

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4149378号
(P4149378)

(45) 発行日 平成20年9月10日 (2008. 9. 10)

(24) 登録日 平成20年7月4日 (2008. 7. 4)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K	8/27	(2006. 01)	A 6 1 K	8/27
A 6 1 K	8/19	(2006. 01)	A 6 1 K	8/19
A 6 1 K	8/81	(2006. 01)	A 6 1 K	8/81
A 6 1 K	8/88	(2006. 01)	A 6 1 K	8/88
A 6 1 K	8/89	(2006. 01)	A 6 1 K	8/89

請求項の数 15 (全 33 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-508316 (P2003-508316)
 (86) (22) 出願日 平成14年6月28日 (2002. 6. 28)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2002/006561
 (87) 国際公開番号 W02003/002076
 (87) 国際公開日 平成15年1月9日 (2003. 1. 9)
 審査請求日 平成17年3月29日 (2005. 3. 29)
 (31) 優先権主張番号 特願2001-200002 (P2001-200002)
 (32) 優先日 平成13年6月29日 (2001. 6. 29)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000001959
 株式会社資生堂
 東京都中央区銀座7丁目5番5号
 (74) 代理人 100092901
 弁理士 岩橋 祐司
 (72) 発明者 吉川 徳信
 神奈川県横浜市都筑区早渕2丁目2番1号
 株式会社 資生堂 リサーチセンター (新横浜) 内
 (72) 発明者 佐久間 健一
 神奈川県横浜市都筑区早渕2丁目2番1号
 株式会社 資生堂 リサーチセンター (新横浜) 内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 複合粉体、及びそれを配合した皮膚外用剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

プラスミノージェンアクチベーターを吸引又は吸着する吸着部位の表面に、プラスミノージェンアクチベーターの阻害特性を有する作用部位を縞状あるいは斑点状に形成する複合粉体において、

前記吸着部位に対する前記作用部位の被覆率が1～90%であり、
前記作用部位が酸化亜鉛、吸着部位がシリカ、タルク、ポリアミド、ポリメチルメタクリレート、またはシリコン樹脂であることを特徴とする複合粉体。

【請求項 2】

請求項1に記載の複合粉体において、吸着部位に対する作用部位の被覆量が1～70質量%であることを特徴とする複合粉体。

10

【請求項 3】

請求項1に記載の複合粉体において、吸着部位に対する作用部位の被覆率が2～70%であることを特徴とする複合粉体。

【請求項 4】

請求項1に記載の複合粉体において、吸着部位に対する作用部位の被覆率が4～50%であることを特徴とする複合粉体。

【請求項 5】

プラスミノージェンアクチベーターの阻害特性を有する作用部位の表面に、プラスミノージェンアクチベーターを吸引又は吸着する吸着部位を縞状あるいは斑点状に形成する複合粉

20

体において、

前記作用部位が酸化亜鉛、吸着部位がシリカ、タルク、マイカ、ポリアミド、ポリメチルメタクリレート、またはシリコン樹脂であることを特徴とする複合粉体。

【請求項 6】

プラスミノーゲンアクチベーターの阻害特性を有する作用部位の表面に、プラスミノーゲンアクチベーターを吸引又は吸着する吸着部位を網目状に形成する複合粉体において、

前記作用部位が酸化亜鉛、吸着部位がシリカ、タルク、マイカ、ポリアミド、ポリメチルメタクリレート、またはシリコン樹脂であることを特徴とする複合粉体。

【請求項 7】

請求項 5 又は 6 に記載の複合粉体において、作用部位に対する吸着部位の被覆量が 0 . 10
1 ~ 7 5 質量%であることを特徴とする複合粉体。

【請求項 8】

請求項 5 又は 6 に記載の複合粉体において、作用部位に対する吸着部位の被覆量が 3 ~ 5 0 質量%であることを特徴とする複合粉体。

【請求項 9】

基粉体に対し、プラスミノーゲンアクチベーターの阻害特性を有する作用部位及びプラスミノーゲンアクチベーターを吸引又は吸着する吸着部位を縞状あるいは斑点状に形成した複合粉体において、

前記作用部位が酸化亜鉛、吸着部位がシリカ、タルク、マイカ、ポリアミド、ポリメチルメタクリレート、またはシリコン樹脂であることを特徴とする複合粉体。

20

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の複合粉体を含むことを特徴とする肌荒れ改善用皮膚外用剤。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の複合粉体を一種または二種以上含むことを特徴とする敏感肌用皮膚外用剤。

【請求項 12】

請求項 10 に記載の肌荒れ改善用皮膚外用剤において、酸化亜鉛被覆シリカ、酸化亜鉛被覆タルクからなる群より選択される一種または二種以上含むことを特徴とする肌荒れ改善用皮膚外用剤。

30

【請求項 13】

請求項 11 に記載の敏感肌用皮膚外用剤において、酸化亜鉛被覆シリカ、酸化亜鉛被覆タルクからなる群より選択される一種または二種以上含むことを特徴とする敏感肌用皮膚外用剤。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の複合粉体の肌荒れ改善剤としての使用。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の複合粉体の敏感肌手入れ剤としての使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

40

本出願は、2001年6月29日付け出願の日本国特許出願2001-200002号の優先権を主張しており、ここに折り込まれるものである。

【0002】

〔技術分野〕

本発明は複合粉体、及びそれを配合した皮膚外用剤、特に生体に対する機能性を有する粉体に関する。

【0003】

〔背景技術〕

従来、皮膚疾患や肌荒れ、ニキビ等に対して改善・予防効果を有するものとして種々の治療薬、皮膚外用剤、化粧品等が知られている。これら従来の薬剤や化粧品等における有

50

効成分としては、消炎剤や抗炎症作用を有するとされる動植物の抽出エキス、あるいは保湿・保水作用の高いアミノ酸や多糖、脂質、天然高分子等が、皮膚（患部）の炎症や角質層の水分の消失を防ぐ能力に優れているために用いられてきた。

【 0 0 0 4 】

一方、例えばアトピー性皮膚炎あるいは重度のニキビ肌等、病的皮膚炎の場合は無論のこと、病的とは言えないが、環境変化に過敏な反応を示すいわゆる敏感肌も問題になっている。これらの肌は、炎症やバリアー機能の低下を伴っている場合も多いため、各種の成分に対して過敏症状や刺激感などが出ることがあり、特に慎重な有効成分の選択が要求される。

【 0 0 0 5 】

しかしながら、肌荒れ改善を目的とする有効成分として従来検討されてきた薬剤は、皮膚に対する浸透性を前提とし、皮膚内部にまで経皮吸収されるため、場合によっては皮膚に他の影響を与える可能性がある。

そこで、優れた効果を有すると共に、刺激等のない、より安全性の高い薬効剤の開発が期待されている。

【 0 0 0 7 】

[発明の開示]

本発明は前記従来技術の課題に鑑みなされたものであり、その目的は経皮吸収を前提とせず、肌荒れ改善効果を発揮する粉体およびそれを配合した皮膚外用剤を提供することにある。

【 0 0 0 8 】

前記目的を達成するために本発明者らが鋭意検討を行ったところ、特定の皮膚上酵素が肌荒れ等に密接な関係を有しており、さらに特定の複合粉体にこれらの皮膚上酵素を吸着しないし阻害するものがあることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明にかかる複合粉体は、特定酵素を吸引又は吸着する吸着部位と、前記酵素の阻害あるいは活性化特性を有する作用部位と、がそれぞれ表出していることを特徴とする。

【 0 0 0 9 】

前記複合粉体において、使用する pH における吸着部位の ζ 電位が負の値であり、 ζ 電位が正の値である特定酵素を吸引又は吸着し、阻害あるいは活性化することが好適である。

前記複合粉体において、前記吸着部位は、pH 7.5 における ζ 電位が - 10 mV 以下の部位であることが好適である。

前記複合粉体において、前記吸着部位は、pH 7.5 における ζ 電位が - 20 mV 以下の部位であることが好適である。

【 0 0 1 0 】

前記複合粉体において、特定酵素はプラスミノーゲンアクチベーターであり、前記作用部位はプラスミノーゲンアクチベーター阻害作用を有することが好適である。

前記複合粉体において、プラスミノーゲンアクチベーターの阻害率が 40 % 以上であることが好適である。

【 0 0 1 1 】

前記複合粉体において、プラスミノーゲンアクチベーターの阻害率が 45 % 以上であることが好適である。

前記複合粉体において、プラスミノーゲンアクチベーターの阻害率が 50 % 以上であることが好適である。

なお、プラスミノーゲンアクチベーターの阻害率は以下の方法により測定する。

プラスミノーゲンアクチベーター活性阻害作用の測定

【 0 0 1 2 】

0.1 % の被検試料と二本鎖ウロキナーゼ (UK) 型プラスミノーゲンアクチベーター (30 U/mL) を含む緩衝液の、合成基質分解活性により評価した。

10

20

30

40

50

前記複合粉体において、第一形態は吸着部位の表面に作用部位を縞状あるいは斑点状に形成する複合粉体である。

【 0 0 1 3 】

前記第一形態の複合粉体において、吸着部位に対する作用部位の被覆量が 1 ~ 7 0 質量 % であることが好適である。

前記第一形態の複合粉体において、吸着部位に対する作用部位の被覆率が 1 ~ 9 0 % であることが好適である。

前記第一形態の複合粉体において、吸着部位に対する作用部位の被覆率が 2 ~ 7 0 % であることが好適である。

前記第一形態の複合粉体において、吸着部位に対する作用部位の被覆率が 4 ~ 5 0 % であることが好適である。 10

【 0 0 1 4 】

前記複合粉体において、第二形態は対酵素作用性を有する部位の表面に吸着部位を縞状あるいは斑点状に形成する複合粉体である。

前記複合粉体において、第三形態は対酵素作用性を有する部位の表面に吸着部位を網目状に形成することを特徴とする複合粉体である。

【 0 0 1 5 】

前記第二、三形態の複合粉体において、作用部位に対する吸着部位の被覆量が 0 . 1 ~ 7 5 質量 % であることが好適である。

前記第二、三形態の複合粉体において、作用部位に対する吸着部位の被覆量が 3 ~ 5 0 質量 % であることが好適である。 20

前記第二、三形態の複合粉体において、使用時の金属イオン溶出量が 0 . 7 ~ 4 0 p p m であることが好適である。

前記第二、三形態の複合粉体において、使用時の金属イオン溶出量が 1 . 2 ~ 3 0 p p m であることが好適である。

【 0 0 1 6 】

前記複合粉体において、第四形態は基粉体に対し、作用部位及び吸着部位を縞状あるいは斑点状に形成する複合粉体である。

また、前記複合粉体において、作用部位は亜鉛イオンを放出可能な金属または金属化合物であり、吸着部位はシリカ、タルク、またはマイカであることが好適である。 30

【 0 0 1 7 】

前記複合粉体において、作用部位は亜鉛イオンを放出可能な金属または金属化合物であり、吸着部位はポリアミド、ポリメチルメタクリレート、またはシリコーン樹脂であることが好適である。

前記複合粉体において、使用時の亜鉛イオン溶出量が 4 0 p p m 以下であることが好適である。

前記複合粉体において、 ζ 電位と亜鉛イオン溶出量との関係が下記式 (1) の関係で表されることが好適である。

【 0 0 1 8 】

$$\zeta \text{ 電位 (m V) } = \text{ 亜鉛イオン溶出量 (p p m) } \times 1 . 5 - 2 5 \quad \dots (1) \quad 40$$

また、本発明にかかる肌荒れ改善用皮膚外用剤は、前記複合粉体を一種または二種以上含むことを特徴とする。

また、本発明にかかる敏感肌用皮膚外用剤は、前記複合粉体を一種または二種以上含むことを特徴とする。

【 0 0 1 9 】

前記肌荒れ改善用皮膚外用剤において、酸化亜鉛被覆シリカ、酸化亜鉛被覆タルク、酸化亜鉛被覆マイカからなる群より選択される一種または二種以上含むことが好適である。

前記敏感肌用皮膚外用剤において、酸化亜鉛被覆シリカ、酸化亜鉛被覆タルク、酸化亜鉛被覆マイカからなる群より選択される一種または二種以上含むことが好適である。

前記複合粉体は肌荒れ改善剤として使用することができる。 50

前記複合粉体は敏感肌手入れ剤として使用することができる。

【 0 0 2 0 】

[図面の簡単な説明]

