

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3634139号
(P3634139)

(45) 発行日 平成17年3月30日(2005.3.30)

(24) 登録日 平成17年1月7日(2005.1.7)

(51) Int. Cl.⁷

F I

A 6 1 K 7/00
A 6 1 K 9/107
A 6 1 K 31/22

A 6 1 K 7/00 H
A 6 1 K 7/00 N
A 6 1 K 9/107
A 6 1 K 31/22

請求項の数 5 (全 16 頁)

<p>(21) 出願番号 特願平10-44485 (22) 出願日 平成10年2月10日(1998.2.10) (65) 公開番号 特開平11-228342 (43) 公開日 平成11年8月24日(1999.8.24) 審査請求日 平成14年11月7日(2002.11.7)</p>	<p>(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 100103160 弁理士 志村 光春 (72) 発明者 井上 東彦 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂 第1リサーチセンター 内 (72) 発明者 岡本 亨 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂 第1リサーチセンター 内</p>
---	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 水中油型乳化組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ビタミンAの脂肪酸エステルと共に、油溶性抗酸化剤及び親水性非イオン系界面活性剤を含む水中油型乳化組成物において、この水中油型乳化組成物の油分に対する前記親水性非イオン系界面活性剤の量比が重量比で0.1以下であり、かつ全ての界面活性剤の配合量が、組成物全体に対して1.0重量%以下である水中油型乳化組成物。

【請求項2】

水中油型乳化組成物における油分の配合量が、組成物全体に対して1.0重量%以上である、請求項1記載の水中油型乳化組成物。

【請求項3】

親水性非イオン系界面活性剤として、曇点が30以上である親水性非イオン系界面活性剤を少なくとも1種以上含む、請求項1又は請求項2記載の水中油型乳化組成物。

【請求項4】

その油相のI.O.B.値が0.043以上である、請求項1乃至請求項3のいずれかの請求項記載の水中油型乳化組成物。

【請求項5】

水中油型乳化組成物が皮膚外用剤である、請求項1乃至請求項4のいずれかの請求項記載の水中油型乳化組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、主に皮膚外用剤等として用いられる水中油型乳化組成物に関する技術分野の発明である。より具体的には、ビタミンAの脂肪酸エステルが安定化された、特にエッセンス系の前記水中油型乳化組成物に関する発明である。

【0002】

【従来の技術】

ビタミンAやビタミンAの脂肪酸エステル等のビタミンA類は、従来から皮膚角化症等の予防や治療、さらには皮膚老化の防止や回復に有効な成分として知られており、これらの目的を有する様々な皮膚外用剤中に有効成分として配合されている。

【0003】

しかしながら、本来これらのビタミンA類は極めて不安定な成分である。すなわち、ビタミンA類は、光、空気、熱、金属イオン等の数多くの要因により惹起される、異性化や酸化分解等により、容易に変質してしまう成分である。よって、このようなビタミンA類を配合した皮膚外用剤は、経時的安定性に問題があり、かつ過度に保存に気を使う必要がある等の不都合があった。

このように不安定なビタミンA類のうち、ビタミンAについては、これを皮膚外用剤中で安定化させることを目的とした、キレート剤や抗酸化剤を用いる等の、様々な手段が提案されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

ビタミンAの脂肪酸エステルは、ビタミンAに比べると、酸化安定性には優れるものの、その構造上加水分解を受けやすいという特徴がある。よって、現在提案されている、上述の方法に代表される安定化方法では、ビタミンAの脂肪酸エステルの酸化安定性を向上させることができるだけで、問題となる加水分解に対する安定性を向上させることができない。

よって、本発明における解決課題は、このビタミンAの脂肪酸エステルの加水分解に対する安定性を向上する手段を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者は、この課題の解決に向けて、特にエッセンス系の水中油型乳化組成物におけるビタミンAの脂肪酸エステルの安定化手段について鋭意検討を行った。その結果、水中油型乳化組成物における油相中に抗酸化剤を共存させ、かつ親水性非イオン系界面活性剤を特定の条件で配合することによって、この課題を解決し得ることを見出し、本発明を完成した。

【0006】

すなわち、本発明は、ビタミンAの脂肪酸エステル（以下、ビタミンA脂肪酸エステルという）と共に、水溶性抗酸化剤及び親水性非イオン系界面活性剤を含む水中油型乳化組成物において、この水中油型乳化組成物の油相に対する前記親水性非イオン系界面活性剤の量比が重量比で0.1以下であり、かつ全ての界面活性剤の配合量が、組成物全体に対して1.0重量%以下である水中油型乳化組成物を提供する。この水中油型乳化組成物は、特に皮膚外用剤として好適に用いられる。

