

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2007-77084

(P2007-77084A)

(43) 公開日 平成19年3月29日(2007.3.29)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 8/02 (2006.01)	A 6 1 K 7/00 L	4 C 0 8 3
A 6 1 K 8/00 (2006.01)	A 6 1 K 7/48	
A 6 1 Q 19/00 (2006.01)	A 6 1 K 7/00 E	
A 6 1 K 8/55 (2006.01)	A 6 1 K 7/00 C	
A 6 1 K 8/58 (2006.01)	A 6 1 K 7/00 G	
審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 18 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2005-267721 (P2005-267721)	(71) 出願人	000004341 日本油脂株式会社 東京都渋谷区恵比寿四丁目20番3号
(22) 出願日	平成17年9月14日 (2005.9.14)	(72) 発明者	溝口 亜紗子 兵庫県尼崎市大浜町1-56 日本油脂株式会社内
		(72) 発明者	小田 洋 兵庫県尼崎市大浜町1-56 日本油脂株式会社内
		F ターム (参考)	4C083 AB032 AB332 AC022 AC072 AC102 AC122 AC132 AC182 AC211 AC212 AC262 AC352 AC442 AC532 AC661 AC662 AD092 AD212 AD352 AD491 AD492 AD532 AD571 AD572 CC04 CC05 DD17 DD45 EE01 EE06 EE07 EE12

(54) 【発明の名称】 コエンザイムQ10含有化粧品用リポソーム

(57) 【要約】

【課題】 難溶性であるコエンザイムQ10をリポソームの二分子膜へ内包させることにより、経時安定性の良い（沈殿・凝集が生じないこと、においに変化のないこと）、べたつき感がなく、さらさらとした感触で、肌になめらかさを付与し、潤いや張りなどの肌の健やかさの改善効果のある、コエンザイムQ10配合化粧品用リポソーム、およびそのリポソームを用いた化粧料を提供する。

【解決手段】 リポソームの膜構成成分として、下記に示すAおよびB成分を含有し、平均粒径が100~300nm、粒度分布の²値が3以下であることを特徴とする化粧品用リポソーム。

A.ホスファチジルコリン含量90重量%以上、ヨウ素価0.1以下である水素添加大豆リン脂質

B.コエンザイムQ10

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

リポソームの膜構成成分として、下記に示す A および B 成分を含有し、平均粒径が 100 ~ 300 nm、粒度分布の²値が 3 以下であることを特徴とする化粧料用リポソーム。

A . ホスファチジルコリン含量 90 重量%以上、ヨウ素価 0 . 1 以下である水素添加大豆リン脂質

B . コエンザイム Q 10

【請求項 2】

膜構成成分として、さらに下記の C 成分を含有することを特徴とする請求項 1 記載の化粧料用リポソーム。

C . ステロール類

【請求項 3】

アシルアミノ酸系界面活性剤を膜構成成分 100 重量%に対して 0 . 2 ~ 4 重量%含有することを特徴とする請求項 1 または 2 のいずれか 1 項に記載の化粧料用リポソーム。

【請求項 4】

アシルアミノ酸系界面活性剤がアシルサルコシネートである請求項 3 記載の化粧料用リポソーム。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化粧料用リポソームを乾燥して得られる、水分が 3 重量%以下であることを特徴とする化粧料用粉末リポソーム。

【請求項 6】

1 価のアルカリ金属塩を膜構成成分 100 重量%に対して 20 重量%以下含有することを特徴とする請求項 5 記載の化粧料用粉末リポソーム。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化粧料用リポソームまたは化粧料用粉末リポソームを 0 . 1 ~ 20 重量%含有することを特徴とする化粧料。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、においの変化がなく、経時的に安定で、べたつき感がなく肌になめらかさを付与し、潤いや張りなどの肌の健やかさの改善効果のある、コエンザイム Q 10 含有化粧料用リポソーム、化粧料用粉末リポソーム、およびそのリポソームを用いた化粧料に関する。

【背景技術】**【0002】**

コエンザイム Q 10 は、生体内にある補酵素で、エネルギー産生や抗酸化作用がある。このコエンザイム Q 10 は加齢により減少することが知られており、栄養剤や化粧品のように外部からの摂取で体内のコエンザイム Q 10 濃度を向上させることが期待できる。化粧品としては、抗しわ、コラーゲンの分解防止、ヒアルロン酸合成促進といった作用が報告されており、アンチエイジング化粧品への配合物として注目を浴びている。

しかしながら、コエンザイム Q 10 は、水に難溶性であるため、水の多い系への配合が困難であり、そのため優れた効果があるにもかかわらず、化粧品への使用範囲が限定されていた。

難溶性であるコエンザイム Q 10 を水の多い系へ配合するためには油や界面活性剤が必要であり、これまでに天然物質で安全性の高いリン脂質を乳化剤として用いる検討が行われてきた。例えば、コエンザイム Q 10 を天然系の界面活性剤であるリン脂質とエタノールなどの水性液とを混合して乳化液もしくは可溶化液としたコエンザイム Q 10 配合の水性液（例えば、特許文献 1）が報告されている。

しかしながら、これらのコエンザイム Q 10 配合の水性液は、乳化剤などの界面活性剤や水性溶剤を多く使用したもので、べたつきを感じるものであった。

10

20

30

40

50

また、卵黄や大豆の未水素添加リン脂質を使用しコエンザイムQ10を配合したリポソーム(例えば、特許文献2または3)が報告されているが、不飽和リン脂質は不安定であり、においが発生しやすく、また感触もべたつきが強く、化粧品として適していない。