図 1 は本発明の一実施形態にかかる複合粉体の構成説明図である。

図 2 は本発明にかかる複合粉体の U K 活性阻害作用の説明図である。

図 3 は複合粉体の亜鉛イオン溶出量と U K 阻害率との関係を示す図である。

図 4 は本発明実施例 1 にかかる複合粉体の詳細構造を示す顕微鏡写真である。

図 5 は本発明実施例 2 にかかる複合粉体の詳細構造を示す顕微鏡写真である

【 0 0 2 1 】

図 6 は本発明実施例 3 にかかる複合粉体の詳細構造を示す顕微鏡写真である。

10

図 7 は本発明実施例 4 にかかる複合粉体の詳細構造を示す顕微鏡写真である。

図 8 は本発明実施例 5 にかかる複合粉体の詳細構造を示す顕微鏡写真である。

図 9 は本発明実施例 6 にかかる複合粉体の詳細構造を示す顕微鏡写真である。

図 10 は本発明実施例 7 にかかる複合粉体の詳細構造を示す顕微鏡写真である。

【 0 0 2 2 】

図 11 は様々な酸化亜鉛被覆量の、酸化亜鉛被覆タルクの詳細構造を示す顕微鏡写真である。

図 12 は本発明の複合粉体である酸化亜鉛被覆タルクにおける酸化亜鉛被覆率と U K 阻害率、 ζ 電位との関係を示す図である。

図 13 は本発明の複合粉体である酸化亜鉛被覆有機粉体の ζ 電位と亜鉛イオン溶出量との関係を示す図である。

20

図 14 は本発明の複合粉体である酸化亜鉛被覆ポリアミドの詳細構造を示す顕微鏡写真である。

図 15 は本発明の複合粉体であるシリカ被覆酸化亜鉛におけるシリカ被覆量と U K 阻害率、 ζ 電位、亜鉛イオン溶出量との関係を示す図である。

【 0 0 2 3 】

[発明を実施するための最良の形態]

本発明にかかる複合粉体およびそれを配合した皮膚外用剤は、以下のような経緯により見出されたものである。

すなわち、近年肌荒れや角化異常を伴う種々の皮膚疾患の病像形成には、プロテアーゼ、特にプラスミンやプラスミノゲンアクチベーターといった線溶系酵素（プラスミノゲン活性化系酵素）の活性変化が深く関与していることが明らかにされつつある。

30

【 0 0 2 5 】

例えば実験的に肌荒れを起こした表皮細胞層ではプラスミンの分布に変化が認められ、肌荒れの改善・予防に抗プラスミン剤が有効であることが報告されている（Kenji Kitamura: J. Soc. Cosmet. Chem. Jpn; 29(2), 1995）。また、アトピー性皮膚炎においても表皮中に高い線溶活性が認められている（T. Lotti: Department of Dermatology; 28(7), 1989）。さらに、炎症性異常角化性疾患の代表である乾癬では、その患部表皮の錯角化部位に強いプラスミノゲンアクチベーター活性が存在すること（Haustein: Arch. Klin. Exp. Dermatol; 234, 1969）や、乾癬鱗屑から高濃度の塩溶液を用いてプラスミノゲンアクチベーターを抽出したという報告（Fraki, Hopsu-Havu: Arch. Dermatol. Res; 256, 1976）がなされている。

40

プラスミノゲンアクチベーターはプラスミンの前駆体であるプラスミノゲンに特異的に働いて、それを活性なプラスミンに変換するプロテアーゼである。

【 0 0 2 7 】

上述のような現況に鑑み、本発明者らは新しい薬効剤の開発に際し、皮膚上の各種酵素の挙動に注目した。例えば、経皮吸収されずに皮膚表面でプラスミノゲンアクチベーターを吸着しそれを不活化する物質は安全性が高く、プラスミノゲン活性化系酵素の活性変化を伴う種々の皮膚疾患、肌荒れ等に対し改善・予防効果を示すのではないかと考え、広く種々の粉体について当該作用を調べた。

その結果、特定の複合粉体にプラスミノゲンアクチベーターに対する吸着作用、ある

50

いは阻害作用が認められることを見出した。

【 0 0 2 9 】

複合粉体構造

本発明にかかる複合粉体 1 0 は、典型的には図 1 (A) に示すように、酵素吸着性を有する粉体 (吸着部位) 1 2 に縞状あるいは斑点状に作用部位 1 4 を形成する。

また、同図 (B) に示すように、酵素の阻害あるいは活性化特性を有する粉体 (作用部位) 1 4 に縞状、斑点状に酵素を吸引又は吸着する吸着部位 1 2 を形成する。あるいは同図 (C) に示すように、活性化特性を有する粉体 (作用部位) 1 4 の表面全体に網目状に吸着部位 1 2 を形成する。

【 0 0 3 0 】

さらに本発明にかかる複合粉体 1 0 としては、作用部位 1 4 及び吸着部位 1 2 を基粉体 1 6 に担持、被覆、内包、吸着、混合させた複合粉体 1 0 (図 1 (D))、層状粘土鉱物等の吸着部位 1 2 の層間に亜鉛イオンなどの作用部位 1 4 を担持させた複合粉体 1 0 (図 1 (E))、多孔性板状酸化珪素の吸着部位 1 2 中に酸化亜鉛等の作用部位 1 4 を内包させた複合粉体 1 0 (図 1 (F)) (ないし作用部位中に吸着部位を内包させた複合粉体) 等が挙げられる。

【 0 0 3 1 】

前記図 1 (A) の場合、作用部位における作用効果を十分に発揮でき、吸着部位における吸着効果を妨げない範囲内で、作用部位を形成するよう被覆量、被覆率を調整することが好ましい。好ましい作用部位の被覆量は吸着部位に対して 1 ~ 7 0 質量 % であり、好ましい作用部位の被覆率は吸着部位の表面積の 1 ~ 9 0 %、より好ましくは 2 ~ 7 0 %、さらに好ましくは 4 ~ 5 0 % である。

【 0 0 3 2 】

同図 (B)、(C) の場合、吸着部位における吸着効果を十分に発揮でき、作用部位における作用効果を妨げない範囲内で、吸着部位を形成するよう被覆量を調整することが好ましい。好ましい吸着部位の被覆量は作用部位に対して 0 . 1 ~ 7 5 質量 % である。

同様に同図 (D)、(E)、(F) の場合も作用部位における作用効果を十分に発揮でき、吸着部位における吸着効果を妨げないような構造にすることが好ましい。

なお、図 1 (D) に示す複合粉体は、例えばポリエチレン粉体と、シリカ、酸化亜鉛を予備混合し、メカノフュージョン処理により、ポリエチレン粉体にシリカと酸化亜鉛を被覆することで製造される。メカノフュージョン処理については後述する。

【 0 0 3 3 】

吸着部位

本発明にかかる複合粉体において、吸着部位は吸着対象となる酵素との関係で決定されるが、好適には対象酵素の ζ 電位との相関で評価される。

液中で粉体が電荷を持つ時、この電荷を打ち消すため反対の電荷のイオンが静電力で粉体にひきつけられ電気二重層ができる。二重層の最も外側の電位が ζ 電位である。よって、 ζ 電位は対象物の表面荷電状態の評価に好適に用いられ、酵素を電氣的に吸着する能力の評価を行うことができる。

【 0 0 3 4 】

ζ 電位は、スモルコフスキーの公式 $\zeta \text{ 電位} = 4 \pi \eta U / \varepsilon$ (η : 溶媒の粘度 U : 電気泳動易動度 ε : 溶媒の誘電率) より求められる。

ζ 電位を求めるためには、電気泳動法によりコロイド粒子の速度 (V)、及び電気泳動易動度 (U) を求める。帯電しているコロイド粒子に電場 (E) をかけると粒子が移動する。 $V = L / t$ (L : 移動距離 t : 時間)、 $U = V / E$ で得られる。

【 0 0 3 5 】

対象酵素が、 ζ 電位が正の値であるプラスミノーゲンアクチベーターの場合、吸着部位を構成する物質の ζ 電位は、使用する pH において負の値を示すことが好適である。また、吸着部位を構成する物質の ζ 電位は pH 7 . 5 において、 - 1 0 m V 以下の値を示すことが好適であり、さらに好ましくは - 2 0 m V 以下である。

なお、 ζ 電位測定方法は後述する。

pH 7.5 における主な物質の ζ 電位と、濃度 100 ppm における UK の吸着率との関係を表 1 に示す。

【0037】

【表 1】

試料	ζ 電位 (mV)	UK 吸着率 (%)
無機粉体		
シリカ (サスフェア L™)	-20.0	82
マイカ (イトパール 300S™)	-18.9	79
タルク (タルク JA-68R™)	-19.3	78
酸化亜鉛	+5.5	29
(正同化学工業(株)製 酸化亜鉛)		
アルミナ (マックスライト A100™)	+17.3	0
有機粉体		
ポリアミド (ナイロン SP500™)	-32.0	34
ポリメチルメタクリレート (カンツパール™)	-18.0	42
シリコン樹脂 (トスパール 145A™)	-14.0	30
カルバミト酸エチル (プラスチックパウダー™)	-13.0	27
オルガノポリシロキサンエストラマー球状粉体 (トレフィル E506S™)	-12.0	18
セルロース (セルフロー C-25™)	-2.0	21
ポリエチレン (フローセン UF™)	+1.0	10

【0038】

なお、UK 吸着率の測定方法は詳細に後述する。

表 1 より明らかなように、必ずしも比例関係にはならないものの、各有機粉体又は各無機粉体の間では ζ 電位が低いほど UK 吸着率が高い傾向があり、 ζ 電位と UK 吸着率には関連性があることが示された。

吸着部位に好適な物質としては、具体的には無機粉体としてはシリカ、マイカ、タルク等、有機粉体としてはポリアミド、ポリメチルメタクリレート、シリコン樹脂等が挙げられる。

【0039】

作用部位

本発明にかかる複合粉体において、作用部位も作用対象となる酵素との関係で決定される。

対象酵素がプラスミノーゲンアクチベーターの場合、4 族、9 族、10 族、11 族、12 族の元素のイオンを溶出する金属、又は金属化合物が挙げられる。特に好ましい金属イオンとしては亜鉛イオンが挙げられる。

【0040】

なお、金属イオンを溶出する金属化合物としては、酸化物、水酸化物、硝酸塩、塩化物、水和物、炭酸塩、重炭酸塩、硫酸塩、ホウ酸塩、過硫酸塩及びこれらを分子内に含有する無機化合物を含む形態(錯体)などの無機化合物、

グリセロリン酸塩、酢酸塩、水酸化物、ならびに α -ヒドロキシ酸(クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩)もしくはフルーツ酸塩、アミノ酸塩(アスパラギン酸塩、アルギン酸塩、グリコール酸塩、フマル酸塩)もしくは脂肪酸塩(パルミチン酸塩、オレイ

ン酸塩、カゼイン酸塩、ベヘニル酸塩)などの有機酸塩が挙げられる。本発明の複合粉体を皮膚外用剤等に用いる際、特に好ましい金属化合物としては、酸化亜鉛が挙げられる。

次に、イオン濃度 100 ppm における各種イオンの UK 阻害率を示す。

【0041】

【表2】

試料	UK活性阻害率(%)
Zn ²⁺	52
Zr ⁴⁺	45
Cu ²⁺	36
Ni ²⁺	30
Co ²⁺	27
Al ³⁺	16
Ce ³⁺	5
Na ⁺ 、Li ⁺ 、K ⁺ 、Mn ²⁺ 、Ba ²⁺ 、Mg ²⁺ 、Ca ²⁺	0

【0042】

なお、UK 活性阻害率の測定方法は詳細に後述する。

前記表2より明らかなように、亜鉛イオンには最も優れた UK 阻害作用が認められた。ジルコニウムイオンにもそれに準ずる UK 阻害作用が認められるものもあったが、ナトリウムイオン、カルシウムイオン等、実質的に阻害作用が認められないものもあった。このことから、各イオンの酵素への作用には高い特異性があることが認められる。

【0043】

本発明において特に好適な亜鉛イオンを溶出する酸化亜鉛は、主に化粧品等の外用剤に、紫外線散乱剤あるいは白色顔料として古くから利用されてきた。しかしながら、その紫外線防止効果は必ずしも十分ではなく、また触媒活性を有していることから配合した製剤系の安定性を損ねるといった問題点を抱えていた。そこで紫外線防止効果や透明性の向上、あるいは紫外線散乱剤としての機能を維持しつつ、製剤系での安定性や使用性を改善する目的で、より粒子の細かい酸化亜鉛(特公昭60-33766、特公平5-77644)や、他の無機もしくは有機化合物との複合体等が数多く開発されてきた(特開平1-190625、特開平3-183620、特開平7-277914、特開平10-87434、特開平10-87467、特開平10-87468)。