【0007】

なお、本発明乳化組成物の性質を特定する一つの要素である（後述する）、I.O.B.値の基本となるI.O.B.値（Inorganic Organic Balanceの略）は、いわばその油分の極性の度合いを示す指標で、無機性の有機性に対する比率を表す値〔その油分の分子中の炭素原子1個について「有機性値」を20とし、同水酸基1個について「無機性値」を100として、これを基準とした他の置換基（無機性基）の無機性値に基づいて算出される値： 1 藤田著「有機分析」（1930年）カニヤ書店、 2 同著「有機化合物の予測と有機概念図（化学の領域11-10）」（1957年）719～725頁、 3 藤田及び赤塚著「系統的有機定性分析（純粋物篇）」48

10

20

30

40

50

7頁(1970年)風間書店, 4 甲田著「有機概念図 - 基礎と応用」227頁(1984年)三共出版, 5 矢口著「有機概念図による乳化処方設計」98頁(1985年)日本エマルジョン株式会社, 6 R. H. Ewell, J. M. Harrison, L. Berg: Ind Eng Chem 36, 871(1944)であり、具体的には

【0008】

$I.O.B. \text{値} = \text{その油分の無機性値} / \text{その油分の有機性値}$
で表される。

そして、本発明において定義する $I.O.B.$ 値は、乳化物中の油相を構成する各々の油分の $I.O.B.$ 値の総和である。

10

【0009】

すなわち、

$I.O.B. \text{値} = \text{油相の無機性値} / \text{油相の有機性値}$

と定義され、この式において、油相の無機性値は、 $A \times x + B \times y + C \times z + \dots$ 〔式中、 $A, B, C \dots$ は、乳化物中の油相を構成する個々の油の有機概念図上の無機性値を表し、 $x, y, z \dots$ は、乳化物中の油相を構成する個々の油 $A, B, C \dots$ それぞれの油相における存在割合である($x + y + z + \dots = 1$)〕で表され、油相の有機性値は、 $A' \times x + B' \times y + C' \times z + \dots$ (式中、 $A', B', C' \dots$ は、乳化物中の油相を構成する個々の油の有機概念図上の有機性値を表す)で表される。

この $I.O.B.$ 値が大きい場合には、その油相の無機性が高く、極性が大きいことを意味する。

20

なお、後述するように、シリコーン油は、上記の「油相を構成する各々の油分」から除外して、言い換えれば、油相中にシリコーン油が存在する場合は、このシリコーン油が油相中には存在しないものとみなして、上記 $I.O.B.$ 値は計算される。

【0010】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の実施の形態について説明する。

本発明に係わる水中油型乳化組成物(以下、本発明乳化組成物という)は、前述のように、特に配合したビタミンA脂肪酸エステルを安定化することを目的とする乳化組成物である。

30

【0011】

すなわち、本発明乳化組成物は、ビタミンA脂肪酸エステルを含むことを前提とする水中油型乳化組成物である。

本発明乳化組成物において安定化される対象となるビタミンA脂肪酸エステルとしては、例えばビタミンA酢酸エステル、ビタミンAパルミチン酸エステル、ビタミンAプロピオン酸エステル等を例示することができるが、「脂肪酸でエステル化されたビタミンA」である限り特に限定されず、本発明乳化組成物における安定化の対象となる。

【0012】

また、これらのビタミンA脂肪酸エステルの混合物、例えば水産動物や植物から得られるビタミンA脂肪酸エステルを含む動植物油等を本発明乳化組成物に配合する場合、これらの動植物油に含まれるビタミンA脂肪酸エステルも、本発明における安定化の対象とすることができる。

40

【0013】

本発明乳化組成物は、油溶性抗酸化剤及び親水性非イオン系界面活性剤の特定条件での配合等を、上記ビタミンA脂肪酸エステルを安定化する手段とする、水中油型乳化組成物である。

【0014】

本発明乳化組成物中に配合可能な「油溶性抗酸化剤」は、「油溶性で抗酸化能を有する物質」であり、その安全性において皮膚外用剤中に配合可能である限り特に限定されるものではない。

50

【0015】

具体的には、例えばブチルヒドロキシルエン（以下、BHTという）、ブチルヒドロキシアニソール（以下、BHAという）、 α -トコフェロール、 α -ノルジヒドログアヤレチン、没食子酸プロピル、ビタミンCの脂肪酸エステル又はソルビン酸等を例示することができる。

【0016】

本発明乳化組成物における、これらの油溶性抗酸化剤の配合量は、この酸化分解を十分に防止するためには、組成物全体に対して0.001重量%以上が好ましく、同0.01重量%以上がさらに好ましい。配合上限は特に限定されるものではないが、概ね組成物全体に対して10.0重量%以下の範囲内で配合される。

