

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)公開番号

特開2023-105233

(P2023-105233A)

(43)公開日 令和5年7月28日(2023.7.28)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/375 (2006.01)	A 6 1 K	31/375
A 6 1 K	8/67 (2006.01)	A 6 1 K	8/67
A 6 1 Q	19/00 (2006.01)	A 6 1 Q	19/00
A 6 1 K	8/34 (2006.01)	A 6 1 K	8/34
A 6 1 K	8/44 (2006.01)	A 6 1 K	8/44

審査請求 有 請求項の数 11 O L (全37頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2023-95306(P2023-95306)	(71)出願人	000115991 ロート製薬株式会社
(22)出願日	令和5年6月9日(2023.6.9)		大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号
(62)分割の表示	特願2019-562174(P2019-562174) )の分割	(74)代理人	110000729 弁理士法人ユニアス国際特許事務所
原出願日	平成30年12月27日(2018.12.27)	(72)発明者	北岡 侑 大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号
(31)優先権主張番号	特願2017-252208(P2017-252208)		ロート製薬株式会社内
(32)優先日	平成29年12月27日(2017.12.27)	(72)発明者	羽賀 雅俊 大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号
(33)優先権主張国・地域又は機関	日本国(JP)		ロート製薬株式会社内

(54)【発明の名称】 アスコルビン酸及びノ又はその塩を含有する外用組成物

(57)【要約】

【課題】 安定性かつ使用感に優れた外用組成物を提供する。

【解決手段】 (A)アスコルビン酸、及びアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも1種、(B)炭素数3個のジオール、(C)低分子ペタイン、有機酸塩、無機酸塩、塩基性アミノ酸、塩基性アミノ酸の塩、3-O-エチルアスコルビン酸、及び3-O-エチルアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも1種、及び(D)水を含有し、エトキシジグリコールの含有量が30質量%未満である外用組成物を調製する。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(A) アスコルビン酸、及びアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも 1 種；

(B) 炭素数 3 個のジオール；

(C) 低分子ペタイン、有機酸塩、無機酸塩、塩基性アミノ酸、塩基性アミノ酸の塩、3 - O - エチルアスコルビン酸、及び 3 - O - エチルアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも 1 種；及び

(D) 水

を含有し、エトキシジグリコールの含有量が 30 質量%未満である外用組成物。

10

## 【請求項 2】

(B) 成分が外用組成物の 25 質量%以上である、請求項 1 記載の外用組成物。

## 【請求項 3】

(D) 成分が、(A) 成分の総含有量 1 質量部に対して、0.01 ~ 20 質量部である、請求項 1 又は 2 に記載の外用組成物。

## 【請求項 4】

(C) 成分が、トリメチルグリシン、カルニチン、アルギニン、クエン酸ナトリウム、コハク酸ナトリウム、ピロリドンカルボン酸ナトリウム、3 - O - エチルアスコルビン酸、及び 3 - O - エチルアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも 1 種である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の外用組成物。

20

## 【請求項 5】

前記 (B) が、1、3 プロパンジオールまたはプロピレングリコールである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の外用組成物。

## 【請求項 6】

前記アスコルビン酸又はその塩の濃度が、3 ~ 40 質量%である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の外用組成物。

## 【請求項 7】

さらに、(E) 低級アルコールを含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の外用組成物。

## 【請求項 8】

エトキシジグリコールの含有量が、外用組成物の 10 質量%以下である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の外用組成物。

30

## 【請求項 9】

エトキシジグリコールを実質的に含まない請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の外用組成物。

## 【請求項 10】

前記外用組成物が、波長 700 nm の透過率が 85 ~ 100 % である可溶化系外用組成物である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の外用組成物。

## 【請求項 11】

前記外用組成物が、アスコルビン酸の経皮吸収促進用である請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の外用組成物。

40

## 【請求項 12】

(A) アスコルビン酸、及びアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも 1 種、(B) 炭素数 3 個のジオール、(C) 低分子ペタイン、有機酸塩、無機酸塩、塩基性アミノ酸、塩基性アミノ酸の塩、3 - O - エチルアスコルビン酸、及び 3 - O - エチルアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも 1 種、及び (D) 水を併用し、エトキシジグリコールを 30 質量%未満とすることによる、(A) アスコルビン酸、及びアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも 1 種を含有する外用組成物に安定性を付与する方法。

## 【発明の詳細な説明】

50

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、アスコルビン酸及び/又はその塩を含有する外用組成物に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