【0044】

一方、酸化亜鉛は日本薬局方にも収載されており、その薬理作用として皮膚のタンパク質と結合して被膜を形成し、収斂、消炎、保護作用を有することが知られている。これらの薬理作用に基づき、酸化亜鉛は亜鉛華軟膏(酸化亜鉛とラノリンと白色軟膏の混合物)や、タルク、澱粉、滑石等と混ぜ合わせた粉末剤として古くから皮膚疾患やおむつかぶれ等に用いられてきた。さらに、薬効を高めたり、他の物質に酸化亜鉛の薬効を付加する目的で、酸化亜鉛と他の消炎剤や抗菌剤(特公平4-63046、特公平6-76330、特開平2-23361、特開平6-157277、特開平8-217616、特開昭57-62220)、抗酸化剤(特開平7-30465)、プロテアーゼ阻害剤(特開平3-169822)等を混ぜ合わせたり、あるいは複合体を

【0045】

しかしながら、これまで薬理効果を目的として用いるのに適した酸化亜鉛の特徴に関する報告、記述はほとんどなく、唯一、特開平6-239728において超微粒子酸化亜鉛が従来の酸化亜鉛に比べ、収斂作用等の薬効効果が大きくなるという記述があるのみであるが、そこに具体例は記されていない。

【0047】

基粉体

前述のように本発明の複合粉体は、基粉体に作用部位及び吸着部位を縞状あるいは斑点状に形成した構造であってもよい。基粉体としては、本発明の効果を損なわないものであ

10

20

30

40

50

れば、特に制限されず、無機質基粉体、有機質基粉体、無機顔料基粉体、有機顔料基粉体等を用いることができる。

【 0 0 4 8 】

複合化効果

本発明の複合粉体は、作用部位の特定酵素に対する作用効果が、該酵素の吸着部位の存在でさらに向上する。

図2に、二本鎖ウロキナーゼ（UK）型プラスミノーゲンアクチベーターの阻害に関する説明図を示す。図2（A）に示すように作用部位のみが存在する場合、UKを十分に阻害するためには、高濃度の亜鉛イオンが必要となり、皮膚外用剤等に配合するにあたっては、製剤構築上好ましくない場合がある。

10

【 0 0 4 9 】

しかしながら、作用部位として酸化亜鉛、吸着部位としてシリカを用い、作用部位の表面に網目状に吸着部位を形成する場合（図2（B））、又は吸着部位に斑点状に作用部位を形成する場合（図2（C））等、作用部位と吸着部位とを併せ持った複合粉体の場合は、吸着部位がUKを吸着するため、作用部位がUKに作用しやすく、亜鉛イオンが低濃度であっても、効果的にUK活性阻害効果を発揮することができる。

【 0 0 5 0 】

複合粉体の各部位を構成する粉体を単に混合した場合にも、条件によっては各粉体単独よりも高い効果を発揮することがある。しかし、これらの特定の酵素に対する阻害作用を有する部位、および吸着する部位がそれぞれ表出している複合粉体に極めて高い酵素作用性、例えばプラスミノーゲンアクチベーター阻害効果が認められる。

20

なお、参考としてプラスミノーゲンアクチベーターと同じセリンプロテアーゼに分類されるトリプシンについても検討したところ、トリプシンは複合粉体に吸着されるものの、活性はほとんど失われなかった。すなわち複合粉体は必ずしも非特異的に酵素活性を阻害するものではない。

【 0 0 5 1 】

複合化に関し、従来、酸化亜鉛については主に紫外線防止効果や安全性、安定性、使用性の向上を目的として、酸化亜鉛以外の無機あるいは有機化合物、例えば炭酸塩、硫酸塩（特開平10 - 87468）、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム（特開平1 - 308819）、シリカ、アルミナ（特開平3 - 183620、特開平10 - 87467）、フッ素変性シリコン（特開平7 - 277914）、ポリエステル、ナイロン、セルロース等（特許第2628058号）で酸化亜鉛を被覆、あるいは酸化亜鉛でこれらを被覆した複合粉末が開発されている。しかしながら本発明者が知る限りにおいて、皮膚上酵素を吸着し、且つその活性に作用することを示した報告はない。ちなみに、酸化亜鉛を H_2 、 CO の様な還元雰囲気中で焼成すると蛍光を発する酸化亜鉛が得られることが知られているが（特開平5 - 117127）、これらの蛍光酸化亜鉛にはいずれの方法によって製造されたものであっても、プラスミノーゲンアクチベーター吸着・活性阻害作用、ならび肌改善作用はほとんど認められない。

30

【 0 0 5 2 】

本発明では特に、病的皮膚炎などを生じている肌、あるいはいわゆる敏感肌に対しての刺激性も低減することから、本複合粉体が好適に用いられる。

40

さらに、本発明の複合粉体を皮膚外用剤に配合するにあたっては、必要に応じシリコン処理等で疎水化した後、配合してもよい。

以上のような複合粉体を1種または2種以上配合することにより、プラスミノーゲンアクチベーター等の皮膚上酵素を吸着し、且つ活性阻害作用に優れ、さらに肌改善作用に優れた安全性の極めて高い皮膚外用剤を提供することができる。

【 0 0 5 3 】

プラスミノーゲンアクチベーターには、ウロキナーゼと組織型プラスミノーゲンアクチベーターと呼ばれる2種類があり、前者は健常な表皮で、後者は主に病的な表皮においてその存在が認められている。

本発明に関わる複合粉体は、この両方のプラスミノーゲンアクチベーターに対し吸着・

50

阻害作用を有するものに代表される。

【 0 0 5 4 】

本発明の皮膚外用剤における複合粉体の配合量は、全量中 0 . 1 ~ 5 0 . 0 質量 %、好ましくは 2 . 0 ~ 2 0 . 0 質量 %、さらに好ましくは 5 . 0 ~ 2 0 . 0 質量 % である。0 . 1 質量 % 未満であると本発明でいう効果が十分に発揮されない場合があり、5 0 . 0 質量 % を越えると製剤化が困難になり好ましくない。

【 0 0 5 5 】

本発明にかかる複合粉体を配合した皮膚外用剤には、本発明の効果を損なわない範囲内で、通常化粧品や医薬品等の皮膚外用剤に用いられる成分、例えば、保湿剤、酸化防止剤、油性成分、紫外線吸収剤、乳化剤、界面活性剤、増粘剤、アルコール類、粉末成分、色材、水性成分、水、各種皮膚栄養剤等を必要に応じて適宜配合することができる。

さらに、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、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、リンゴ酸等の金属封鎖剤、カフェイン、タンニン、ペラパミル、トラネキサム酸およびその誘導体、甘草、カリン、イチヤクソウ等の各種生薬抽出物、酢酸トコフェロール、グリチルレジン酸、グリチルリチン酸およびその誘導体またはその塩等の薬剤、ビタミン C、アスコルビン酸リン酸マグネシウム、アスコルビン酸グルコシド、アルブチン、コウジ酸等の美白剤、アルギニン、リジン等のアミノ酸及びその誘導体、フルクトース、マンノース、エリスリトール、トレハロース、キシリトール等の糖類なども適宜配合することができる。

【 0 0 5 6 】

本発明の皮膚外用剤は、例えば軟膏、クリーム、乳液、ローション、パック、ファンデーション、おしろい、頬紅、アイシャドー、サンスクリーン、口紅、浴用剤、あぶら取り紙、紙おしろい等、従来皮膚外用剤に用いるものであればいずれの形で適用することもでき、剤型は特に問わない。

本発明にかかる複合粉体は、特に敏感肌等の従来化粧料の使用が困難であった肌への適用に優れた効果を示す。

【 0 0 5 7 】

敏感肌とは、刊行物等によれば以下のように言われている。「普段から医薬品外用剤、化粧品、植物、紫外線、金属など、多くの人には何でもない物質に特異的に反応し、皮膚トラブルを起こしやすい肌。バリア機能が低下してアレルギー性物質（花粉、香料など）や刺激性物質（アルコールなど）に体質的に敏感な肌」及び「睡眠不足、過労、生理、季節の変わり目、精神的なストレスなどにより、肌本来の抵抗力あるいは皮膚の生理機能が弱まるようなときに、刺激物に対して一時的に皮膚トラブルを起こしやすくなる肌。普段使用している化粧品の使用に不安を感じることもある心配肌。」

【 0 0 5 8 】

このように、肌状態が敏感になる要因としては、皮膚バリア機能の低下、皮膚刺激閾値の低下、皮膚の乾燥、接触皮膚炎の起炎物質、物理化学的刺激、ストレス、体調、季節変化、紫外線、生理などが挙げられる。さらに、誤ったスキンケアにより自ら肌を敏感にしたり、単に本人の思い込みで敏感になってしまうことも考えられる。

【 0 0 5 9 】

本発明において敏感肌対象者とは、下記（ 1 ）～（ 5 ）のいずれかの処理において異常感覚を覚える者と定義した。

（ 1 ） 5 % クエン酸水溶液 1 0 0 μ L を頬に塗布し、1 0 分間置く。

（ 2 ） 5 % 乳酸水溶液 1 0 0 μ L を頬に塗布し、1 0 分間置く。

（ 3 ） 5 0 % エタノール溶液 1 0 0 μ L を頬に塗布し、1 0 分間置く。

（ 4 ） 0 . 2 % メチルパラベン水溶液 1 0 0 μ L を 2 $\times$ 2 c m 不織布に含浸し、頬に 1 0 分間静置する。

（ 5 ） 5 % S D S 水溶液 1 0 0 μ L を 2 $\times$ 2 c m 不織布に含浸し、頬に 3 0 分間静置する。

なお異常感覚とは、皮膚領域において感知される、比較的苦痛を伴う感覚、例えばひり

10

20

30

40

50

ひりする痛み、むずむず感、痒み、熱感、不快感、刺すような痛み等を意味する。

【 0 0 6 0 】

次に、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の技術的範囲はこれら実施例により何らに限定されるものではない。なお、配合量は特に指定のない限り、すべて質量%である。

【 0 0 6 1 】

実施例に先立ち、本実施例の評価に用いられるプラスミノゲンアクチベーター吸着作用、プラスミノゲンアクチベーター活性阻害作用、及び肌改善作用に関する具体的試験方法等について説明する。

1 . プラスミノゲンアクチベーター吸着・阻害作用試験 (in vitro)

10

(1) 試料の調製

タルク、マイカ、シリカ、実施例にかかる複合粉体、及び比較例にかかる酸化亜鉛を試料とし、各 0 . 1 % 懸濁水を作製してウロキナーゼ (U K) に対する吸着作用、及び活性阻害作用を評価した。

【 0 0 6 2 】

(2) プラスミノゲンアクチベーター吸着作用の測定 (U K 吸着率の測定方法)

試料懸濁水 2 0 μ L に Tris-HCl buffer (p H 7 . 5) を加えて全量を 1 8 0 μ L とし、ここに 1 0 μ g / m L の前駆体型 U K 2 0 μ L を添加して室温で 5 分間放置した。その後試料粉末をろ過し、ろ液を回収した。さらに一定量の Tris-HCl buffer にて粉末を十分に洗浄し、ろ液と洗浄液を合わせ、これを未吸着 U K 溶液とした。TintEliza uPA (biopool) を用い、ELISA法にて未吸着 U K 溶液中の U K 濃度を求め、その値から試料粉末に吸着された U K 量を算出し、U K 吸着率を求めた

20

【 0 0 6 3 】

(3) プラスミノゲンアクチベーター活性阻害作用の測定 (U K 活性阻害率の測定方法)

試料懸濁水 2 0 μ L に Tris-HCl buffer (p H 7 . 5) を加えて全量を 1 8 0 μ L とし、ここに 3 0 0 U / m L の活性型 U K 2 0 μ L を添加して室温に放置した。3 0 分後、U K の特異的な合成基質である S 2 4 4 4 (CHROMOGENIX) を 2 0 μ L 添加し、さらに 3 7 $^{\circ}$ C 恒温器に 3 0 分放置した。その後 1 2 % のトリクロロ酢酸水溶液 2 0 μ L を添加して反応を停止させた上で、試料粉末をろ過し、ろ液の 4 0 5 n m 吸光度を測定して評価系中の U K 活性を求め、さらに試料による U K 活性阻害率を算出した。

30

【 0 0 6 4 】

2 . 肌荒れ防止効果試験 (in vivo)

(1) 試料の調製

in vitro での試験同様、タルク、マイカ、シリカ、実施例にかかる複合粉体、及び比較例にかかる酸化亜鉛を試料とし、各 3 % 懸濁水を作製して活性剤によって惹起される肌荒れに対する防止効果を評価した。