10

【0017】

これらの油溶性抗酸化剤は、主にビタミンA脂肪酸エステルの酸化分解を防止するために、本発明乳化組成物中に配合される。

本発明乳化組成物中に配合可能な「親水性非イオン系界面活性剤」としては、例えば、ポリオキシエチレン（以下、POEと略記することもある）ソルビタンモノオレート等のPOEソルビタン脂肪酸エステル類；POEソルビットモノオレート等のPOEソルビット脂肪酸エステル類；POEグリセリンモノステアレート、POEグリセリンモノイソステアレート等のPOEグリセリン脂肪酸エステル類；POEモノオレート、POEジステアレート、POEジオレート等のPOE脂肪酸エステル類；POEオレイルエーテル、POEステアリルエーテル、POEベヘニルエーテル、POE2-オクチルドデシルエーテル、POE2-ヘキシルデシルエーテル、POE2-ヘプチルウンデシルエーテル、POE2-デシルテトラデシルエーテル、POE2-デシルペンタデシルエーテル、POEコレスタノールエーテル等のPOEアルキルエーテル類；POEオクチルフェニルエーテル、POEノニルフェニルエーテル等のPOEアルキルフェニルエーテル類；ブルコニック型類；POE・POPセチルエーテル、POE・POP2-デシルテトラデシルエーテル等のPOE・POPアルキルエーテル類；POEヒマシ油等のPOEヒマシ油・硬化ヒマシ油誘導体；POEソルビットミツロウ等のPOEミツロウ・ラノリン誘導体；ポリグリセリンモノアルキルエステル・モノアルキルエーテル類；ショ糖モノオレイン酸エステル等のショ糖脂肪酸エステル類；シリコーン系界面活性剤等を挙げることができる。

20

【0018】

本発明乳化組成物に配合される親水性非イオン系界面活性剤の親水性度の指標としての下部臨界溶解温度、すなわち曇点は、30以上であることが好ましく、50以上であることが特に好ましく、70以上であることが極めて好ましい。

30

【0019】

曇点が30未満であると、選択する界面活性剤によっては、系内のビタミンA脂肪酸エステルの安定性が低下する傾向が強くなり好ましくない。

かかる観点から、より具体的に、例えば、曇点が70以上であるPOE(60)硬化ヒマシ油、POE(40)ステアリルエーテル、POE(20)オレイルエーテル等を好ましい親水性非イオン系界面活性剤として挙げるることができる。

【0020】

また、本発明乳化組成物の油相に対するこれらの親水性非イオン系界面活性剤の量比は、重量比で0.1以下であり、好ましくは同0.05以下であり、同0.02以下であることが特に好ましい。

40

この油相に対する親水性非イオン系界面活性剤の量比が、重量比で0.1を超えると、これにより水相中に多量に形成されたミセルに、ビタミンA脂肪酸エステルが取り込まれて加水分解を起こして、ビタミンA脂肪酸エステルの安定性が低下する傾向が強くなり、好ましくない。

なお、この量比が0.001未満では、系内の乳化状態が不安定となって油浮き等を生じる傾向が強くなり好ましくない。

【0021】

50

さらに、これらの親水性非イオン系界面活性剤を含む、本発明乳化組成物中に配合する全ての界面活性剤の配合量は、組成物全体に対して1.0重量%以下であり、同0.5重量%以下であることが特に好ましい。親水性界面活性剤の配合量が、組成物全体の1.0重量%を超えると、組成によっては系内のビタミンA脂肪酸エステルの安定性が低下するおそれがあり好ましくない。

【0022】

なお、本発明乳化組成物に配合し得る界面活性剤は、上記の親水性非イオン系界面活性剤の他に、親油性非イオン系界面活性剤を、必要に応じて配合することができる。

他の種類の界面活性剤、具体的には、陽イオン系界面活性剤、陰イオン系界面活性剤又は両性界面活性剤を、本発明の所期の効果を維持しつつ配合することは一般的には困難ではあるが、これらの配合を本発明は妨げるものではない。

10

【0023】

本発明乳化組成物において選択して配合される油分は、油相のI.O.B.値が0.043以上になるように選択して配合することが好ましく、同0.128以上になるように選択して配合することが好ましい。

油相のI.O.B.値が、0.043未満であると、組成によっては系内の薬剤の安定性が低下する傾向になり好ましくない。

【0024】

このI.O.B.値が大きくなると、油相全体の極性が大きくなり、油相内のビタミンA脂肪酸エステルが水相中及び界面に移行する度合いが少なくなり、油相内のビタミンA脂肪酸エステルの安定性を向上させることができる。

20

本発明乳化組成物の油分として、シリコーン油を配合することが可能であるが、このシリコーン油においては、原則として分子内に炭素原子が存在しないために、I.O.B.値の概念からは除外される(前述した)が、これらのシリコーン油は、本発明乳化組成物において、その配合により本発明の所期の効果である、ビタミンA脂肪酸エステルの安定性に悪影響を与えるものではなく、I.O.B.値を変化させるものではない。