【0003】

【特許文献1】特開昭58-113127号公報

【特許文献2】特開昭58-8010号公報

【特許文献3】特開2003-26625号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明は、難溶性であるコエンザイムQ10をリポソームの二分子膜へ内包させることにより、経時安定性の良い(沈殿・凝集が生じないこと、においに変化のないこと)、べたつき感がなく、さらさらとした感触で、肌になめらかさを付与し、潤いや張りなどの肌の健やかさの改善効果のある、コエンザイムQ10配合化粧品用リポソーム、およびそのリポソームを用いた化粧料を提供するものである。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明者らは、使用感の優れた安定なコエンザイムQ10配合化粧品用リポソームを得るべく鋭意研究した結果、リポソームの安定性において、リポソームを構成するリン脂質が大きく関与していることがわかった。

本発明のコエンザイムQ10配合化粧品用リポソームは、高純度水素添加大豆リン脂質を使用して、リポソームの粒径と粒度分布の²値を限定することにより、保存安定性がよく、さらに、べたつき感がなく、さらさらとした感触で、潤いや張りなどの肌の健やかさの改善効果のあるコエンザイムQ10含有化粧品用リポソームとなることを見出した。

【0006】

すなわち、本発明は以下に示されるものである。

(1) リポソームの膜構成成分として、下記に示すAおよびB成分を含有し、平均粒径が100~300nm、粒度分布の²値が3以下であることを特徴とする化粧品用リポソーム。

A.ホスファチジルコリン含量90重量%以上、ヨウ素価0.1以下である水素添加大豆リン脂質

B.コエンザイムQ10

(2) 膜構成成分として、さらに下記のC成分を含有することを特徴とする前記の化粧品用リポソーム。

C.ステロール類

(3) アシルアミノ酸系界面活性剤を膜構成成分100重量%に対して0.2~4重量%含有することを特徴とする前記の化粧品用リポソーム。

(4) アシルアミノ酸系界面活性剤がアシルサルコシネートである前記の化粧品用リポソーム。

(5) 前記の化粧品用リポソームを乾燥して得られる、水分が3重量%以下であることを特徴とする化粧品用粉末リポソーム。

(6) 1価のアルカリ金属塩を膜構成成分100重量%に対して20重量%以下含有することを特徴とする前記の化粧品用粉末リポソーム。

(7) 前記の化粧品用リポソームまたは化粧品用粉末リポソームを0.1~20重量%含有することを特徴とする化粧料。

【発明の効果】

【0007】

本発明は、コエンザイムQ10をリポソームの二分子膜へ内包させることにより、経時安定性の良い(沈殿・凝集が生じないこと、においの変化がないこと)、べたつき感がなく、さらさらとした感触で、潤いや張りなどの肌の健やかさの改善効果のあるコエンザイ

10

20

30

40

50

ムQ10含有化粧品用リポソームで、化粧品に配合することにより保湿性の高く、使用感のよい化粧料を得ることができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

本発明の化粧品用リポソームは、膜構成成分がホスファチジルコリン含量90重量%以上、ヨウ素価0.1以下である水素添加大豆リン脂質(A成分)とコエンザイムQ10(B成分)を含有し、リポソームの平均粒径100~300nm、粒度分布の²値が3以下であることを特徴とする化粧品用リポソームである。

水素添加大豆リン脂質のホスファチジルコリン含量は90重量%以上であり、好ましくは95重量%以上である。ホスファチジルコリン含量が90重量%以上であると、酸性リン脂質や脂肪酸などの不純物が存在しないため、二分子膜の相分離が生じにくくなるため、膜強度が強くなり、水の浸入を抑制し、アシル基の加水分解、また色やにおいなどの劣化が抑制される。さらには、ホスファチジルコリン含量が90重量%以上のリン脂質を使用したリポソームは、べたつき感がなく、さらさらとしたなめらかな感触を強く感じる。

水素添加大豆リン脂質のヨウ素価は0.1以下、好ましくは0.05以下である。ヨウ素価が0.1以下であると、色やにおいなどのリポソームの劣化が抑制される。

【0009】

コエンザイムQ10はユビキノン類：2,3-ジメトキシ-5-メチル-6-ポリプレニル-1,4-ベンゾキノンの側鎖のイソプレン単位が10のヒト特有のユビキノンである。コエンザイムQ10はユビデカレノンともよばれ、日本薬局方に記載されている。

本発明におけるリポソームは、平均粒径100~300nmであることが好ましく、150~250nmであることがさらに好ましい。高純度水素添加大豆リン脂質からなるリポソームは、リン脂質の分散力が弱いため、リポソーム調製時に十分に水和され、安定なリポソームを形成することが必要であるが、平均粒径300nmを超えるリポソームでは分散安定性が十分でなく、沈殿、凝集を生じやすい。また、平均粒径100nm未満のリポソームでは、リポソームの曲率が高くなり、二分子膜構造にゆがみが生じやすいため、沈殿、凝集を生じやすくなる。

本発明の化粧品用リポソームを用いた化粧料の使用感は、リポソームの粒径と関係しており、平均粒径100~300nmであるものは、塗布時にべたつき感がなく、さらさらとした感触と肌のなめらかさを感じ、洗浄後もしっとり感を残して肌のなめらかさを持続するものである。平均粒径が300nmを超える場合には、塗布後、肌にざらつきを生じて、べたつき感を感じ、平均粒径100nm未満の場合、リポソームの粒子感がなくなり、さらさらとした肌のなめらかさを感じることができない。

【0010】

また、本発明は粒度分布の²値が3以下であることを特徴とする。²値は1に近いほどキュームラント法における信頼性が高いといえ、²値が3より大きい場合、粒度分布は多分散の傾向にある。²値が3より大きい場合で、平均粒子径が100~300nmであった場合でも大きな粒子や小さな粒子が混在していることとなり、凝集や沈殿を生じやすい。また、感触においても、混在する大きな粒子により、さらさらとした感触を抑制してしまうことがある。本発明における経時安定性がよく、べたつき感のない、さらさらとした感触であるリポソームは、平均粒径が100~300nmであり、粒度分布の²値が3以下であることを特徴とする。

