸、その誘導体及びそれらの塩から選択される1種乃至は2種以上を4~20質量%とを含有することを特徴とする。本発明の皮膚外用剤においては、かかる必須成分以外に、通常化粧料などの皮膚外用剤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、アボガド油、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、ブリスタン、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、イソステアリン酸、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、ジカプリン酸ネオベンチルグリコール、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-エチルヘキサン酸ベ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、デカメチルシクロヘ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、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）、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）、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ート、モノステアリン酸ポリオキ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）、フルロニック型類、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、イソブレングリコール、1,2-ペンタンジオール、1,2-ヘキシレングリコール、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、ヒドロキシエチルガム、カルボキシメチルガム、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、塞天、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、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、魚鱗箔、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<sub>6</sub>塩酸塩、ビタミンB<sub>6</sub>トリパルミテート、ビタミンB<sub>6</sub>ジオクタノエート、ビタミンB<sub>2</sub>又はその誘導体、ビタミンB<sub>12</sub>、ビタミンB<sub>15</sub>又はその誘導体等のビタミンB類、-トコフェロール、-トコフェロール、-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。これらの内、特に好ましい形態としては、水の含有量を極力抑えた形態であり、具体的には水の含有量を、水分の含有量が0～10質量%に抑える形態であり、より好ましくは0～5質量%に抑える形態である。これは、既にアスコルビン酸類が水の存在によって、分解、着色を起こすことが知られているためであり、その様な反応を極力抑えた本発明の製剤においても、僅かながらのこの様な反応が観測されるためである。加えて、抗菌性多価アルコールを10質量%以上、より好ましくは12質量%以上含有させて、パラベンなどの防腐剤を含有させない形態は、スティギング発現を抑制させて好ましい。ここで、抗菌性多価アルコールとは、微生物に対して、静菌的乃至は殺菌的に働く多価アルコール類の総称であり、前記抗菌性多価アルコールとしては、例えば、プロピレンジリコール、1,3-ブタンジオール、イソブレンジリコール、1,2-ペンタンジオール、1,2-ヘキサンジオール、2,4-ヘキシレンジリコール或いは1,2-オクタンジオールなどが好適に例示できる。又、本発明の皮膚外用剤の剤形は、最外相に油相が存在する油中水乳化剤形乃至は多相乳化剤形である。この様な剤形を取ることにより、アスコルビン酸類の安定性を向上させることが出来る。又、本発明の皮膚外用剤が適用できる、皮膚外用剤の種類としては、例えば、化粧料（医薬部外品を含む）や皮膚外用医薬が好ましく例示できる。本発明の皮膚外用剤は安全性が非常に高いため、化粧料に適用することが特に好ましい。本発明の化粧料は、前記必須成分と、任意成分を常法に従って処理することにより製造することが出来る。かくして得られた本発明の皮膚外用剤は、高濃度のアスコルビン酸類を含有しているにもかかわらず、安定性に優れ、且つ、皮膚への刺激も非常に少ない。

#### 【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

<試験例1>

前記化粧料1と、このものの架橋型ポリエーテル変性シリコーンを、非架橋型のポリオール変性シリコーンに置換した比較例1と、単なるアスコルビン酸リン酸ナトリウムの水溶液である対照例1とを作成し、褐色瓶に充填し、40℃で6ヶ月の保存試験を行い、残存量をHPLCで求めた。又、色差計により、5保存品との色差（E）を測定した。結果を表1に示す。これより、本発明の皮膚外用剤である化粧料1は安定性に優れることが判る。

#### 【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0018】

<実施例2>

化粧料1と同様に下記に示す处方に従って、化粧料2を作成した。このものについて、試験例1、試験例2と同様に評価した。比較例2は、化粧料2の架橋型ポリエーテル変性シリコーンを、非架橋型のポリオール変性シリコーンに置換したものであり、対照例2はアスコルビン酸-2-グルコシドの単なる水溶液である。評価結果を表3、4に示す。本発明の皮膚外用剤は安定性と安全性に優れることが判る。

イ

「シリコーンKSG-210」

5 質量部

「シリコーンKSG-15」

2 質量部

「シリコーンＫＦ６０１７」

1 質量部

有機変性ベントナイト

0.5 質量部

ジメチコン

1.2 質量部

口

1, 3 - プタンジオール

1.5 質量部

フェノキシエタノール

0.5 質量部

硫酸マグネシウム

0.7 質量部

アスコルビン酸 - 2 - グルコシド

6 質量部

ハ

水

5.7.3 質量部