【0025】

本発明乳化組成物における上記油分の配合量は、組成物全体に対して同1.0重量%以上であることが好ましく、さらに同3.0重量%以上が好ましい。この配合量が組成物全体に対して1.0重量%未満であると、本発明乳化組成物におけるビタミンA脂肪酸エステルの安定性が低下する傾向が強くなり好ましくない。

30

なお、この油分の配合量が80.0重量%を超えると、安定した水中油型の乳化系を保つことが困難になるおそれがあり好ましくない。

【0026】

本発明乳化組成物において、配合されるべき油分は、上記の条件を満たす限り特に限定されるべきものではなく、具体的には後述する皮膚外用剤における一般的な例示成分等から上記の条件を満たすように適宜選択して本発明乳化組成物中に配合することができる。

【0027】

本発明乳化組成物は、主に化粧品、医薬品、医薬部外品等の皮膚外用剤として用いられ得る水中油型乳化組成物である(本発明乳化組成物が、皮膚外用剤であるものを、本発明皮膚外用剤という)。

40

以下、この本発明皮膚外用剤としての態様について説明する。

【0028】

本発明皮膚外用剤の具体的な形態としては、例えば、化粧水、乳液、クリーム、美容液、パック等の形態を採ることが可能である。

本発明皮膚外用剤においては、その皮膚外用剤の具体的な目的に応じて、上述のビタミンA脂肪酸エステルを安定化するという、本発明の所期の効果を損なわない限りにおいて、一般的な薬効成分や基剤成分を配合することができる。

【0029】

薬効成分としては、例えば、本発明皮膚外用剤をサンケア製品として用いる場合には、パ

50

ラミノ安息香酸等の安息香酸系紫外線吸収剤；アントラニル酸メチル等のアントラニル酸系紫外線吸収剤；サリチル酸オクチル、サリチル酸フェニル、サリチル酸ホモメンチル等のサリチル酸系紫外線吸収剤；パラメトキシケイ皮酸イソプロピル、パラメトキシケイ皮酸オクチル、パラメトキシケイ皮酸 - 2 - エチルヘキシル、ジパラメトキシケイ皮酸モノ - 2 - エチルヘキサノ酸グリセリル、〔 4 - ビス (トリメチルシロキシ) メチルシリル - 3 - メチルブチル 〕 - 3 , 4 , 5 - トリメトキシケイ皮酸エステル等のケイ皮酸系紫外線吸収剤；2 , 4 - ジ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 - メトキシベンゾフェノン - 5 - スルホン酸、2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンゾフェノン - 5 - スルホン酸ナトリウム等のベンゾフェノン系紫外線吸収剤；ウロカニン酸、ウロカニン酸エチル、2 - フェニル - 5 - メチルベンゾオキサゾール、2 - (2 ' - ヒドロキシ - 5 ' - メチルフェニル) ベンゾトリアゾール、4 - t e r t - ブチル - 4 ' - メトキシジベンゾイルメタン等の紫外線吸収剤を本発明皮膚外用剤中に配合することができる。

10

【 0 0 3 0 】

また、保湿効果を本発明皮膚外用剤に付与するために、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、1 , 3 - ブチレングリコール、ヘキシレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、キシリトール、マルチトール、マルトース、D - マンニット、水アメ、ブドウ糖、果糖、乳糖、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、アデノシンリン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、胆汁酸塩、ピロリドンカルボン酸、グルコサミン、シクロデキストリン等の保湿剤を配合することができる。

20

【 0 0 3 1 】

さらに薬剤成分として、抗酸化剤としての用途以外に用い得るビタミン類；エストラジオール、エチニルエストラジオール等のホルモン類；アルギニン、アスパラギン酸、シスチン、システイン、メチオニン、セリン、ロイシン、トリプトファン等のアミノ酸類；アラントイン、アズレン、グリチルレチン酸等の抗炎症剤；アルブチン等の美白剤；酸化亜鉛、タンニン酸等の収斂剤；L - メントール、カンフル等の清涼剤、イオウ、塩化リゾチーム、塩酸ピリドキシン、 - オリザノール等を配合することができる。