本発明の化粧品用リポソームは、特定の配合の膜構成成分であることにより、特定の粒径、粒度分布を持つことができる。

A成分の水素添加大豆リン脂質のホスファチジルコリン含量が90重量%未満であると、粒径が大きくなる傾向があり、また、ヨウ素価が0.1を超えると粒径が大きくなる傾向がある。ホスファチジルコリン含量が高いほど、またヨウ素価が低いほど、リン脂質の疎水性が増加し、作製したリポソームの膜強度が高くなる。例えば、エクストルージョンを行った場合、膜強度の弱いリポソームはフィルター通過時にリポソームが変形しながら通過し、通過後にもとの球形に戻るため粒径が変化しにくい、膜強度の高いリポソーム

10

20

30

40

50

は、フィルター通過時に変形しにくいいため、リポソームがフィルターの孔径に合わせて再構成され、より小さな粒径で粒度分布のそろったリポソームが得られる傾向にある。

平均粒径および²値は、NICOMP粒度分布計(MODEL370)を用いて動的光散乱を測定することによって求められる。

本発明のリポソームは、NICOMP粒度分布計において、希釈溶剤を水とし、リポソームを十分に希釈して、Vesicleモードで測定を行った時、得られるGaussian分布の平均粒径(体積換算)は100~300nmであり、²値は3以下である。また、測定の際は、リポソームの変形や歪みを生じさせないように、調製したリポソームの浸透圧と希釈溶剤の浸透圧をそろえた方がよい。

【0011】

本発明の化粧品用リポソームは、リポソームの膜構成物質として、さらにC成分であるステロール類を配合することにより、膜の流動性を抑制し、さらに経時安定性を高めることができる。ステロール類としては、例えば、コレステロール、フィトステロール、ジヒドロコレステロール、ステアリン酸コレステリル、ノナン酸コレステリル、ヒドロキシステアリン酸コレステリル、オレイン酸ジヒドロコレステリル等が挙げられる。好ましくは、コレステロール、フィトステロール、ステアリン酸コレステリルである。

【0012】

本発明のリポソームは、膜構成成分として、A成分の水素添加大豆リン脂質、B成分のコエンザイムQ10からなるリポソームであり、さらに好ましくはステロール類を含有するものである。

本発明のリポソームの膜構成成分が、A成分およびB成分である場合、A成分である水素添加大豆リン脂質90~99.99重量%、B成分のコエンザイムQ10 0.01~10重量%、好ましくはA成分である水素添加大豆リン脂質95~99.95重量%、B成分のコエンザイムQ10 0.05~5重量%から構成される。

本発明のリポソームの膜構成成分が、A成分、B成分およびC成分からなる場合、A成分である水素添加大豆リン脂質50~99.99重量%、B成分のコエンザイムQ10 0.01~10重量%、C成分のステロール類0.05~50重量%、好ましくはA成分である水素添加大豆リン脂質60~99.45重量%、B成分のコエンザイムQ10 0.05~5重量%、C成分のステロール類0.5~39.95重量%から構成され、各成分の合計が100重量%である。

本発明のリポソームにおいて、A成分である水素添加大豆リン脂質が99.99重量%を超えるとコエンザイムQ10は0.01より少なくなり、肌質改善効果が感じにくくなる。また、コエンザイムQ10は10重量%を超えるとべたつきが強くなる傾向にある。

本発明のリポソームにおいて、ステロール類を多く含有すると、コエンザイムQ10が二分子膜に内包される量が低下する傾向にあるため、ステロール類の上限は50重量%以下である。

本発明の化粧品用リポソームには、通常膜構成成分に添加される上記以外の成分を配合しても良い。例えば、トコフェロール、酢酸トコフェロール、スクワラン、セラミド、パルミチン酸レチノール、高級脂肪酸またはその誘導体、高級アルコールまたはその誘導体などの脂溶性成分が挙げられ、これらを本発明の性能を妨げない範囲で配合することができる。

【0013】

本発明において、さらに、アシルアミノ酸系界面活性剤を膜構成成分100重量%に対して0.2~4重量%含有することにより、リポソームの分散安定性を改良し、経時安定性の優れたリポソームを得ることができる。

これらのアシルアミノ酸系界面活性剤は、通常化粧品に用いられるものであれば、特に限定されず、具体的には、グルタミン酸、タウリン、グリシン、サルコシン、アラニン、メチルアラニンなどのアミノ酸の炭素数10~22の脂肪酸アミドのナトリウム、カリウム、トリエタノールアミンより選ばれる塩であることが好ましく、特に、サルコシンのアシル基の炭素数12~18の脂肪酸アミドがリポソームの分散安定性に好ましく、炭素

10

20

30

40

50

数12の脂肪酸アミドがさらに好ましい。また、塩としてナトリウム、カリウムが好ましく、特にナトリウム塩が好ましい。

アシルアミノ酸系界面活性剤の添加量が重量比0.2重量%未満であった場合、リポソームの分散安定性への効果が十分でない可能性がある。また、4重量%を超える場合には、リポソームの二分子膜が弱くなり、二分子膜中のリン脂質のアシル基が加水分解されやすいため、経時安定性が低下する。

【0014】

本発明における水素添加大豆リン脂質は、天然大豆由来のリン脂質を精製して得られるものである。水素添加大豆リン脂質は、大豆リン脂質を水とヘキサンやアルコールなどと2相分配により抽出精製してから水素添加をすることにより得ることができる。また、水素添加された大豆リン脂質をアセトンやアルコールなどの溶媒を用いて晶析精製してもよいし、液相クロマトグラフィーなどにより分離精製しても得ることができる。

本発明の化粧品用リポソームには、上記成分の他に、通常化粧品として配合される成分として、水性成分、アルコール、油剤、界面活性剤、粉体、水溶性高分子、動植物由来の天然エキス、各種の栄養成分、保湿剤、細胞賦活剤、紫外線吸収剤、酸化防止剤、防腐剤、香料、無機塩、各種薬剤等を本発明の性能を妨げない範囲で配合することができ、また、その製造方法は、通常化粧品を製造する方法であり、とくに限定されない。これらの原料、成分は、リポソームの内水相でも外水相でも、またその両側にあってもさしつかえない。