【 0 0 6 5 】

(2) 肌荒れ防止効果の判定

5 4 名の男性パネルの前腕内側部 2 ヲ所に、5 % S D S 水溶液を浸した脱脂綿 (2 $\times$ 2 c m) を当て 1 5 分間固定し、活性剤を洗い落とした後そこにパネルごとに割り付けた試料懸濁水と、対照として水を 0 . 5 m L ずつ塗布した (n = 3) 。この操作を 7 日間繰り返し、8 日目に被験部位を十分に洗浄し、6 0 分放置した後 S D S によって惹起される肌荒れの程度を観察し、以下の判定基準にもとづき評点を付けた。さらにパネルごとに対照部位と試料塗布部位の評点差を求め、これを各試料ごとに合計し、以下の肌荒れ防止効果基準にもとづき各試料の効果を判定した。

40

【 0 0 6 6 】

< 肌荒れ評点基準 >

評点 4 : 明らかな紅斑及び/または落屑が認められる。

評点 3 : 中等度の紅斑及び/または僅かに落屑が認められる。

50

評点 2 : 僅かな紅斑及び/または角層に亀裂が認められる。

評点 1 : 角層表面が白っぽい、または粉を吹いたように見える。

評点 0 : 症状なし。

【 0 0 6 7 】

< 肌荒れ防止効果判定基準 >

= 明らかに効果あり : 評点差 6 以上

○ = やや効果あり : 評点差 4 または 5

= 防止傾向あり : 評点差 2 または 3

× = 無効 : 評点差 1 以下。

【 0 0 6 8 】

3 . ζ 電位の測定方法

p H 7 . 5 の T r i s - H C l buffer 中に試料を分散・超音波処理した後、測定に用いた。ζ 電位は大塚電子株式会社製の電気泳動光散乱光度計 L E Z A - 6 0 0 を用いて測定した。測定は 3 回行い、結果はその平均値で表した。

【 0 0 6 9 】

酸化亜鉛濃度と U K 活性阻害率

初めに本発明において、プラスミノゲンアクチベーター活性阻害作用を示す亜鉛イオンの、濃度と U K 活性阻害率との関係を調べた。U K 活性阻害率は上記の方法にて測定した。

【 0 0 7 0 】

[表 3]

亜鉛イオン濃度 (p p m)	U K 活性阻害率 (%)
0 . 1	3
1	4
1 0	2 1
4 0	3 0
4 5	4 0
5 0	5 0
1 0 0	5 2
1 0 0 0	7 4

【 0 0 7 1 】

表 3 より、亜鉛イオン濃度が高いほど、阻害率は高くなることがわかる。U K 阻害率 4 0 % 以上にするには亜鉛イオン濃度が 4 5 p p m 以上であることが必要となり、5 0 % 以上にするには亜鉛イオン濃度が 5 0 p p m 以上であることが必要となる。

しかし、高濃度の亜鉛イオンが存在すると、皮膚外用剤等に配合するにあたっては、製剤構築上好ましくない場合があり、亜鉛イオン濃度は 4 0 p p m 以下であることが好ましい。

【 0 0 7 2 】

亜鉛イオン溶出量と U K 活性阻害率

次に各種市販酸化亜鉛、及び本発明の複合粉体であるシリカ被覆酸化亜鉛（シリカ被覆量 2 0 質量 % ）からの亜鉛イオン溶出量を調べ、U K 活性阻害率との関係を検討した。

各試料の 0 . 0 1 % T r i s - H C l buffer 分散液 (p H 7 . 5) を攪拌し、遠心分離し、ろ液を I C P 分析し、各試料からの亜鉛イオン溶出量を測定した。また、上記 U K 活性阻害率の測定方法に従って、各試料懸濁水の U K 活性阻害率を算出した。

【 0 0 7 3 】

[表 4]

試料	亜鉛イオン溶出量 (p p m)	U K 活性阻害率 (%)
シリカ被覆酸化亜鉛	8 . 9	4 9
市販酸化亜鉛 A	4 2 . 5	3 7

10

20

30

40

50

市販酸化亜鉛 B	4 7 . 9	3 0
市販酸化亜鉛 C	4 7 . 1	3 3
市販酸化亜鉛 D	4 3 . 5	2 6
市販酸化亜鉛 E	5 0 . 5	4 5
市販酸化亜鉛 F	4 7 . 9	4 1

【 0 0 7 5 】

表 4 より、各種市販酸化亜鉛の分散液における亜鉛イオン溶出量にはほとんど差がなく 4 5 p p m 前後であった。

そのため各種酸化亜鉛の U K 阻害率にはほとんど差が見られず、4 0 % 前後であることが確認された。またこの結果は、表 3 の亜鉛イオン濃度と U K 活性阻害率との関係にも矛盾していない。よって、酸化亜鉛単独による活性阻害は、溶出した亜鉛イオンによるものであると考えられる。

10

【 0 0 7 6 】

しかしながら、本発明の複合粉体であるシリカ被覆酸化亜鉛の分散液は、亜鉛イオン溶出量が 8 . 9 p p m であるにもかかわらず、U K 阻害率が 4 9 % であり、表 3 の亜鉛イオン濃度と U K 活性阻害率との関係では説明がつかない。これよりシリカ被覆酸化亜鉛による U K 活性阻害は、単に溶出した亜鉛イオンのみによるものではないことが示唆される。

【 0 0 7 7 】

そこで、酸化亜鉛、シリカ被覆酸化亜鉛、アルミナ被覆酸化亜鉛を用いて、上記の方法にて亜鉛イオン溶出量と U K 活性阻害率を測定し、その関係を調べた。結果を図 3 に示す。

20

シリカ (ζ 電位 : - 2 0 . 0 m V 、 U K 吸着率 : 8 2 %)

アルミナ (ζ 電位 : + 1 7 . 3 m V 、 U K 吸着率 : 0 %)

【 0 0 7 8 】

ζ 電位が + 1 7 . 3 m V であるアルミナを用いたアルミナ被覆酸化亜鉛では、酸化亜鉛と比較して U K 阻害率が低くなってしまったのに対し、 ζ 電位が - 2 0 m V であるシリカを用いたシリカ被覆酸化亜鉛では、酸化亜鉛と比較して亜鉛溶出量が低くても U K 阻害率が高い結果となった。

これは、シリカの ζ 電位が負であるため、亜鉛イオンと U K がシリカ表面に吸着されて、効果的に亜鉛イオンが U K 活性を阻害できるからであると考えられる。

30

【 0 0 7 9 】

シリカ被覆酸化亜鉛において、溶液中の亜鉛イオンが低濃度であるにもかかわらず U K 活性阻害率が高いのは、シリカ被覆酸化亜鉛による U K 活性阻害が、単に溶出した亜鉛イオンのみによるものではなく、シリカの U K 吸着作用によるものであると考えられる。高濃度の亜鉛イオンが存在すると、皮膚外用剤等に配合するにあたっては、製剤構築上好ましくない場合がある。本発明の複合粉体は亜鉛イオン濃度が低くても U K 阻害効果が発揮されるため、好適である。

【 0 0 8 0 】

(A) 吸着部位に作用部位を形成した複合粉体 (酸化亜鉛被覆粉体)

実施例 1 1 0 質量 % 酸化亜鉛被覆タルク (斑点状被覆) : 図 4

40

3 L のセパブル反応容器に 1 0 0 0 m L のイオン交換水と 1 0 0 g のタルク (ζ 電位 : - 2 6 . 5 m V , 平均粒径 : 1 6 μ m) を入れ、2 台のマイクロチューブポンプを接続した pH コントローラーおよび攪拌装置をセットした。一方のマイクロチューブポンプを 1 5 0 m L のイオン交換水に 1 6 . 7 5 g の塩化亜鉛と 2 . 4 m L の 5 M 塩酸水溶液を溶解した塩化亜鉛溶液に、他方のマイクロチューブポンプを 1 5 0 m L のイオン交換水に 1 2 g の水酸化ナトリウムを溶解したアルカリ溶液にそれぞれ接続し、p H をコントロールしながら反応容器に滴下できるようにチューブを固定した。

【 0 0 8 1 】

室温で攪拌を行いながら、p H 1 0 で一定になるように保ちながら 2 つの水溶液の滴下量を調整して反応を行った。滴下時間は約 3 0 分であった。得られた沈殿物は水洗・濾過

50

を5回ずつ繰り返し、オープンで120、15時間乾燥した後、パーソナルミルで粉碎した。この粉末を粉碎後100メッシュのふるいを通し、目的物を得た。

【0082】

実施例2 10質量%酸化亜鉛被覆マイカ(斑点状被覆):図5

実施例1においてタルクの代わりにマイカ(ζ電位:-36.1mV,平均粒径:18μm)を用いた以外は同様の操作を行い、目的物を得た。

【0083】

実施例3 10質量%酸化亜鉛被覆球状シリカ(斑点状被覆):図6

実施例1においてタルクの代わりに球状シリカ(ζ電位:-25.1mV,平均粒径:5μm)を用いた以外は同様の操作を行い、目的物を得た。

【0084】

実施例4 10質量%酸化亜鉛被覆板状シリカ(斑点状被覆):図7

実施例1においてタルクの代わりに板状シリカ(ζ電位:-24.7mV,平均粒径:4.5μm)を用いた以外は同様の操作を行い、目的物を得た。

【0085】

実施例5 10質量%酸化亜鉛被覆タルク(縞状被覆):図8

3Lのセパラブル反応容器に1000mLのイオン交換水と100gのタルク(ζ電位:-26.5mV,平均粒径:16μm)を入れ、2台のマイクロチューブポンプを接続したpHコントローラーおよび攪拌装置をセットした。一方のマイクロチューブポンプを150mLのイオン交換水に16.75gの塩化亜鉛と2.4mLの5M塩酸水溶液を溶解した塩化亜鉛溶液に、他方のマイクロチューブポンプを150mLのイオン交換水に6.52gの炭酸ナトリウム(無水)と7.95gの水酸化ナトリウムを溶解したアルカリ溶液にそれぞれ接続し、pHをコントロールしながら反応容器に滴下できるようにチューブを固定した。

【0086】

室温で攪拌を行いながら、pH8で一定になるように保ちながら2つの水溶液の滴下量を調整して反応を行った。滴下時間は約30分であった。得られた沈殿物は水洗・濾過を5回ずつ繰り返し、オープンで80、15時間乾燥した後、パーソナルミルで粉碎した。この粉末を300で1時間焼成し、100メッシュのふるいを通し、目的物を得た。

【0087】

実施例6 10質量%酸化亜鉛被覆マイカ(縞状被覆):図9

実施例5においてタルクの代わりにマイカ(ζ電位:-36.1mV,平均粒径:18μm)を用いた以外は同様の操作を行い、目的物を得た。

【0088】

実施例7 50質量%酸化亜鉛被覆タルク(縞状全面被覆):図10

実施例5において、滴下するそれぞれの混合溶液を増量して酸化亜鉛の被覆量を10%から50%にした以外は同様の操作を行い、目的物を得た。

【0089】

比較例1 市販タルク

比較例2 市販マイカ

比較例3 市販シリカ

比較例4 酸化亜鉛(斑点状合成法)

【0090】

1Lのセパラブル反応容器に300mLのイオン交換水を入れ、2台のマイクロチューブポンプを接続したpHコントローラーおよび攪拌装置をセットした。一方のマイクロチューブポンプを150mLのイオン交換水に16.75gの塩化亜鉛と2.4mLの5M塩酸水溶液を溶解した塩化亜鉛溶液に、他方のマイクロチューブポンプを150mLのイオン交換水に12gの水酸化ナトリウムを溶解したアルカリ溶液にそれぞれ接続し、pHをコントロールしながら反応容器に滴下できるようにチューブを固定した。

【0091】

10

20

30

40

50

室温で攪拌を行いながら、 $\text{pH} 10$ で一定になるように保ちながら 2 つの水溶液の滴下量を調整して反応を行った。滴下時間は約 30 分であった。得られた沈殿物は水洗・濾過を 5 回ずつ繰り返し、オーブンで 120、15 時間乾燥した後、パーソナルミルで粉碎した。この粉末を粉碎後 100 メッシュのふるいを通し、目的物を得た。