【 0 0 3 2 】

さらに、多様な薬効を有する各種の抽出物を配合することができる。すなわち、ドクダミエキス、オウバクエキス、メリロートエキス、オドリコソウエキス、カンゾウエキス、シヤクヤクエキス、サボンソウエキス、ヘチマエキス、キナエキス、ユキノシタエキス、クララエキス、コウホネエキス、ウイキョウエキス、サクラソウエキス、バラエキス、ジオウエキス、レモンエキス、シコンエキス、アロエエキス、ショウブ根エキス、ユーカリエキス、スギナエキス、セージエキス、タイムエキス、茶エキス、海草エキス、キューカンパーエキス、チョウジエキス、キイチゴエキス、メリッサエキス、ニンジンエキス、マロニエエキス、モモエキス、桃葉エキス、クワエキス、ヤグルマギクエキス、ハマメリスエキス、プラセンタエキス、胸腺抽出物、シルク抽出液等を本発明皮膚外用剤中に配合することができる。

30

【 0 0 3 3 】

なお、これらの薬効成分に、本発明皮膚外用剤に配合可能な薬効成分が限定されるものではない。また、上に挙げた薬効成分は単独で本発明皮膚外用剤に配合することの他に、2種類以上の上記薬効成分を、目的に応じ、適宜組み合わせることも可能である。

40

【 0 0 3 4 】

基剤成分としては、具体的に所望する形態や剤型に応じて通常公知の基剤成分等を、その配合により本発明の所期の効果を損なわない範囲で（特に、油分については留意して配合する必要がある）広く配合して用いることができる。

【 0 0 3 5 】

すなわち、アマニ油、ツバキ油、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、アボガド油、サザンカ油、ヒマシ油、サフラワー油、キョウニン油、シナモン油、ホホバ油、ブドウ油、ヒマワリ油、アーモンド油、ナタネ油、ゴマ油、小麦胚芽油、米

50

胚芽油、米ヌカ油、綿実油、大豆油、落花生油、茶実油、月見草油、卵黄油、牛脚油、肝油、トリグリセリン、トリオクタン酸グリセリン、トリスパルミチン酸グリセリン等の液体油脂；ヤシ油、パーム油、パーム核油等の液体又は固体の油脂；カカオ脂、牛脂、羊脂、豚脂、馬脂、硬化油、硬化ヒマシ油、モクロウ、シアバター等の固体油脂；ミツロウ、キャンデリラロウ、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、還元ラノリン、硬質ラノリン、カポックロウ、サトウキビロウ、ホホバロウ、セラックロウ等のロウ類を本発明皮膚外用剤中に配合することができる。

【0036】

また、オクタン酸セチル等のオクタン酸エステル、トリ - 2 - エチルヘキサエン酸グリセリン、テトラ - 2 - エチルヘキサン酸ペンタエリスリット等のイソオクタン酸エステル、ラウリン酸ヘキシル等のラウリン酸エステル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシル等のミリスチン酸エステル、パルミチン酸オクチル等のパルミチン酸エステル、ステアリン酸イソセチル等のステアリン酸エステル、イソステアリン酸イソプロピル等のイソステアリン酸エステル、イソパルミチン酸オクチル等のイソパルミチン酸エステル、オレイン酸イソデシル等のオレイン酸エステル、アジピン酸ジイソプロピル等のアジピン酸ジエステル、セバシン酸ジエチル等のセバシン酸ジエステル、リンゴ酸ジイソステアリル等のエステル油；流動パラフィン、オゾケライト、スクワラン、スクワレン、プリスタン、パラフィン、イソパラフィン、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油を本発明皮膚外用剤中に配合することができる。

【0037】

また、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、メチルハイドロジェンポリシロキサン等の鎖状シリコーン、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シロキサン等の環状シリコーン、3次元網目構造を有するシリコーン樹脂、シリコーンゴム等のシリコーンを本発明皮膚外用剤中に配合することができる。

【0038】

そして、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等の低級アルコール；コレステロール、シトステロール、フィトステロール、ラノステロール等のステロール類を本発明皮膚外用剤中に配合することができる。

【0039】

また、アラビアゴム、トラガントガム、ガラクトン、キャロブガム、グアーガム、カラヤガム、カラギーナン、ペクチン、寒天、クインシード（マルメロ）、アルゲコロイド（褐藻エキス）、デンプン（コメ、トウモロコシ、バレイショ、コムギ）等の植物系高分子、デキストラン、サクシノグルカン、プルラン等の微生物系高分子、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のデンプン系高分子、コラーゲン、カゼイン、アルブミン、ゼラチン等の動物系高分子、メチルセルロース、ニトロセルロース、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、ヒドロキシアセチルセルロース、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ナトリウム、結晶セルロース、セルロース末等のセルロース系高分子、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のアルギン酸系高分子、ポリビニルメチルエーテル、カルボキシビニルポリマー（CARBOPOL等）等のビニル系高分子、ポリオキシエチレン系高分子、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン共重合体系高分子、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリエチルアクリレート、ポリアクリル酸アミド等のアクリル系高分子、ポリエチレンイミン、カチオンポリマー、ベントナイト、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ラポナイト、ヘクトライト、無水ケイ酸等の無機系水溶性高分子等の水溶性高分子を本発明皮膚外用剤中に配合することができる。