【0015】

本発明の化粧品に用いるリポソームは、リン脂質と上記配合成分を公知の技術により混合し、超音波処理法、フレンチプレス法、逆相蒸発法、界面活性剤法、エクストルージョン法、カルシウム-EDTAキレート法、凍結融解法、また、真空乳化機、高圧ホモミキサー、マイクロフルイダイザー、マントンゴーリンなどの乳化機で処理することにより得ることもできる。また、これらのリポソームをフィルターやゲルろ過などのサイジング操作により、粒子径のそろったリポソームを選択的に得ることができ、さらにリポソームの安定性を高めることもできる。

本発明におけるリポソームは、平均粒径100~300nmであり、粒径が安定性や感触にも影響を与えるため、粒径をそろえた方が好ましく、特に粒度分布の²値が3以下となるリポソームを得るためには、エクストルージョンを使用しリポソームをサイジングすることが好ましい。具体的には、エクストルージョンを用いて水和したリン脂質またはリポソームを60~80に加温した後、加温した状態で加圧してセルロースやポリカーボネートなどのフィルターを通過させる方法で、フィルターの孔径は0.1~0.3μmが好ましく、フィルターの材質は孔径が均一で揃っているポリカーボネート製を用いるのがより好ましい。また、エクストルージョンを2回以上繰り返し行うことで、より粒径の揃ったリポソームを得ることができるようになる。

【0016】

本発明のリポソームは、このまま用いてもよいし、水分3重量%以下に乾燥させ、粉末リポソームとしてもよい。本発明の粉末リポソームは、その保存中において劣化が起りにくく、乾燥状態で高い安定性を有する。さらには、粉末リポソームを水溶液などで水和させることにより、乾燥前の高安定な使用感の良いリポソームを再度得ることができ、水和後も高い経時安定性を有するので、適用範囲の広い化粧品原料とすることができる。

本発明における粉末リポソームは、乾燥後、水分が3重量%以下であることが好ましく、さらに好ましくは1重量%未満である。水分が3重量%を超える場合には、吸湿して固まりとなってしまい、水へ再水和しにくくなる。

【0017】

本発明における粉末リポソームは、公知の技術で作製することができる。粉末リポソームは、本発明の化粧品用リポソームをサイジング後、凍結乾燥や噴霧乾燥することにより、乾燥させて得るものである。本発明の化粧品用リポソームを粉末リポソームとする際、

本発明のリポソーム以外の原料、成分を含んでいてもさしつかえない。これらの原料、成分としては、代表的には糖類が挙げられる。糖類を含むと、粉末リポソームを水や水溶液などと混ぜるときに、容易に分散し、さらには乾燥前のリポソームの粒径を維持することができる。

糖としては、通常化粧品などで使用されている糖であれば特段の限定は受けず使用することができ、トレハロース、スクロース、エリスリトール、マルトース、グルコース、キシリトース、ラクトース、ガラクトース、フルクトースなどが例示できる。好ましくはトレハロース、スクロース、エリスリトールである。この場合、粉末リポソームの原料である、本発明のリポソームの膜構成成分と糖類の比率は重量比で、 $2/1 \sim 1/20$ が好ましく、 $1/1 \sim 1/8$ がより好ましい。さらに好ましくは、 $1/2 \sim 1/6$ である。糖類以外では、各種の栄養成分、酸化防止剤、保湿剤、細胞賦活剤などが挙げられる。これらの原料、成分は、リポソームの内水相でも外水相でも、またその両側にあってもさしつかえない。

10

【0018】

粉末リポソームの代表的な製造方法としては、凍結乾燥や噴霧乾燥が挙げられる。例えば、本発明のリポソームに糖類を添加して、このリポソームを凍結乾燥や噴霧乾燥することにより、粉末リポソームを得ることができる。

また、本発明のリポソームは、乾燥時に1価のアルカリ金属塩を膜構成成分100重量%に対して20重量%以下含有することにより、粉末リポソームの水分散性を向上させることができる。1価のアルカリ金属塩とは、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、などであり、ナトリウム塩が好ましく、さらには塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムがさらに好ましい。本発明のリポソームは、乾燥時に1価のアルカリ金属塩を膜構成成分100重量%に対して20重量%以下含有することができ、好ましくは0.5~10重量%である。1価のアルカリ金属塩を膜構成成分100重量%に対して20重量%を超えて含有すると水和後の安定性が悪くなる傾向があり、リポソームが凝集しやすくなることがある。

20

【0019】

本発明における化粧品用リポソームまたは化粧品用粉末リポソームは化粧品に配合して用いることができる。

30

本発明の化粧品用リポソームは、化粧品の原料として広範なものに使用でき、例えば、化粧水などの低粘性のものから、クリームなどの高粘性の化粧品などがあげられる。本発明のリポソームは安定性が良好であるため、低粘性の化粧水に配合しても問題がない。本発明のリポソームを配合する場合、膜構成成分が0.1~20重量%の範囲であるように化粧品に用いることが好ましく、0.5~5重量%の範囲がさらに好ましい。0.1重量%未満である場合、本発明のリポソームの特徴である、肌のなめらかさや保湿性の効果が表れにくく、また、本発明のリポソームは20重量%を配合することで十分にその効果を発揮することができるので、これを越えての配合はコスト的に問題がある。