【0092】

【表 5】

試料	吸着部位	吸着部位の形状	作用部位	作用部位の形状	被覆量 (質量%)	ζ 電位 (mV)	吸着率 (%)	阻害率 (%)	防止効果
実施例1	タルク	板状	酸化亜鉛	斑点状	10	-1.4	65	60	◎
実施例2	マイカ	板状	酸化亜鉛	斑点状	10	-1.2	58	50	◎
実施例3	シリカ	球状	酸化亜鉛	斑点状	10	-20.6	64	50	◎
実施例4	シリカ	板状	酸化亜鉛	斑点状	10	-9.3	60	51	◎
実施例5	タルク	板状	酸化亜鉛	縞状	10	+4.0	52	49	○
実施例6	マイカ	板状	酸化亜鉛	縞状	10	+3.6	56	47	○
実施例7	タルク	不定形	酸化亜鉛	縞状	50	+5.0	50	43	○
比較例1	タルク	板状	---	---	---	-26.5	68	15	×
比較例2	マイカ	板状	---	---	---	-36.1	68	10	×
比較例3	シリカ	不定形	---	---	---	-25.1	82	5	×
比較例4	---	---	酸化亜鉛	斑点状	---	+11.7	45	38	△

【0093】

表 5 から明らかなように、肌荒れに対する効果はプラスミノージェンアクチベーター阻害率にほぼ比例している。また、阻害率が 40 % 以上のものは高い肌荒れ防止効果を有し、特に 50 % 以上のものは著効を有することが理解される。

本発明にかかる複合粉体はいずれも比較的高い吸着率、阻害率を示しており、肌荒れに対する効果も高かった。

タルク、シリカ、マイカは ζ 電位が -10 mV 以下の値であるため、優れた UK 吸着率を示したが、単独では UK 阻害効果がほとんどなく、肌荒れに対する効果が見られなかった（比較例 1 ~ 3）。

【0094】

また、酸化亜鉛の被覆量が 50 質量% の場合（実施例 7）より、酸化亜鉛の被覆量が 10 質量% の場合（実施例 1）の方が肌荒れ防止効果が優れていた。これは酸化亜鉛の被覆量が多くなりすぎると、タルクの吸着サイトを覆ってしまい、UK を吸着しにくくなり、UK 活性阻害能が低下する傾向があるからであると考えられる。

なお、実施例 5 ~ 7 では複合粉体全体としての ζ 電位は正の値となっているが、酸化亜鉛が被覆していない吸着部位においては ζ 電位が負の値であるため、UK を吸着可能であり、肌荒れ防止効果が発揮された。

【0095】

酸化亜鉛被覆量と UK 活性阻害率

次に酸化亜鉛被覆タルクを用い、酸化亜鉛被覆量と UK 活性阻害率との関係を調べた。

実施例 1 と同様な方法にて様々な酸化亜鉛被覆量の酸化亜鉛被覆タルクを得た（図 11）。

【0096】

【表 6】

ZnO 被覆量 (質量%)	UK 活性阻害率 (%)	ζ 電位 (mV)
0	26	-19.3 (図11A)
5	53	-7.5 (図11B)
10	58	-2.1 (図11C)
30	56	+9.1 (図11D)

【0097】

酸化亜鉛被覆タルクにおいては、タルクの表面に UK が吸着されて、亜鉛イオンが UK 活性を阻害する。

被覆量 10 質量% までは、酸化亜鉛被覆量が増えるにつれ、UK 阻害率は高くなったが、被覆量 30 質量% では、逆に UK 阻害率が低下することが確認された。

【0098】

これは、酸化亜鉛の被覆量が過剰になると、 ζ 電位が高くなりすぎ、UKを吸着しにくくなり、亜鉛イオンによるUK活性阻害が行われにくくなるためであると考えられる。更に調べたところ、被覆量1～70質量%でUK阻害効果がある（UK阻害率40%以上）ことが確認された。

よって、吸着部位に作用部位を形成した複合粉体においては、作用部位の被覆量は1～70質量%であることが好適である。

【0099】

酸化亜鉛被覆率とUK活性阻害率

次に、酸化亜鉛被覆率（表面積）とUK活性阻害率との関係を調べた。

実施例1と同様な方法にて様々な酸化亜鉛被覆率の酸化亜鉛被覆タルクを得た。結果を表7及び図12に示す。

【0100】

[表7]

酸化亜鉛被覆率 (%)	UK活性阻害率 (%)	ζ 電位 (mV)
0	2.6	-1.9
0.5	3.6	-1.7
1	4.0	-1.5
5	5.6	-0.6
10	6.0	-0.3
20	6.0	-0.1
30	5.7	+0.1
50	5.0	+0.4
70	4.5	+0.6
90	4.1	+0.8
95	3.9	+0.9
100	3.8	+1.0

【0101】

被覆率20%までは、酸化亜鉛被覆率が増えるにつれ、UK阻害率は高くなったが、被覆率20%を超えると、逆に酸化亜鉛被覆率が増えるにつれUK阻害率が低下することが確認された。これは、酸化亜鉛の被覆率が過剰になると、シリカの吸着サイトを覆いつくしてしまうため、また酸化亜鉛の被覆により ζ 電位が上がるため、UK吸着能が低下し、亜鉛イオンによるUK活性阻害が行われにくくなるためであると考えられる。図12より、阻害率40%以上であるためには被覆率は1～90%、阻害率45%以上であるためには被覆率は2～70%、阻害率50%以上であるためには被覆率は4～50%であることが確認される。

【0102】

よって、吸着部位の表面に作用部位を形成した本発明の複合粉体においては、作用部位被覆率は1～90%であることが好ましく、特に2～70%、更に4～50%であることが好適である。

なお、酸化亜鉛被覆率25%以上では複合粉体全体としての ζ 電位は正の値となっているが、酸化亜鉛が被覆していない吸着部位においては ζ 電位が負の値であるため、UKを吸着可能であり、UK活性阻害効果が発揮されるものと考えられる。

【0103】

ζ 電位と亜鉛イオン溶出量

酸化亜鉛被覆有機粉体においては、有機粉体の表面にUKが吸着されて、亜鉛イオンがUK活性を阻害する。

各種酸化亜鉛被覆有機粉体からの亜鉛イオン溶出量を調べ、UK活性阻害率との関係を検討した。

酸化亜鉛と有機粉体との複合化

【 0 1 0 4 】

下記の有機粉体と酸化亜鉛（亜鉛華正同）とを予備混合し、メカノフュージョン処理により、有機粉体に酸化亜鉛を被覆し、下記表 8 の複合化粉体を製造した。メカノフュージョン処理とは、混合した粉体を高速回転させ、粉体が狭い隙間を通過する際に互いに衝突し、複合化される処理である。

【 0 1 0 5 】

有機粉体

ポリアミド（ナイロン S P 5 0 0（R）：ζ 電位 - 3 2 m V）

ポリメチルメタクリレート（ガンツパール（R）：ζ 電位 - 1 8 m V）

シリコーン樹脂微粒子（トスパール 1 4 5 A（R）：ζ 電位 - 1 4 m V）

10

U K 阻害率が 4 0 % 以上であるものを○、4 0 % 未満であるものを×として、亜鉛イオン溶出量と U K 活性阻害率との関係を図 1 3 に示す。

【 0 1 0 6 】

【表 8】

粉体	酸化亜鉛被覆量 (質量%)	ζ 電位 (mV)	亜鉛イオン濃度 (ppm)	UK 阻害率 (%)
ポリアミド (ナイロンSP500*)	10	-25	2.3	50
	20	-24	4.3	50
	30	-23	5.4	59
	40	-22	7.1	51
	50	-20	8.1	49
ポリメチルメタクリレート (ガンツパール*)	10	-17	4.7	31
	20	-14	6.8	34
	30	-14	9.5	47
	40	-15	10.2	47
	50	-15	10.3	46
シリコーン樹脂微粒子 (トスパール145A*)	10	-14	2.5	36
	20	-13	4.8	35
	40	-11	7.5	36

20

【 0 1 0 7 】

図 1 3 より、ζ 電位が図中の斜線以下である時、U K 阻害効果があることが確認された。よって、ζ 電位 亜鉛イオン溶出量 × 1 . 5 - 2 5 であることが好適である。

また、ナイロン S P 5 0 0（R）と酸化亜鉛との複合粉体は肌荒れ抑制効果を示すことも確認された。

なお、酸化亜鉛 3 0 質量 % 被覆ポリアミドの顕微鏡写真を図 1 4 に示す。

【 0 1 0 8 】

実施例 8

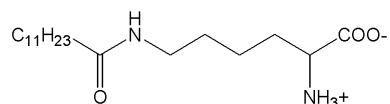
30

タルクを下記のアミノ酸で被覆した粉体に、酸化亜鉛（亜鉛華正同）を被覆し（メカノフュージョン処理）、複合粉体を製造した（被覆量 3 0 質量 %）。U K 活性阻害率はいずれの粉体も約 4 0 % であり、十分な阻害能を持つことが確認された。

【 0 1 0 9 】

N^e - ラウロイル - L - リジン（両性）

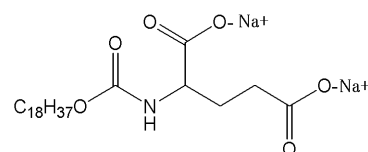
【 0 1 1 0 】



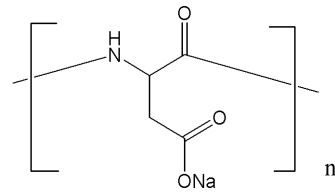
40

N - ステアロイル - L - グルタミン酸二ナトリウム（アニオン性）

【 0 1 1 1 】



ポリアスバラギン酸ナトリウム（アニオン性）



【 0 1 1 2 】

(B) 作用部位に吸着部位を形成した複合粉体 (シリカ被覆酸化亜鉛)

実施例 9 1 . 2 % シリカ被覆酸化亜鉛 (網目状被覆)

酸化亜鉛粉末 2 0 k g を反応装置に充填し減圧後、窒素パージを行い内温を 6 0 まで
上昇させる。1, 3, 5, 7 - テトラメチルシクロテトラシロキサンをフィード速度 4 0 ~
5 0 g / h r にて装置内に送り込み、酸化亜鉛表面と反応させる。シリコン付着率が 0
. 5 % 以上 1 0 % 以下の最適値に達した後、内温を 1 0 5 まで上昇させ 2 時間焼成させ
る。窒素置換した後、室温まで放冷させる。合成した試料を取出し、粉碎及び解砕させ
た後、1 0 0 メッシュのふるいを通し電気炉にてシリコンがシリカに変化する 4 0 0 ~ 7
0 0 の最適温度で数時間焼成し、解砕して目的物を得た。

10

【 0 1 1 3 】

実施例 1 0 1 . 6 % シリカ被覆酸化亜鉛 (網目状被覆)

酸化亜鉛粉末 2 0 k g をヘンシェルミキサーに充填し、ここへメチルヒドロジェンポ
リシロキサン (信越化学製) またはシランカップリング剤 (オクチルトリメトキシシラン
、オクチルトリエトキシシラン、メチルトリメトキシシラン、メチルトリエトキシシラン
、ジメチルジエトキシシラン、ヘキサメチルジシラザン : 信越化学製) 2 0 0 ~ 6 0 0 g
を溶媒 (ヘキサン) 4 0 0 g 中に溶解させ、攪拌させながら添加する。均一にシリコン
が分散した粉末について、1 5 0 でシリコンを粉末表面に反応させながら溶媒を揮散
させる。粉末を取出し、電気炉にてシリコンがシリカに変化する 4 0 0 ~ 7 0 0 の
最適温度で数時間焼成し、粉碎、解砕して目的物を得た。

20

【 0 1 1 4 】

比較例 5 市販シリカ全面被覆酸化亜鉛

【 表 9 】

試料	作用部位	吸着部位	吸着部位 の形状	被覆率 (%)	ζ 電位 (mV)	阻害率 (%)	防止効果
実施例 9	酸化亜鉛	シリカ	網目状	1.2	-12.6	52	◎
実施例 10	酸化亜鉛	シリカ	網目状	1.6	-13.2	53	◎
比較例 5	酸化亜鉛	シリカ	全面被覆	100	-18.5	37	△

30

【 0 1 1 5 】

表 9 から明らかなように、シリカ全面被覆酸化亜鉛 (比較例 5) の場合には、シリカ網
目状被覆酸化亜鉛 (実施例 9 , 1 0) の場合よりも効果は劣った。これはシリカが酸化亜
鉛の全面を覆いつくしてしまうと、U K 活性を阻害できなくなるからであると考えられる
。

【 0 1 1 6 】

シリカ被覆量と U K 活性阻害率、亜鉛イオン溶出量

40

次にシリカ被覆酸化亜鉛を用い、シリカ被覆量と U K 活性阻害率、亜鉛イオン溶出量と
の関係を調べた。

実施例 9 と同様な方法にて様々なシリカ被覆量のシリカ被覆酸化亜鉛を得た。

結果を表 1 0 及び図 1 5 に示す。

【 0 1 1 7 】

[表 1 0]