【0040】

さらに、アラニン、エデト酸ナトリウム塩、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、リン酸等の金属イオン封鎖剤；2 - アミノ - 2 - メチル - 1 - プロパノール、2 - ア

10

20

30

40

50

ミノ - 2 - メチル - 1 , 3 - プロパンジオール、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、L - アルギニン、L - リジン、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム等の中和剤；乳酸，クエン酸，グリコール酸，コハク酸，酒石酸，d l - リンゴ酸，炭酸カリウム，炭酸水素ナトリウム，炭酸水素アンモニウム等の pH 調整剤等の酸化防止剤を本発明皮膚外用剤中に配合することができる。

【 0 0 4 1 】

また、安息香酸，サリチル酸，石炭酸，パラオキシ安息香酸エステル，パラクロルメタクレゾール，ヘキサクロロフェン，塩化ベンザルコニウム，塩化クロルヘキシジン，トリクロロカルバニリド，感光素，フェノキシエタノール，パラベン類等の抗菌剤等を本発明皮膚外用剤中に配合することができる。

10

【 0 0 4 2 】

また、必要に応じて適当な香料、色素等を本発明の所期の効果を損なわない範囲で本発明皮膚外用剤に配合することもできる。

ここで、上記の基剤成分は例示であり、これらの基剤成分に本発明皮膚外用剤に配合可能な基剤成分が限定されるものではない。

これらの基剤成分は所望する形態に応じた処方に従い、適宜組み合わせる本発明皮膚外用剤に配合することができる。

本発明乳化組成物と本発明皮膚外用剤の具体的な処方については、後述する。

【 0 0 4 3 】

【 実施例 】

20

以下、本発明を実施例を用いてさらに具体的に説明する。ただし、これらの実施例により、本発明の技術的範囲が限定されるものではない。

なお、これらの実施例における配合量は、特に断わらない限り、その成分が配合される系全体に対する重量%である。

【 0 0 4 4 】

ビタミン A 脂肪酸エステルの安定性評価方法

本実施例では、配合したビタミン A 脂肪酸エステルの安定性を評価するために、製剤中のビタミン A 脂肪酸エステルの残存率をその評価指標として用い、アルミホイルで遮光して、50 で 1 ヶ月保存した後のビタミン A 脂肪酸エステルの、製剤中における保存前に対する保存後の残存率を、高速液体クロマトグラフィーで解析することにより求めて、これを前記評価指標としての残存率 (%) とした (以下、このようにして求めた残存率を、単に残存率ということもある)。

30

【 0 0 4 5 】

この残存率を求めるための、高速液体クロマトグラフィーは、以下の条件で行った。

カラム：C 1 8 カラム (株式会社 資生堂製)

検出：UV 3 1 0 n m

移動相：7 2 % メタノール / 1 0 % アセトニトリル / 1 8 % イオン交換水 / 0 . 5 % 酢酸 (酢酸レチノールを検出する場合)

1 0 0 % メタノール / 0 . 5 % 酢酸 (パルミチン酸レチノールを検出する場合)

【 0 0 4 6 】

40

この残存率は、1 0 0 % に近ければ近い程好ましく、本発明においては、8 0 % 以上の残存率を示したか否かを、ビタミン A 脂肪酸エステルの安定化作用を認めるか否かのボーダーラインとした。

すなわち、残存率が 8 0 % 以上のものを合格品とし、同 8 0 % 未満のものを不合格品として評価した。

【 0 0 4 7 】

I . O . B . 値の算定方法

前述の算定方法に基づいて、各例の製剤の油相の I . O . B . 値を算定した。

【 0 0 4 8 】

下記第 1 表 ~ 第 4 表に記載した処方の実施例及び比較例において、上記の検討を行い、本

50

発明における効果を検討した。その結果も合わせてこれらの表に記載する。

なお、各表における各製剤は、室温の水相に、70 に加温した油相を加え、ホモミキサーで均一に乳化し、室温まで冷却して調製した。

【 0 0 4 9 】

【 表 1 】

第 1 表

	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	比較例1	比較例2	比較例3
(油相)											
酢酸レチノール	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
BHT	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	—
テトラ2-エチルヘキサン酸 ペンタエリスリット	10.0	10.0	10.0	10.0	5.0	3.0	1.0	0.7	10.0	30.0	10.0
POE (20) ステアaryl エー テル	1.0	0.5	0.2	0.1	0.01	0.01	0.01	0.01	2.0	2.0	0.1
(水相)											
エト酸三ナトリウム	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
カルボキシビニルポリマー	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
KOH	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
グリセリン	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
メチルパラベン	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
イオン交換水	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量
Σ I. O. B.	0.353	0.353	0.353	0.353	0.353	0.353	0.353	0.353	0.353	0.353	0.353
評価											
酢酸レチノール定量値 (%) 50℃、1ヶ月	82	84	86	87	86	83	82	81	73	75	68