本発明の粉末リポソームは、化粧水やジェル、クリームだけでなく、口紅やファンデーションなどのメイクアップ化粧品に配合することもできるし、さらには、粉末リポソームを水和させてから化粧品へ配合することもできる。これらの粉末リポソームは、膜構成成分が0.1~20重量%の範囲であるように、化粧品に使用することが好ましく、0.1~5重量%の範囲がさらに好ましい。粉末リポソームにおいても、膜構成成分の配合が0.1重量%未満である場合、本発明のリポソームの特徴である、肌のなめらかさや保湿性の効果が表れにくく、また、本発明のリポソームは20重量%を配合することで十分にその効果を発揮することができるので、これを越えての配合はコスト的に問題がある。

40

本発明の化粧品用リポソームまたは化粧品用粉末リポソームを含有する化粧品は、べたつき感がなく、さらさらとした感触で、塗布後に肌のなめらかさを感じるといった使用感と、潤いや張りなどの肌の健やかさの改善効果を感じることができる。

【実施例】

50

【0020】

次に本発明について実施例を挙げて説明する。なお、配合量はすべて重量%である。

実施例および比較例については、表1に示すリン脂質を使用し、表2および表3に記載の配合のリポソームを作製し、以下の項目について評価を行い、結果も表2～3に示した。なお、リポソームの膜構成成分は、表2および表3における成分1、2および5である。

評価項目

平均粒径、保存安定性、凝集の有無、にのいの評価、使用感の評価

【0021】

【表1】

表1

		ホスファチジルコリン含量	ヨウ素価
a	水素添加大豆リン脂質	97%	0.04
b	水素添加大豆リン脂質	95%	0.07
c	未水添大豆リン脂質	97%	70.0
d	水素添加大豆リン脂質	80%	4.2

10

【0022】

実施例1

表2に示す所定量の配合成分1～8を60で加熱融解した後、所定量の成分9（精製水）を添加し、60で30分間攪拌を行った。この分散液を孔径0.1μmのポリカーボネートフィルターによりエクストルージョンを行い、実施例1のリポソームを得た。

実施例2～7

実施例2～7は、実施例1と同様の方法で行った。また、エクストルージョンは、実施例2～4、6、7においては0.2μm、実施例5においては0.1μmの孔径のポリカーボネートフィルターを使用し、種々のサイズのリポソームを得た。

【0023】

比較例1

表3に示す所定量の配合成分1～8を60で加熱融解した後、所定量の成分9（精製水）を添加し、60で30分間ホモジナイズを行い、比較例1のリポソームを得た。

比較例2

表3に示す所定量の配合成分1～8を60で加熱融解した後、所定量の成分9（精製水）を添加し、60で30分間攪拌を行った。この分散液を孔径0.2μmのポリカーボネートフィルターによりエクストルージョンを行い、比較例2のリポソームを得た。

比較例3～5

比較例3～5は、実施例1と同様の方法で行った。また、エクストルージョンは、比較例3においては孔径0.2μm、比較例4においては孔径0.1μmと0.03μm、比較例5においては孔径0.4μmのポリカーボネートフィルターでエクストルージョンを行い、比較例3～5のリポソームを得た。

20

30

40

【0024】

評価項目

〔平均粒径〕

リポソームの粒径は、動的光散乱法（NICOMP MODEL 370A、Particle Sizing Systems社製）で測定を行った。

リポソーム液を脂質濃度0.1%以下になるよう水で希釈したサンプル650μLをガラスチューブ（BOROSILICATE ガラス、6×50mm）に入れ、NICOMP粒度分布計により15分間の動的光散乱の測定を行い、VesicleモードにおけるGaussian分布の平均粒径（体積換算）と²値の測定を行った。

50

〔保存安定性〕

実施例 1 ~ 7、比較例 1 ~ 5 のリポソーム液を透明なガラスバイアルへ入れ密封系とし、40 の恒温槽に遮光して静置した。40 での保存におけるリポソーム液の凝集の有無、においの変化について調べた。それぞれの評価は以下の基準に従って行った。

〔凝集の有無〕

40 の恒温槽に静置しておいたサンプルを、その外観変化を目視にて観察し、以下の基準 A に従い、判定した。 を効果があると判定した。

< 基準 A >

：3 カ月以上凝集が認められない

×：1 ヶ月までは、変化が認められないが、その後凝集が見られた。

××：2 週間で凝集が認められた。

10

【0025】

〔においの評価〕

40 の恒温槽に静置しておいたサンプルのにおいについて、以下の基準 B に従い、判定した。 を効果があると判定した。

< 基準 B >

経時安定性におけるにおいの評価

：ほとんど特異臭を認めない

×：わずかに特異臭を感じる

××：特異臭を感じる

20

〔使用感の評価〕

実施例 1 ~ 7、比較例 1 ~ 5 のリポソーム液を皮膚に塗布した際の使用感（べたつき感のなさ、肌のなめらかさ）について、女性 10 名により下記の 5 段階にて評価し、さらにその平均点を基準 C に従い、判定した。また、保湿性においては、皮膚に 1 日 2 回 1 ヶ月間塗布した後、下記の 5 段階にて評価し、さらにその平均点を基準 C に従い、判定した。

または を効果があると判定した。

< 評価 >

5 点：非常に良好

4 点：良好

3 点：普通

2 点：不良

1 点：非常に不良

30

< 基準 C >

：平均点 4 . 5 点以上

：平均点 3 . 5 点以上 4 . 5 点未満

×：平均点 2 . 5 点以上 3 . 5 点未満

××：平均点 2 . 5 点未満

【0026】

【表 2】
表 2

		実施例	1	2	3	4	5	6	7
		リン脂質の種類	a	b	a	a	b	a	b
成分	1	リン脂質	2.5	4.5	8	4	5	3	0.7
	2	コレステロール	1.5	0.5	0	1	1	2	0.3
	3	ラウロイルサルコシ Na	—	0.02	0.04	0.05	—	0.15	—
	4	ラウロイルメチルアラニン Na	0.02	—	—	—	0.03	—	—
	5	コエンザイム Q10	0.008	0.05	0.70	0.1	0.15	0.1	0.01
	6	エタノール	2	1	—	—	—	2	0.6
	7	1,3-ブチレンジオール	1	2	4	1	1	4	—
	8	防腐剤	適量						
	9	精製水	残部						
アルミノ酸系界面活性剤の配合比率 (%)			0.5	0.4	0.5	1	0.5	2.9	0
平均粒径/nm			120.3	202.5	230.4	284.2	153.2	186.4	253.5
χ^2 値			1.56	2.24	1.98	2.56	0.84	1.34	1.76
安定性	リソソームの安定性		○	○	○	○	○	○	○
	におい		○	○	○	○	○	○	○
使用感	べたつき感のなさ		◎	○	○	◎	○	○	◎
	肌のなめらかさ		◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
	保湿性		○	○	○	○	○	○	○