シリカ被覆量 (質量 %)	U K 活性阻害率 (%)	ζ 電位 (m V)	亜鉛イオン溶出量 (p p m)
0	3 6	5 . 2	4 2 . 5
0 . 5	4 4	- 0 . 2	3 8 . 5

50

1	4 9	- 3 . 8	3 5 . 2
1 0	5 4	- 1 0 . 0	1 7 . 6
2 0	5 7	- 1 1 . 3	8 . 9
3 0	5 6	- 1 2 . 6	4 . 4
5 0	5 0	- 1 2 . 8	1 . 2
7 0	4 2	- 1 2 . 7	0 . 8 7
8 0	3 9	- 1 3 . 0	0 . 4 5

【 0 1 1 8 】

シリカ被覆酸化亜鉛においては、シリカの表面に亜鉛イオン、U K が吸着されて、亜鉛イオンがU K 活性を阻害する。

10

被覆量 2 0 質量%までは、シリカ被覆量が増えるにつれ、U K 阻害率は高くなったが、被覆量 2 0 質量%を超えると、逆にシリカ被覆率が増えるにつれU K 阻害率が低下することが確認された。これは、シリカの被覆量が過剰になると、亜鉛イオンが溶出しにくくなり、U K 活性阻害が行われにくくなるためであると考えられる。図 1 5 より、阻害率 4 0 %以上であるためには被覆量は 0 . 1 ~ 7 5 質量%、阻害率 5 0 %以上であるためには被覆量は 3 ~ 5 0 質量%であることが確認された。

【 0 1 1 9 】

よって、作用部位の表面に吸着部位を形成した本発明の複合粉体においては、吸着部位被覆量は 0 . 1 ~ 7 5 質量%であることが好ましく、特に 3 ~ 5 0 質量%であることが好適である。

20

また、高濃度の亜鉛イオンの存在は、皮膚外用剤等に配合するにあたって、製剤構築上好ましくない場合がある。本発明の複合粉体においては亜鉛イオン溶出量 0 . 7 ~ 4 0 p p m の範囲であっても阻害率 4 0 %以上、亜鉛イオン溶出量 1 . 2 ~ 3 0 p p m の範囲であっても阻害率 5 0 %以上が達成されている。このように本発明の複合粉体においては低い亜鉛イオン濃度においてもU K 阻害効果が発揮されるため、好適である。

【 0 1 2 0 】

実施例 1 1

酸化亜鉛に下記表 1 1 のアニオン性ポリマーを被覆した粉体を製造し、U K 阻害率を調べた。結果を表 1 2 に示す。

アニオン性ポリマー被覆酸化亜鉛の製造方法

30

各種アニオン性ポリマーを良溶媒に溶解させ、そこに酸化亜鉛を添加する。十分に攪拌した後、濾過、洗浄を行い、十分に乾燥して得られる。

【 0 1 2 1 】

【表 1 1】

種 類	水への溶解性
アクリレート/ε-オクチルプロピオンアミド共重合体	難溶
カルボキシビニルポリマー	可溶
ポリスチレンスルホン酸	可溶
ポリアクリルアミドメチルプロピンスルホン酸	可溶

40

【 0 1 2 2 】

【表 1 2】

種 類	被覆量 (質量%)	電位 (mV)	亜鉛イオン濃度 (ppm)	阻害率 (%)
アクリレート/ト・オクチルプロパノアミド共重合体	0.5	-13	7.9	55
カルボキシビニルポリマー	1.1	-20	6.4	40
ポリスチレンスルホン酸	0.4	-27	27.9	40
ポリスチレンスルホン酸	0.6	-29	27.2	56
ポリアクリルアミドメチルプロパノスルホン酸	0.5	-20	22.9	43

いずれの粉体も十分な阻害能を持つことが確認された。

なお、本発明にかかる複合粉体は、単に肌荒れ改善効果の増強作用のみならず、病的皮膚炎を起こしている敏感肌における刺激軽減作用も認められる。

10

【0123】

一方、顕著な効果を有する複合粉体に対して3%シリコーン処理を施し、撥水性を付与した場合には、試料が疎水性のため評価系に分散せず吸着率、阻害率は測定できなかった(N.D.)が、実使用の結果では未処理複合粉体よりも劣るものの、十分な肌荒れ防止効果が観察された。

【0124】

本発明にかかる複合粉体の効果を敏感肌の肌状態に対する改善効果、及び皮膚刺激性等について評価した。なお、試料としては表13に示す組成(質量%)の、酸化亜鉛被覆タルクを10質量%配合したパウダリーファンデーション(実施例12)と、無配合パウダリーファンデーション(比較例7)を用いた。

20

前記敏感肌対象者50名の女性モニターの顔面を用い、左右どちらか一方の頬に実施例12を、他方の頬に比較例7を、1日1回以上8週間塗布し、その後の肌状態を下記の判定基準に基づいて評価した。判定基準及び評価は以下の通りとした。

【0125】

(1) 肌状態改善効果の判定基準

- 著効 : 肌状態が著しく良くなった
- 有効 : 肌状態が良くなった
- やや有効 : 肌状態がやや良くなった
- 無効 : 肌状態の変化がない、あるいは悪化した

30

<肌状態に対する改善効果の評価>

- : 被験者が著効、有効及びやや有効を示す割合(有効率)が80%以上
- : 有効率が50%以上80%未満
- : 有効率が30%以上50%未満
- × : 有効率が30%未満

(2) 皮膚刺激性

【0126】

<皮膚刺激性の評価>

- : 肌にヒリヒリ感を認めた被験者の割合が0%
- : 肌にヒリヒリ感を認めた被験者の割合が5%未満
- : 肌にヒリヒリ感を認めた被験者の割合が5%以上10%未満
- × : 肌にヒリヒリ感を認めた被験者の割合が10%以上

40

(3) レプリカ法判定基準

肌状態を目視で観察すると同時に、皮膚表面形態をミリスン樹脂によるレプリカ法を用いて肌のレプリカを取り、顕微鏡(17倍)にて観察し、評価した。

【0127】

<レプリカ法による評価>

- 1 : 皮溝・皮丘の消失、広範囲の角層のめくれが認められる
- 2 : 皮溝・皮丘が不鮮明、角層のめくれが認められる
- 3 : 皮溝・皮丘は認められるが平坦

50

4 : 皮溝・皮丘が鮮明

5 : 皮溝・皮丘が鮮明で整っている

【 0 1 2 8 】

【 表 1 3 】

		実施例 1 2	比較例 7	
酸化亜鉛被覆タルク		1 0 . 0	— — — —	
マイカ		3 6 . 0	3 6 . 0	
タルク		残 余	残 余	
球状 P MMA 粉末		8 . 0	8 . 0	10
球状シリカ粉末		3 . 0	3 . 0	
酸化チタン		7 . 5	7 . 5	
赤酸化鉄		2 . 0	2 . 0	
黄酸化鉄		3 . 0	3 . 0	
黒酸化鉄		0 . 2	0 . 2	
エステル油		2 . 0	2 . 0	
シリコン油		4 . 0	4 . 0	
炭化水素系油		2 . 0	2 . 0	
ソルビタンセスキイソステアレート		1 . 0	1 . 0	20
酸化防止剤		適 量	適 量	
① 肌状態改善効果		○	×	
② 皮膚刺激性		◎	○	
③ レプリカ評価	1	0 人	4 人	
	2	4 人	9 人	
	3	8 人	1 7 人	
	4	2 9 人	1 8 人	
	5	9 人	2 人	30
計		5 0 人	5 0 人	

【 0 1 2 9 】

表 1 3 から明らかなように、本発明の酸化亜鉛被覆タルクを配合した実施例 1 2 の試料は、配合しない比較例 7 の試料よりも敏感肌の状態に対して優れた改善効果を示し、更に皮膚刺激性も認められなかった。

【 0 1 3 0 】

以下に、本発明の好適な配合例を示す。いずれも優れた肌荒れ予防、改善効果、アトピー性皮膚炎、ニキビ肌などに対する改善効果を有し、かつ敏感肌、アレルギー性肌などに対する刺激性は極めて低いものであった。

【 0 1 3 1 】

配合例 1 クリーム

(処方)	質量 %
1) ステアリン酸モノグリセリド	2 . 0
2) ステアリルアルコール	4 . 0
3) ミツロウ	3 . 0
4) ラノリン	5 . 0
5) エチルパラベン	0 . 3
6) P . O . E (2 0 モル) ソルビタン	

モノオレイン酸エステル	2 . 0
7) スクワラン	20 . 0
8) 酸化亜鉛被覆タルク	5 . 0
9) 香料	0 . 2
10) 1, 3 - ブチレングリコール	5 . 0
11) グリセリン	5 . 0
12) 精製水	残余

(製法)

1) ~ 7) 及び 9) を加熱して 75 に保つ (油相)。12) に 10) 11) を溶解した後、8) を加え、分散して 75 に加温する (水相)。水相を油相に添加しホモミキサーで均一に乳化し、よくかきまぜながら 30 まで冷却する。 10

【0132】

配合例 2 粉末状外用剤

(処方)	質量%
1) タルク	49 . 95
2) 酸化亜鉛被覆シリカ	50 . 0
3) 香料	0 . 05

(製法) 1) と 2) をブレンダーで十分に攪拌混合しながら 3) を均一に噴霧する。

【0133】

配合例 3 ベビーパウダー

(処方)	質量%
1) タルク	77 . 0
2) 炭酸カルシウム	17 . 0
3) 澱粉	0 . 5
4) 酸化亜鉛被覆シリカ	5 . 0
5) 殺菌剤	0 . 3
6) 防腐剤	0 . 2

(製法)

1) ~ 6) をブレンダーでよく攪拌混合する。

【0134】

配合例 4 口紅

(処方)	質量%
1) 炭化水素ワックス	3 . 0
2) キャンデリラワックス	1 . 0
3) グリセリルイソステアレート	41 . 0
4) 流動パラフィン	46 . 448
5) 赤色 202 号	0 . 5
6) 赤色 204 号	2 . 0
7) 赤色 223 号	0 . 05
8) 酸化亜鉛被覆マイカ	2 . 0
9) 二酸化チタン	4 . 0
10) 香料	0 . 002

(製法)

1) ~ 4) を 85 に加熱溶解し、これに 5) ~ 9) を加え攪拌混合した後 10) を攪拌混合し、容器に充填して冷却する。

【0135】

配合例 5 乳化ファンデーション

(処方)	質量%
1) ステアリン酸	0 . 4
2) イソステアリン酸	0 . 3

20

30

40

50

3) セチル2-エチルヘキサノエート	4 . 0
4) 流動パラフィン	1 1 . 0
5) P . O . E (1 0) ステアリルエーテル	2 . 0
6) タルク	1 5 . 0
7) 赤色酸化鉄	0 . 0 1
8) 黄色酸化鉄	0 . 0 0 1
9) 黒色酸化鉄	0 . 0 5
10) セチルアルコール	0 . 3
11) 防腐剤	0 . 0 7
12) 酸化亜鉛被覆シリカ	5 . 0
13) トリエタノールアミン	0 . 4
14) プロピレングリコール	5 . 0
15) 香料	0 . 0 1
16) 精製水	残余

(製法)

1) ~ 11) を 8 5 に加熱溶解・分散した後、12) を添加し均一に分散する。これに13) 14) 16) を 8 5 に加熱溶解混合したものを徐々に添加し乳化する。乳化時温度を10分間保持して攪拌した後、攪拌冷却して4 5 とする。これに15) を加え3 5 まで攪拌冷却を続け、容器に充填する。

【 0 1 3 7 】

配合例 6 パック

(処方)

	質量 %
1) ポリビニルアルコール	1 5 . 0
2) ポリエチレングリコール	3 . 0
3) プロピレングリコール	7 . 0
4) エタノール	1 0 . 0
5) 酸化亜鉛被覆シリカ	1 0 . 0
6) メチルパラベン	0 . 0 5
7) 香料	0 . 1
8) 精製水	残余

(製法)

8) に2) 3) 6) を加え溶解する。次いで1) を加え加熱溶解した後5) を分散する。これに4) 7) を添加し攪拌溶解する。

【 0 1 3 8 】

配合例 7 スティックファンデーション

(処方)