【 0 0 5 0 】

第1表において、実施例1～実施例4は、許容範囲内で親水性非イオン系界面活性剤であるPOE(20)ステアarylエーテルの配合量のみを変化させて比較した例であるが、わずかながらではあるが、親水性非イオン系界面活性剤の配合量が少ないほど、ビタミンA

脂肪酸エステルである酢酸レチノールの経時的安定性が向上する傾向があることが認められた。

【 0 0 5 1 】

実施例 5 ~ 実施例 7 は、許容範囲内で親水性非イオン系界面活性剤である P O E (2 0) ステアリルエーテルの配合量を少量に抑えて (親水性非イオン系界面活性剤によるビタミン A 脂肪酸エステルの安定性に対する影響は最小限である)、許容範囲内で油分であるテトラ 2 - エチルヘキサン酸ペンタエリスリットの配合量のみを変化させて比較した例であるが、油分の配合量が好適範囲の極小値に設定した実施例 7 は、ビタミン A 脂肪酸エステルの安定性が許容限界近くになることが明らかになった。

【 0 0 5 2 】

また、実施例 8 は、許容範囲内であるが、好適範囲から逸脱する例であるが、この例も、ビタミン A 脂肪酸エステルの安定性がさらに許容限界近くになることが明らかになった。

【 0 0 5 3 】

これらの実施例に対して、比較例 1 ~ 比較例 3 は、許容範囲を逸脱した例 (比較例 1 及び比較例 2 は、親水性非イオン系界面活性剤の配合量が逸脱しており、比較例 3 は、油溶性抗酸化剤である B H T を全く配合しない例である) であるが、いずれの例も、ビタミン A 脂肪酸エステルの経時的安定性が、基準値である 8 0 を下回ることが明らかになった。

【 0 0 5 4 】

このようにして、その配合成分を特定量に限定した本発明乳化組成物は、この特定量から外れたものとの比較の上において、所期の効果を発揮し得ることが明らかになった。

【 0 0 5 5 】

【 表 2 】

10

20

第 2 表

	実施例9	実施例10	実施例11	実施例12
(油相)				
酢酸レチノール	0.2	0.2	0.2	0.2
BHT	0.05	0.05	0.05	0.05
スクワラン	20.0	20.0	20.0	20.0
POE (20)オレイルエーテル	0.3	—	—	—
POE (10)オレイルエーテル	—	0.3	—	—
POE (7)オレイルエーテル	—	—	0.3	—
POE (5)オレイルエーテル	—	—	—	0.3
(水相)				
エト酸三ナトリウム	0.02	0.02	0.02	0.02
カルボキシビニルポリマー	0.3	0.3	0.3	0.3
KOH	0.08	0.08	0.08	0.08
グリセリン	5.0	5.0	5.0	5.0
メチルパラベン	0.2	0.2	0.2	0.2
イオン交換水	残量	残量	残量	残量
曇点	90℃	60℃	30℃	25℃
Σ I. O. B.	0	0	0	0
評価				
酢酸レチノール定量値(%) 50℃、1ヶ月	90	89	85	81

【0056】

第2表において、実施例9～実施例12は、配合する親水性非イオン系界面活性剤の曇点を変更した場合について比較したものであるが、曇点が高い親水性非イオン系界面活性剤を配合したものほど、ビタミンA脂肪酸エステルの経時的安定性が向上することが明らかになった。

【0057】

なお、実施例12は、配合する親水性非イオン系界面活性剤の曇点が、許容範囲内であるが、好適範囲内から逸脱する例であるが、この例においては、ビタミンA脂肪酸エステルの安定性が許容限界近くになることが明らかになった。

【0058】

【表3】

10

20

30

40

第 3 表

	実施例13	実施例14	実施例15	実施例16	実施例17	実施例18	実施例19
(油相)							
酢酸レチノール	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
BHT	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
テトラ2-エチルヘキサン酸 ペンタエリスリット	—	5.0	10.0	15.0	20.0	—	20.0
スクワラン	20.0	15.0	10.0	5.0	—	—	—
2-エチルヘキサン酸セチル	—	—	—	—	—	20.0	—
トリ2-エチルヘキサン酸 グリセリン	—	—	—	—	—	—	20.0
POE (60)硬化ヒマシ油	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
(水相)							
エデト酸三ナトリウム	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
カルボキシビニルポリマー	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
KOH	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
グリセリン	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
メチルバラベン	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
イオン交換水	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量
Σ I . O . B .	0	0.088	0.177	0.265	0.353	0.128	0.353
評価							
酢酸レチノール定量値(%) 50℃、1ヶ月	81	84	88	92	94	85	93