10

20

【 0 0 2 7 】

【表 3】

表 3

		比較例	1	2	3	4	5
		リン脂質の種類	a	c	d	b	d
成分	1	リン脂質	4	3	2	0.7	4.5
	2	コレステロール	1	0.5	2	0.3	0.5
	3	ラウロイルサルコシ Na	0.03	0.03	—	—	0.05
	4	ラウロイルメチルアラニン Na	—	—	0.08	0.06	—
	5	ユエンザイム Q10	0.1	0.01	0.12	0.15	0.08
	6	イタノール	—	—	2	—	1
	7	1,3-ブチレンジオール	2	4	1	1	2
	8	防腐剤	適量	適量	適量	適量	適量
	9	精製水	残部	残部	残部	残部	残部
アルミノ酸系界面活性剤の配合比率 (%)			0.6	0.9	1.9	5.2	1.0
平均粒径/nm			820.3	208.9	212.3	59.3	430.3
χ^2 値			24.5	2.69	1.87	2.02	5.31
安定性	リポソームの安定性		××	×	×	××	×
	におい		○	××	×	○	×
使用感	べたつき感のなさ		××	××	××	×	××
	肌のなめらかさ		×	×	×	××	×
	保湿性		○	○	○	○	○

10

20

【0028】

実施例 1 ~ 7 のリポソームはすべての性能を満足するものであった。

30

比較例 1 のリポソームは粒径が大きく、 χ^2 値が 3 以上であったため、リポソームの安定性が悪く、べたつき感も生じた。比較例 2、3 のリポソームは、使用したリン脂質の純度やヨウ素価が本発明におけるリン脂質の範囲外であるため、リポソームの安定性に劣るものであった。比較例 4 のリポソームは、平均粒径 100 nm 未満であり、沈殿が生じ、さらさらとした感触に劣っていた。比較例 5 のリポソームは、平均粒径 300 nm を超えており、リポソーム安定性が悪く、またざらつき感があり、感触に劣っていた。

『肌効果試験』

実施例 1, 4 および比較例 1, 3 のリポソームを用いて肌効果試験を行った。

評価項目

〔しわの改善効果〕

40

しわを気にしている女性 (25 ~ 55 才) 10 名に 1 日 2 回 (朝、夕)、しわの気になる部分に塗布した。塗布後 1 ヶ月後のしわの改善度合いについて下記評価基準により評価し、さらにその平均点を基準 D に従い、判定した。

【0029】

〔肌の状態の改善効果〕

荒れ肌、乾燥を気にしている女性 (25 ~ 55 才) 10 名に 1 日 2 回 (朝、夕)、左右の頬にそれぞれ実施例 1 と比較例 7 を塗布した。塗布後 1 ヶ月後の肌の状態の「肌の潤い」、「肌のなめらかさ」、「肌の張り」について下記評価基準により評価し、さらにその平均点を基準 D に従い、判定した。 または を効果があると判定した。

< 評価 >

50

3点：非常に効果を感じられた
 2点：効果を感じられた
 1点：どちらともいえない
 0点：効果を感じられなかった

< 基準 D >

○：平均点 2.5 点以上

◎：平均点 1.5 点以上 2.5 点未満

×：平均点 0.5 点以上 1.5 点未満

××：平均点 0.5 点未満

【 0 0 3 0 】

【 表 4 】

表 4

評価項目	実施例 1	実施例 4	比較例 1	比較例 3
しわの改善	◎	◎	××	××
肌の潤い改善	◎	◎	○	○
肌のなめらかさ改善	◎	◎	×	××
肌の張り改善	○	○	××	××

【 0 0 3 1 】

実施例 1、4 のリポソームは肌改善効果が見られ、コエンザイム Q10 含有リポソームの性能を満足するものであった。

比較例 1 のリポソームは、平均粒径が大きいため、ざらつき感を生じ、肌の潤いやなめらかさの改善などの効果に劣っていた。比較例 3 のリポソームはリン脂質の純度が低く、肌のなめらかさなどの効果が十分に発揮されなかった。

【 0 0 3 2 】

『粉末リポソーム試験』

実施例 8 ~ 10、比較例 6、7

表 1 に示されるリン脂質を用いて、実施例、比較例のリポソームにトレハロースと塩化ナトリウムを配合して凍結乾燥を行い、粉末リポソームとした。粉末リポソームの保存安定性について、以下の項目について評価を行った。

《評価項目》

粉末リポソームの分散性、粉末リポソームの保存安定性、水和リポソームの安定性

【 0 0 3 3 】

実施例 8

表 2 に示す所定量の実施例 1 の配合成分 1 ~ 8 を 60 で加熱融解した後、トレハロース 6 重量%、塩化ナトリウム 0.05 重量% を成分 9 (精製水) (成分 1 ~ 9、トレハロース 6 重量%、塩化ナトリウム 0.05 重量% を含めて全量を 100 重量% とする) に溶解させた水溶液を成分 1 ~ 8 に添加し、60 で 30 分間攪拌を行った。この分散液を孔径 0.1 μm のポリカーボネートフィルターによりエクストルージョンを行い、リポソームを得た後、凍結乾燥を行い、実施例 8 の粉末リポソームを得た。