	質量 %
1) 二酸化チタン	1 3 . 0
2) カオリン	1 2 . 0
3) 酸化亜鉛被覆タルク	1 3 . 7
4) 赤色酸化鉄	1 . 0
5) 黄色酸化鉄	0 . 7
6) 黒色酸化鉄	0 . 1
7) スクワラン	3 7 . 0
8) セチル 2 -エチルヘキサノエート	1 6 . 0
9) ソルピタンセスキオレート	1 . 0
10) マイクロクリスタリンワックス	4 . 0
11) カルバナロウ	1 . 3
12) 香料	0 . 2

(製法)

7) ~ 9) を 8 0 で混合し、これに1) ~ 6) を添加しディスパーで混合した後 T K ミ

10

20

30

40

50

ル処理する。さらにこれに加熱溶解した10)と11)を添加し、混合後脱気する。12)を緩やかに混合した後、80 で容器に充填し、冷却する。

【0139】

配合例8 固形粉末ファンデーション

(処方)

1) セリサイト	22.0	
2) 合成マイカ	15.0	
3) タルク	残余	
4) 酸化亜鉛被覆シリカ	7.0	
5) ベンガラ	0.8	10
6) 黄酸化鉄	2.0	
7) 黒酸化鉄	0.1	
8) シリコーン弾性粉末	2.0	
9) 球状ポリエチレン	4.0	
10) ジメチルポリシロキサン	3.0	
11) 流動パラフィン	5.0	
12) ワセリン	5.0	
13) ソルビタンセスキイソステアレート	1.0	
14) パラベン	適量	
15) 酸化防止剤	適量	20
16) 香料	適量	

(製法)

1) ~ 17) をブレンダーでよく攪拌混合する。

【0140】

配合例9 W/O型乳化化粧下地

(処方)

1) シクロメチコン	30.0	
2) ジメチコン	2.0	
3) シリコーンレジン	1.0	
4) 抗酸化剤	適量	30
5) オクチルメトキシシンナメート	3.0	
6) 4-tertブチル-4'-メトキシベンゾイルメタン	1.0	
7) イソステアリン酸	1.0	
8) シリコーン処理アルミナ	8.0	
9) カチオン変性ベントナイト	2.0	
10) 酸化亜鉛被覆タルク	5.0	
11) タルク	5.0	
12) 球状PMMA樹脂粉末	5.0	
13) 精製水	残余	
14) グリセリン	4.0	40
15) ポリエチレングリコール	1.0	
16) 防腐剤	適量	
17) 安定化剤	適量	
18) 香料	適量	

(製法)

1) ~ 9) , 12) , 16) ~ 18) を 85 に加熱溶解し、10) , 11) を加え、分散する(油相)。13) に14) , 15) を添加し均一に分散する(水相)。水相中に油相を添加し、85 で100分間保持して攪拌した後、攪拌冷却して45 とする。

【0141】

配合例10 W/O型乳化ファンデーション

1) シリコーン処理合成マイカ	15.0	
2) シリコーン処理セリサイト	7.0	
3) シリコーン処理酸化チタン	12.0	
4) シリコーン処理ベンガラ	1.2	
5) シリコーン処理黄酸化鉄	2.3	
6) シリコーン処理黒酸化鉄	0.6	
7) 酸化亜鉛被覆マイカ	12.0	
8) 球状PMMA粉末	4.0	
9) シクロメチコン	残余	
10) ジメチルポリシロキサン	4.0	10
11) スクワラン	3.0	
12) ポリエーテル変性シリコーン	2.0	
13) ソルピタンセスキイソステアレート	1.0	
14) 分散助剤	適量	
15) ジプロピレングリコール	2.0	
16) 精製水	20.0	
17) パラベン	適量	
18) 抗酸化剤	適量	
19) 香料	適量	
(製法)		20

1) ~ 14) を 85 に加熱溶解する(油相)。16) に 15) を添加し均一に分散する(水相)。水相中に油相を添加し、85 で 100 分間保持して攪拌した後、17) ~ 19) を加え、攪拌冷却して 45 とする。

【0142】

配合例 1 1 白粉

1) タルク	残余	
2) 合成マイカ	22.0	
3) 酸化亜鉛被覆タルク	13.0	
4) 球状シリコーン粉末	4.0	
5) スクワラン	3.0	30
6) パラベン	適量	
7) 香料	適量	
(製法)		

1) ~ 6) をブレンダーで十分に攪拌混合しながら 7) を均一に噴霧する。

【0143】

配合例 1 2 O/W型乳化ファンデーション

1) セリサイト	17.0	
2) マイカ	20.0	
3) 酸化亜鉛被覆マイカ	8.0	
4) ベンガラ	0.3	40
5) 黄酸化鉄	1.2	
6) 黒酸化鉄	0.6	
7) 球状ポリエチレン粉末	6.0	
8) スクワラン	10.0	
9) オリーブ油	10.0	
10) ステアリン酸	2.0	
11) グリセリルモノステアレート	2.0	
12) POE (40) モノステアリン酸ソルピタン	2.0	
13) グリセリン	5.0	
14) トリエタノールアミン	0.8	50

15) pH調整剤	適量
16) 防腐剤	適量
17) 精製水	残余

(製法)

1) ~ 12) を 85 に加熱溶解する(油相)。17) に 13) ~ 15) を添加し均一に分散する(水相)。水相中に油相を添加し、85 で 100 分間保持して攪拌した後、16) を加え、攪拌冷却して 45 とする。

【0144】

配合例 13 O/W型乳化化粧下地

1) 精製水	残余	10
2) グリセリン	20.0	
3) 1, 2 - ペンタングジオール	3.0	
4) 1, 3 - ブチレングリコール	1.0	
5) 流動パラフィン	7.5	
6) イソステアリン酸	0.5	
7) アスコルビン酸	0.2	
8) カミツレエキス	0.1	
9) ユキノシタエキス	0.3	
10) フタル酸ジ 2 - エチルヘキシル	0.3	
11) 球状シリカ	4.0	20
12) 酸化亜鉛被覆タルク	5.0	
13) タルク	5.0	
14) 安定化剤	適量	
15) 香料	適量	

(製法)

5) ~ 14) を 85 に加熱溶解する(油相)。1) に 2) ~ 4) を添加し均一に分散する(水相)。水相中に油相を添加し、85 で 100 分間保持して攪拌した後、15) を加え、攪拌冷却して 45 とする。

【0145】

配合例 14 油性アイシャドー

1) ジメチコーン	10.0	30
2) エステル油	10.0	
3) 流動パラフィン	残余	
4) スクワラン	10.0	
5) ソルピタンセスキイソステアレート	1.0	
6) ポリエチレンワックス	8.0	
7) セレシンワックス	3.0	
8) マイカ	7.0	
9) 球状セルロース粉末	5.0	
10) 雲母チタン	8.0	40
11) 酸化亜鉛被覆シリカ	7.0	
12) カオリン	10.0	
13) 酸化防止剤	適量	
14) 香料	適量	

(製法)

1) ~ 7) を 85 に加熱溶解し、これに 8) ~ 12) を加え攪拌混合した後 13), 14) を攪拌混合し、容器に充填して冷却する。

【0146】

配合例 15 口紅

1) ポリエチレンワックス	10.0	50
---------------	------	----

2) セレシンワックス	3 . 0	
3) ラノリン	2 0 . 0	
4) ポリブテン	2 0 . 0	
5) オクチルメトキシシンナメート	5 . 0	
6) ジメチコーン	1 2 . 0	
7) エステル油	残余	
8) 酸化チタン	4 . 5	
9) 赤色 2 0 1 号	0 . 5	
10) 赤色 2 0 2 号	1 . 1	
11) 赤色 2 2 3 号	0 . 3	10
12) 球状ポリエチレン粉末	3 . 0	
13) ベンガラ被覆雲母チタン	1 2 . 0	
14) 酸化亜鉛被覆タルク	5 . 0	
15) 窒化ホウ素粉末	5 . 0	
16) 酸化防止剤	適量	
17) 香料	適量	

(製法)

1) ~ 7) を 8 5 に加熱溶解し、これに 8) ~ 15) を加え攪拌混合した後 16) , 17) を攪拌混合し、容器に充填して冷却する。

【 0 1 4 7 】

20

配合例 1 6 両用パウダーファンデーション

1) シリコーン処理セリサイト	1 3 . 0	
2) シリコーン処理マイカ	残余	
3) シリコーン処理タルク	1 5 . 0	
4) 酸化亜鉛被覆マイカ	5 . 0	
5) ステアリン酸アルミ処理微粒子酸化チタン	6 . 0	
6) シリコーン処理酸化チタン	9 . 0	
7) シリコーン処理ベンガラ	1 . 2	
8) シリコーン処理黄酸化鉄	2 . 5	
9) シリコーン処理黒酸化鉄	0 . 9	30
10) 硫酸バリウム粉末	7 . 0	
11) ポリウレタン粉末	1 . 0	
12) シリコーン弾性粉末	5 . 0	
13) ポリエチレン粉末	2 . 0	
14) 雲母チタン	4 . 0	
15) パラベン	適量	
16) ジメチルポリシロキサン	3 . 0	
17) メチルフェニルポリシロキサン	2 . 0	
18) ワセリン	2 . 0	
19) オクチルメトキシシンナメート	3 . 0	40
20) ソルビタンセスキイソステアレート	1 . 0	
21) ポリエーテルシリコーン	1 . 0	
22) 酸化防止剤	適量	
23) 香料	適量	

(製法)

1) ~ 22) を 8 5 にて加熱混合した後、23) を均一に噴霧する。

【 0 1 4 8 】

配合例 1 7 両用パウダーファンデーション

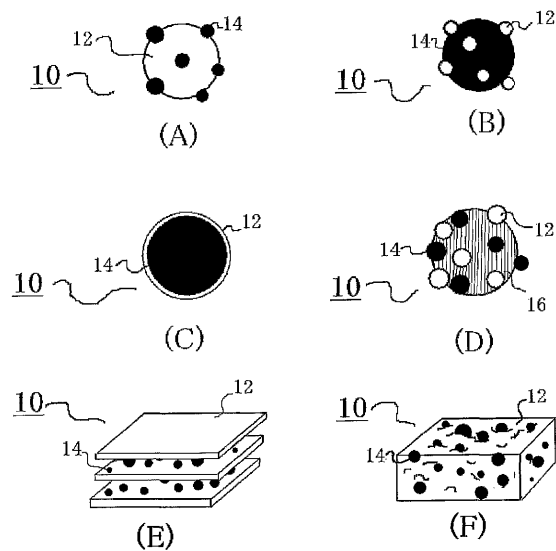
1) シリコーン処理セリサイト	2 2 . 0	
2) シリコーン処理マイカ	残余	50

3) シリコーン処理カオリン	10.0	
4) 酸化亜鉛被覆シリカ	7.0	
5) シリコーン処理微粒子酸化チタン	8.0	
6) シリコーン処理酸化チタン	9.0	
7) シリコーン処理ベンガラ	1.2	
8) シリコーン処理黄酸化鉄	2.5	
9) シリコーン処理黒酸化鉄	0.9	
10) 球状シリコーン粉末	8.0	
11) ラウロイルリジン皮膜酸化チタン	4.0	
12) パラベン	適量	10
13) ジメチルポリシロキサン	4.0	
14) ポリエチレングリコール	2.0	
15) フルオロポリエーテル	2.0	
16) オクチルメトキシシナメート	2.0	
17) ソルビタンセスキステアレート	1.0	
18) 酸化防止剤	適量	
19) 香料	適量	
(製法)		
1) ~ 18) を 85 にて加熱混合した後 19) を均一に噴霧する。		
【0149】		20
<u>配合例 18 清浄用拭取剤</u>		
1) 精製水	91.945	
2) 塩化ナトリウム	0.35	
3) ジブropilengリコール	2.0	
4) ヘキサメタリン酸ソーダ	0.005	
5) 酸化亜鉛被覆タルク	5.0	
6) ベントナイト	0.5	
7) メチルパラベン	0.1	
8) POE (20) オクチルドデシルエーテル	0.1	
(製法)		
1) に 2) ~ 8) をよく攪拌しながら溶解・分散し、それを不織布に含浸させる。		
【0150】		30
<u>配合例 19 紙おしろい</u>		
1) 着色剤	2.5	
2) 酸化亜鉛被覆シリカ	3	
3) カルボキシメチルセルロースナトリウム	0.2	
4) デヒドロ酢酸ナトリウム	0.1	
5) メタリン酸ナトリウム	0.2	
6) モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン (20EO)	0.2	40
7) 香料	0.1	
8) 精製水	適量	
計 100 質量%		
(製法)		
8) に 1) ~ 7) を混合した塗工液を紙面に塗工した後、乾燥させる。		
【0151】		
配合例 1 ~ 19 の皮膚外用剤は、いずれもプラスミノーゲンアクチベーター吸着・阻害作用を有し、接触性皮膚炎、乾癬、アトピー性皮膚炎の他、健常人が経験する肌荒れ、あるいはニキビに対して優れた改善・予防効果を示す。		
以上説明したように、本発明によれば、特定の酵素吸着性と作用性を有する複合粉体と		