10

20

第3表において、実施例13～実施例19は、油相成分の配合パターンを変更したものを、I . O . B . 値を指標にして、そのビタミンA脂肪酸エステルの経時的安定性との相関性について検討したものである。

30

【0059】

これらの結果から明らかなように、I . O . B . 値が大きいほど、すなわち油相成分の無機性が高く、極性が大きいほど、ビタミンA脂肪酸エステルの経時的安定性が向上することが明らかになった。

【0060】

【表4】

第 4 表

	実施例20	実施例21	比較例4
(油相)			
パルミチン酸レチノール	0.2	0.2	0.2
BHT	0.1	0.1	0.1
テトラ2-エチルヘキサン酸 ペンタエリスリット	20.0	—	0.8
コハク酸ジ2-エチルヘキシル	—	20.0	—
POE (20)ベヘニルエーテル	0.2	—	0.2
ポリオキシエチレン(25) ポリオキシプロピレングリコー ル(30)	—	0.5	—
(水相)			
エデト酸三ナトリウム	0.02	0.02	0.02
カルボキシビニルポリマー	0.3	0.3	0.3
KOH	0.1	0.1	0.1
グリセリン	5.0	5.0	5.0
メチルパラベン	0.1	0.1	0.1
イオン交換水	残量	残量	残量
Σ I. O. B.	0.353	0.316	0.353
評価			
酢酸レチノール定量値(%) 50℃、1ヶ月	90	88	35

10

20

30

【0061】

第4表の実施例(20, 21)及び比較例4は、ビタミンA脂肪酸エステルをパルミチン酸レチノールとして、検討した結果を示している。

全ての配合成分が、許容範囲内の実施例は、ビタミンA脂肪酸エステルの経時的安定性が向上していたが、親水性非イオン系界面活性剤であるPOE(20)ベヘニルエーテルの油分であるテトラ2-エチルヘキサン酸ペンタエリスリットに対する配合量比が重量比で0.25であり、許容範囲である0.1を超えている比較例4においては、ビタミンA脂肪酸エステルの安定性が極端に低下していることが明らかになった。

40

【0062】

そして、本発明乳化組成物においては、配合するビタミンA脂肪酸エステルの種類にかかわらず、ビタミンA脂肪酸エステルの経時的安定性が向上することが明らかになった。

【0063】

また、本発明乳化組成物の代表的な態様として、下記の処方の美容液(実施例22)及び乳液(実施例23)を、常法に従い製造した。この美容液及び乳液について、上述の安定性試験を行ったところ、酢酸レチノールの残存率は80%以上であり、これらの本発明乳

50

化組成物が、極めて酢酸レチノールの経時的な安定性に優れることが判明した。

【0064】

〔実施例22〕 美容液

配合成分	配合量(重量%)	
(油相)		
酢酸レチノール	0.2	
BHT	0.1	
トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル	5.0	
2-エチルヘキサン酸セチル	5.0	
流動パラフィン	5.0	10
POE(20)ベヘニルエーテル	0.2	
(水相)		
エデト酸三ナトリウム	0.02	
カルボキシビニルポリマー	0.3	
KOH	0.1	
グリセリン	10.0	
メチルパラベン	0.2	
イオン交換水	残量	

【0065】

〔実施例23〕 乳液

配合成分	配合量(重量%)	
(油相)		
酢酸レチノール	0.2	
BHT	0.1	
テトラ2-エチルヘキサン酸ペンタエリスリット	10.0	
コハク酸ジ2-エチルヘキシル	10.0	
POE(20)ベヘニルエーテル	0.2	
ベヘニルアルコール	0.2	
ステアリルアルコール	0.1	
エチルパラベン	0.1	30
ブチルパラベン	0.1	
(水相)		
エデト酸三ナトリウム	0.02	
カルボキシビニルポリマー	0.2	
KOH	0.05	
グリセリン	10.0	
イオン交換水	残量	

【0066】

【発明の効果】

本発明により、ビタミンA脂肪酸エステルが製剤中で安定化されている、特に皮膚外用剤として有用な乳化組成物が提供される。 40

フロントページの続き

(72)発明者 中島 英夫

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂 第1リサーチセンター内

審査官 大宅 郁治

(56)参考文献 特表2001-511185(JP,A)

特開平10-101525(JP,A)

特開平3-130217(JP,A)

特開平3-128307(JP,A)

特開平2-59518(JP,A)

特開昭58-208207(JP,A)

特開平6-227956(JP,A)

特開平10-45533(JP,A)

特表2002-515866(JP,A)

特表平6-501458(JP,A)

特開平10-87476(JP,A)

特開平10-226634(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

A61K 7/00-155、32-50、9/107、31/22-232