実施例 9

表 2 に示す所定量の実施例 2 の配合成分 1 ~ 8 を 60 で加熱融解した後、トレハロース 12 重量%、塩化ナトリウム 0.4 重量% を成分 9 (精製水) (成分 1 ~ 9、トレハロース 12 重量%、塩化ナトリウム 0.4 重量% を含めて全量を 100 重量% とする) に溶解させた水溶液を成分 1 ~ 8 に添加し、60 で 30 分間攪拌を行った。この分散液を孔径 0.2 μm のポリカーボネートフィルターによりエクストルージョンを行い、リポソームを得た後、凍結乾燥を行い、実施例 9 の粉末リポソームを得た。

実施例 10

10

20

30

40

50

表 2 に示す所定量の実施例 4 の配合成分 1 ~ 8 を 60 で加熱融解した後、トレハロース 10 重量% を成分 9 (精製水) (成分 1 ~ 9、トレハロース 10 重量% を含めて全量を 100 重量% とする) に溶解させた水溶液を成分 1 ~ 8 に添加し、60 で 30 分間攪拌を行った。この分散液を孔径 0.2 μm のポリカーボネートフィルターによりエクストルージョンを行い、リポソームを得た後、凍結乾燥を行い、実施例 10 の粉末リポソームを得た。

比較例 7

表 3 に示す所定量の比較例 1 の配合成分 1 ~ 8 を 60 で加熱融解した後、トレハロース 10 重量%、塩化ナトリウム 1.6 重量% を成分 9 (精製水) (成分 1 ~ 9、トレハロース 10 重量%、塩化ナトリウム 1.6 重量% を含めて全量を 100 重量% とする) に溶解させた水溶液を成分 1 ~ 8 に添加し、60 で 30 分間ホモジナイズを行い、リポソームを得た後、凍結乾燥を行い、比較例 7 の粉末リポソームを得た。

比較例 8

表 3 に示す所定量の比較例 4 の配合成分 1 ~ 8 を 60 で加熱融解した後、トレハロース 10 重量%、塩化ナトリウム 0.2 重量% を成分 9 (精製水) (成分 1 ~ 9、トレハロース 10 重量%、塩化ナトリウム 0.2 重量% を含めて全量を 100 重量% とする) に溶解させた水溶液を成分 1 ~ 8 に添加し、60 で 30 分間攪拌を行った。この分散液を孔径 0.2 μm のポリカーボネートフィルターによりエクストルージョンを行い、リポソームを得た後、凍結乾燥を行い、比較例 8 の粉末リポソームを得た。

【0034】

評価項目

表 5 に示すリポソームについて下記の評価を行い、その結果も表 5 に示した。

1) 粉末リポソームの分散性

〔分散性の評価〕

粉末リポソームをスクリー管の中に入れ、膜構成成分が 1% となるよう水を加え、手で振とうし分散性について、基準 E に従い、判定した。または を効果があると判定した。

< 基準 E >

○ : 良好、1 ~ 2 回の振とうですべてが分散する

○ : 3 ~ 5 回の振とうですべて分散し、塊がない

× : 6 ~ 10 回振とうしてすべて分散し、塊がない

× × : 10 回振とうしても塊が残る

2) 粉末リポソームの保存安定性

〔においの評価〕

粉末リポソームをアルミ袋に密封して保存し、40 恒温槽に静置し、1 週間、3 ヶ月後の粉末リポソームのにおいについて、基準 B に従い、判定した。 を効果があると判定した。

【0035】

3) 再水和リポソームの保存安定性

〔においの評価〕

粉末リポソームを 40 1 ヶ月静置したサンプルについて、再水和させた後、透明なガラスバイアルに入れて 40 で保存し、再水和リポソームのにおいについて、基準 B に従い、判定した。 を効果があると判定した。

〔使用感の評価〕

実施例 8 ~ 10、比較例 6、7 のリポソーム液を皮膚に塗布した際の使用感 (べたつき感のなさ・肌のなめらかさ) について、女性 10 名により下記の 5 段階にて評価し、さらにその平均点を基準 D に従い、判定した。また、保湿性においては、皮膚に 1 日 2 回 1 ヶ月塗布した後、下記の 5 段階にて評価し、さらにその平均点を基準 C に従い、判定した。

または を効果があると判定した。

< 評価 >

10

20

30

40

50

- 5点：非常に良好
 4点：良好
 3点：普通
 2点：不良
 1点：非常に不良

【0036】

【表5】

表5

			実施例			比較例	
			8	9	10	6	7
配合したリポソーム			実施例1	実施例2	実施例4	比較例1	比較例3
凍結乾燥前リポソーム液 における配合量(%)	膜構成成分		4.008	5.05	5.1	5.1	4.12
	塩化ナトリウム		0.05	0.4	0	1.6	0.2
膜構成成分に対する 塩化ナトリウムの量(%)			1.2	7.9	0	31.3	4.9
凍結乾燥後の水分			1重量%	2重量%	1重量%	6重量%	2重量%
凍結乾燥前 リポソーム	平均粒径/nm		110.5	185.3	245.8	755.0	190.3
	χ^2 値		1.68	1.85	2.23	22.3	1.78
再水和リポソーム	平均粒径/nm		103.2	176.5	240.8	730.5	580.7
	χ^2 値		1.89	1.76	2.45	32.5	2.82
粉末リポソームの分散性			◎	◎	○	○	◎
粉末 リポソーム	におい	1週間	○	○	○	○	×
		3ヶ月	○	○	○	○	××
再水和 リポソーム	におい	水和時	○	○	○	○	×
		1ヶ月	○	○	○	(沈殿)	×
	使用感	べたつき感のなさ	◎	◎	◎	××	××
		肌のなめらかさ	◎	○	◎	×	×
		保湿性	○	○	○	○	○