することにより、高い安全性とともに優れた対皮膚効果を発揮することができる。

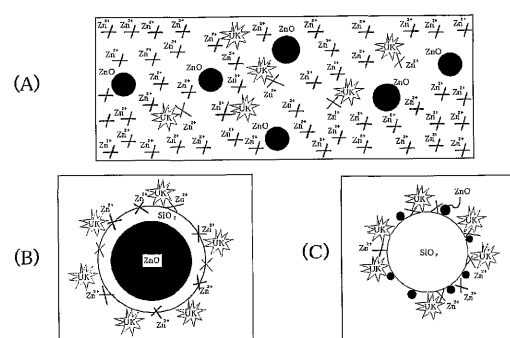
【図 1】

図 1



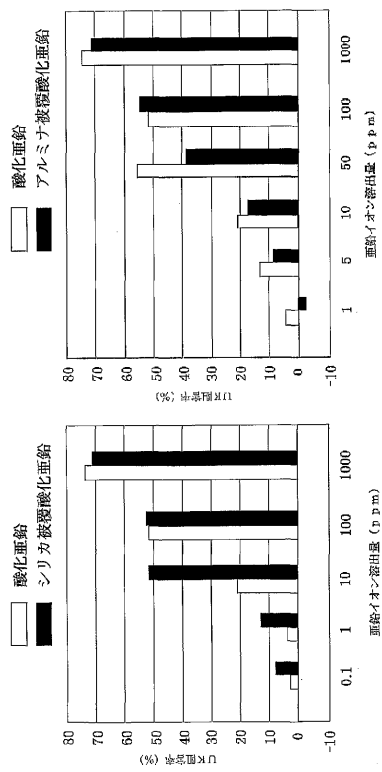
【図 2】

図 2



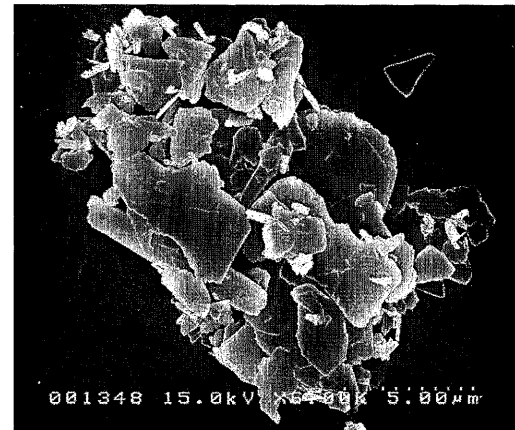
【図3】

図3



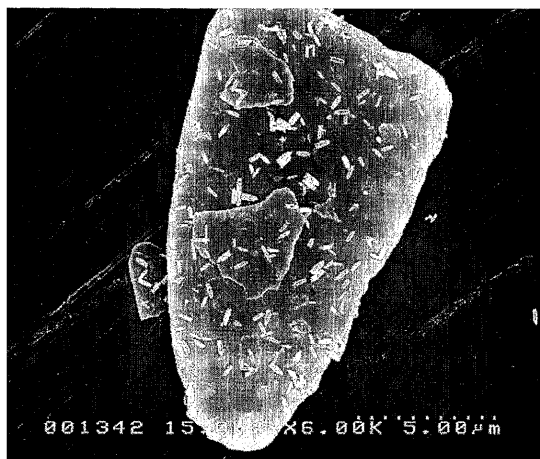
【図4】

図4



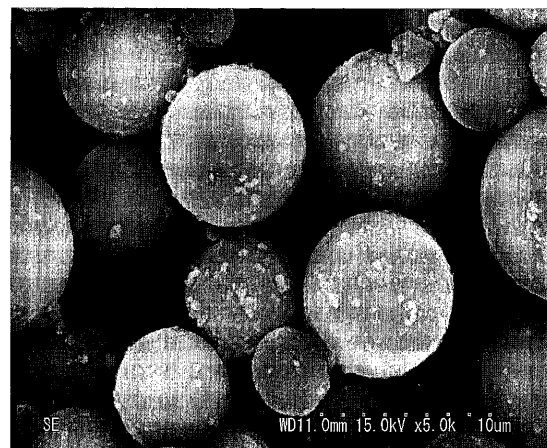
【図5】

図5



【図6】

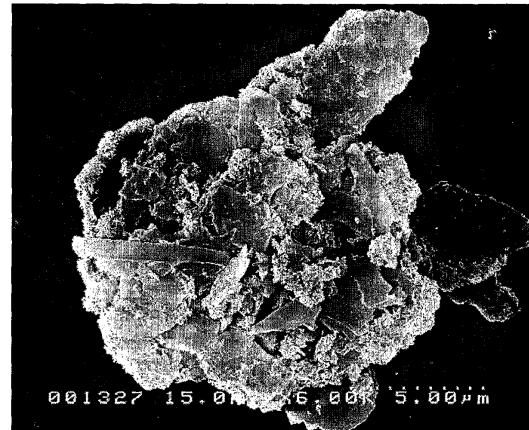
図6



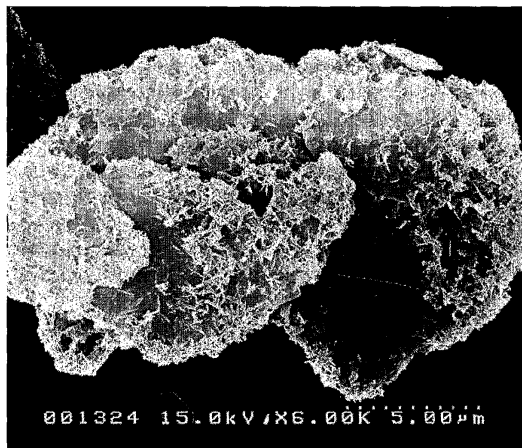
【図 7】
図 7



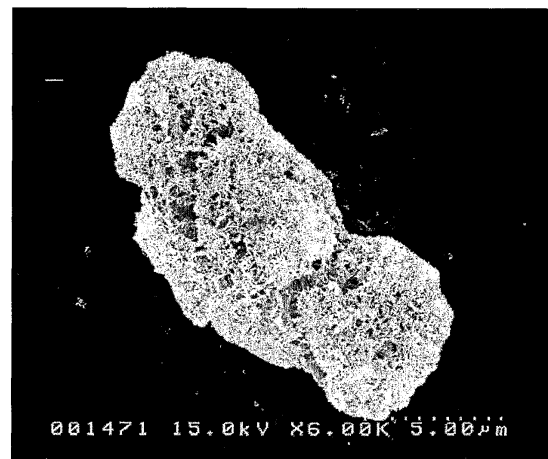
【図 8】
図 8



【図 9】
図 9

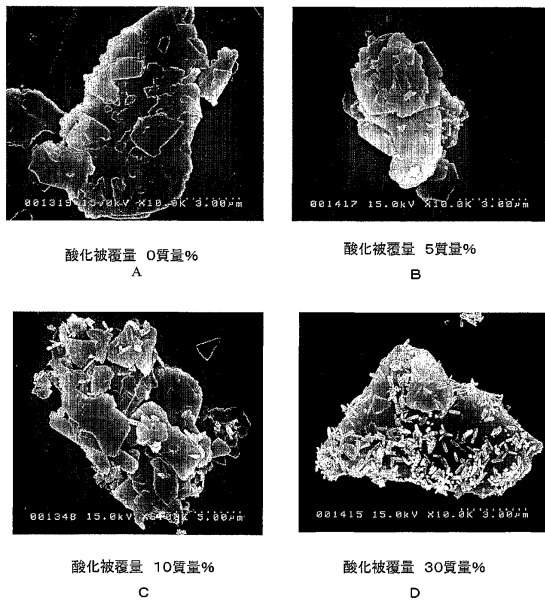


【図 10】
図 10



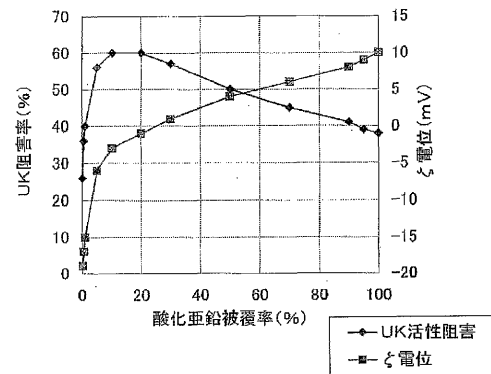
【図 1 1】

図 11



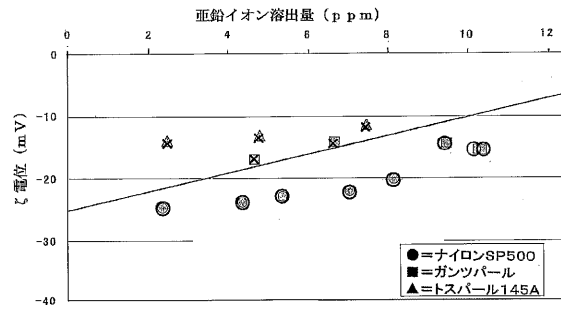
【図 1 2】

図 1 2



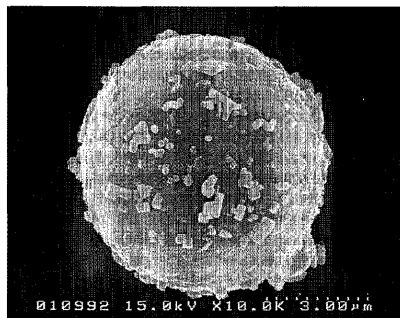
【図 1 3】

図 1 3



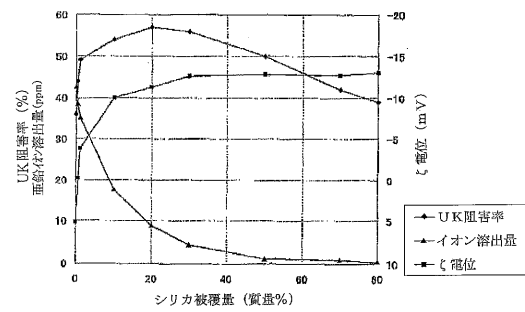
【図 1 4】

図 14

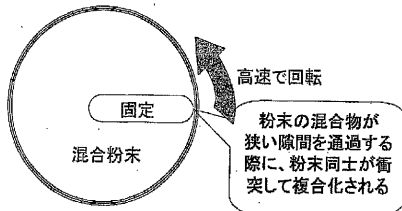


【図 1 5】

図 1 5



メカノフュージョン処理



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 Q 19/00	(2006.01)	A 6 1 Q 19/00	
C 0 1 B 33/18	(2006.01)	C 0 1 B 33/18	C
C 0 1 B 33/22	(2006.01)	C 0 1 B 33/22	
C 0 1 B 33/42	(2006.01)	C 0 1 B 33/42	
C 0 9 C 3/10	(2006.01)	C 0 9 C 3/10	

- (72)発明者 小川 克基
 神奈川県横浜市都筑区早渕2丁目2番1号 株式会社 資生堂 リサーチセンター(新横浜)内
- (72)発明者 友政 哲
 神奈川県横浜市都筑区早渕2丁目2番1号 株式会社 資生堂 リサーチセンター(新横浜)内
- (72)発明者 河合 江理子
 神奈川県横浜市都筑区早渕2丁目2番1号 株式会社 資生堂 リサーチセンター(新横浜)内
- (72)発明者 横山 広幸
 神奈川県横浜市都筑区早渕2丁目2番1号 株式会社 資生堂 リサーチセンター(新横浜)内
- (72)発明者 隅田 如光
 神奈川県横浜市都筑区早渕2丁目2番1号 株式会社 資生堂 リサーチセンター(新横浜)内

審査官 原田 隆興

- (56)参考文献 特開平08-217637(JP,A)
 特開平09-278627(JP,A)
 特許第2943056(JP,B2)
 特開平11-193354(JP,A)
 特開平10-130021(JP,A)
 特開2000-319128(JP,A)
 特開平03-183620(JP,A)
 特開平10-087434(JP,A)
 特開2001-302230(JP,A)
 特開2001-240548(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 8/00-8/99
 A61Q 1/00-99/00
 C01B 33/18
 C01B 33/22
 C01B 33/42
 C09C 3/10