【0037】

実施例のリポソームはすべての性能を満足するものであった。

比較例6のリポソームは、平均粒径が大きいと、塗布時にざらつきを生じ、使用感に劣っていた。また、比較例6のリポソームは再水和後の粒径が大きかったため、水和後1ヶ月で沈殿を生じ、安定性が悪かった。比較例7のリポソームはリン脂質の純度が低く、また粒径も大きいと肌のなめらかさなどの使用感が十分に発揮されなかった。

【0038】

『リポソームの評価』

実施例11～13、比較例8、9

実施例4および比較例7のリポソーム液、実施例8、9および比較例6、7の粉末リポソームを用いて、表6に示す化粧水、表7に示すクリームを作製し、下記の評価を行なった。

〔化粧水の製造法〕

- 1) 表6に示す成分8(精製水)に成分1、2、6を室温にて溶解する。
- 2) さらに成分3～5、7を溶解させ、1)に混合可溶化する。

【0039】

10

20

30

40

50

【表 6】

表 6 化粧水

	成分	配合量
1	1,3-ブチレンジグリコール	6
2	グリセリン	4
3	キサンタンガム	0.1
4	POE (20) ソルビタンモノラウリン酸エステル	0.5
5	POE (15) ラウリルアルコールエーテル	0.5
6	実施例・比較例のリポソーム	4
7	防腐剤	適量
8	精製水	残部

10

【0040】

〔クリームの製造法〕

- 1) 表 7 に示す成分 1 ~ 8 を 80 に加温し、よく混練りする。
- 2) 成分 9 ~ 19 も同様に加温し、よく混練りする。
- 3) 1) と 2) を混合分散させ、室温まで冷却してクリームを得る。

【0041】

20

【表 7】

表 7 クリーム

	成分	配合量
1	スクワラン	5
2	イソステアリン酸	0.5
3	トリイソステアリン酸グリセリル	3
4	ヘキシルアルコール	1.5
5	ミリスチン酸セチル	1
6	長鎖分岐脂肪酸フィトステリル	1.5
7	実施例・比較例の粉末リポソーム	2
8	ミリスチン酸オクチルデシル	5
9	1,3-ブチレンジグリコール	2
10	濃グリセリン	3
11	ジプロピレンジグリコール	5
12	キサンタンガム	0.1
13	ソルビトール液	8
14	カルキシルニルリマー	0.1
15	エドト酸塩	0.02
16	水酸化カリウム	0.05
17	グリチルチン酸ジカリウム	0.1
18	防腐剤	適量
19	精製水	残部

30

40

【0042】

50

評価項目

下記の評価を行ない、化粧水、クリームについてそれぞれ評価を行なった。結果をそれぞれ表 8、9 に示す。

〔使用感の評価〕

実施例 11 ~ 13、比較例 10 ~ 12 の化粧料を皮膚に塗布した際の使用感（べたつき感のなさ・肌のなめらかさ）について、パネル 10 名により下記の 5 段階にて評価し、さらにその平均点を基準 D に従い、判定した。また、保湿性においては、皮膚に 1 日 2 回 1 ヶ月塗布した後、下記の 5 段階にて評価し、さらにその平均点を基準 C に従い、判定した。または を効果があると判定した。

<評価>

- 5 点：非常に良好
- 4 点：良好
- 3 点：普通
- 2 点：不良
- 1 点：非常に不良

【0043】

〔しわの改善効果〕

しわを気にしている女性（25 ~ 55 才）10 名に 1 日 2 回（朝、夕）、しわの気になる部分に塗布した。塗布後 1 ヶ月後のしわの改善度合いについて下記評価基準により評価し、さらにその平均点を基準 D に従い、判定した。または を効果があると判定した。

〔肌の状態の改善効果〕

荒れ肌、乾燥を気にしている女性（25 ~ 55 才）10 名に 1 日 2 回（朝、夕）、左右の頬にそれぞれ実施例と比較例を塗布した。塗布後 1 ヶ月後の肌の状態の「肌の潤い」、「肌のなめらかさ」、「肌の張り」について下記評価基準により評価し、さらにその平均点を基準 D に従い、判定した。または を効果があると判定した。

<評価>

- 3 点：非常に効果が感じられた
- 2 点：効果が感じられた
- 1 点：どちらともいえない
- 0 点：効果を感じられなかった

【0044】

【表 8】

表 8

化粧水		実施例		比較例	
		11	12	8	9
配合したリポソーム		実施例 4	実施例 9	比較例 5	比較例 6
使用感	べたつき感のなさ	○	○	××	××
	肌のなめらかさ	○	○	×	×
	保湿性	○	○	○	○
しわの改善		○	○	×	×
肌の潤い改善		○	○	○	○
肌のなめらかさ改善		○	○	×	×
肌の張り改善		○	○	×	×

【0045】

実施例のリポソームはすべての性能を満足するものであった。

比較例 8 のリポソームはリン脂質の純度が低く、また粒径も大きいため肌のなめらかさ

10

20

30

40

50

などの効果が十分に発揮されなかった。比較例 9 のリポソームは、平均粒径が大きいため、ざらつき感を生じ、なめらかさの改善効果に劣っていた。

【 0 0 4 6 】

【 表 9 】

表 9

クリーム		実施例	比較例
		1 3	1 0
配合したリポソーム		実施例 8	比較例 7
使用感	べたつき感のなさ	◎	××
	肌のなめらかさ	◎	×
	保湿性	○	○
しわの改善		◎	×
肌の潤い改善		◎	○
肌のなめらかさ改善		◎	×
肌の張り改善		○	×

10

【 0 0 4 7 】

実施例のリポソームはすべての性能を満足するものであった。

比較例 7 のリポソームはリン脂質の純度が低く、また粒径も大きいため肌のなめらかさなどの効果が十分に発揮されなかった。

20

フロントページの続き

(51) Int. Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 8/30 (2006.01)

A 6 1 K 8/63 (2006.01)