アスコルビン酸は、抗炎症効果、ニキビ改善効果、美白効果、老化防止効果、抗酸化効果、コラーゲン等の生体成分の合成促進による細胞賦活効果、表皮角化細胞の紫外線による細胞障害やDNA損傷を抑制する効果といった各種の効果を発揮することが知られており、これらの効果を期待して皮膚外用剤として広く用いられている。

## 【0003】

アスコルビン酸は水溶液中など水の存在下で容易に酸化する為、製剤中の水を減らすことが求められるが、少量の水ではアスコルビン酸を十分可溶化できない。

## 【0004】

このため、アスコルビン酸を水性の皮膚外用剤において安定に可溶化するためのいくつかの方法が検討されている（例えば、特許文献1：WO02/19972号公報、特許文献2：WO00/78283号公報、特許文献3：特開2002-348228号公報、特許文献4：特開2005-225865号公報）。

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0005】

【特許文献1】WO02/19972号公報

【特許文献2】WO00/78283号公報

【特許文献3】特開2002-348228号公報

【特許文献4】特開2005-225865号公報

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0006】

本発明は、良好な性質を有するアスコルビン酸含有外用組成物を提供することを目的とする。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0007】

アスコルビン酸及び/又はその塩を含有する外用組成物であって、様々な濃度のアスコルビン酸及び/又はその塩の配合が可能となる外用組成物を提供する。

## 【0008】

本発明者らの検討によると、アスコルビン酸及び/又はその塩を高濃度で配合すると、製造時から溶解しないものがあること、及び、製造時には溶解しても、例えば4等の低温で保管した場合に析出することが判明した。さらに、特に使用感向上のためにエトキシジグリコールを高濃度配合した処方においては、品質上は問題がないものの長期間の保存によって黄変が生じ得ることが分かった。

## 【0009】

本発明者らは、本課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、(A)アスコルビン酸、及びアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも1種、(B)炭素数3個のジオール、(C)低分子ペタイン、有機酸塩、無機酸塩、塩基性アミノ酸、塩基性アミノ酸の塩、3-O-エチルアスコルビン酸、及び3-O-エチルアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも1種、(D)水、を含有し、さらにエトキシジグリコールの含有量を30質量%未満とすることで、アスコルビン酸の析出を抑制し、アスコルビン酸の分解を抑制でき、安定性に優れ、さらに経皮吸収性(皮膚浸透性)にも優れた外用組成物が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

## 【0010】

すなわち、本発明は、下記に掲げる外用組成物を提供する。

10

20

30

40

50

項 1 .

( A ) アスコルビン酸、及びアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも 1 種

( B ) 炭素数 3 個のジオール、

( C ) 低分子ベタイン、有機酸塩、無機酸塩、塩基性アミノ酸、塩基性アミノ酸の塩、3 - O - エチルアスコルビン酸、及び 3 - O - エチルアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも 1 種

( D ) 水

を含有し、エトキシジグリコール ( ジエチレングリコールモノエチルエーテル ) の含有量が 30 質量 % 未満である外用組成物。

10

項 2 .

( B ) 成分が外用組成物の 25 質量 % 以上である、項 1 記載の外用組成物。

項 3 .

( D ) 成分が、( A ) 成分の総含有量 1 質量部に対して、0.01 ~ 20 質量部である、項 1 又は 2 に記載の外用組成物。

項 4 .

( C ) 成分が、トリメチルグリシン、カルニチン、アルギニン、クエン酸ナトリウム、コハク酸ナトリウム、ピロリドンカルボン酸ナトリウム、3 - O - エチルアスコルビン酸、及び 3 - O - エチルアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも 1 種である、項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の外用組成物。

20

項 5 .

前記 ( B ) が、1, 3 - プロパンジオールまたはプロピレングリコールである、項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の外用組成物。

項 6 .

前記アスコルビン酸又はその塩の濃度が、3 ~ 40 質量 % である、項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の外用組成物。

項 7 .

さらに、( E ) 低級アルコールを含む、項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の外用組成物。

項 8

エトキシジグリコールが、外用組成物の 10 質量 % 以下である、項 1 ~ 7 のいずれか 1 項記載の外用組成物。

30

項 9

エトキシジグリコールを実質的に含まない項 1 ~ 8 のいずれか 1 項記載の外用組成物。

項 10

前記外用組成物が、波長 700 nm の透過率が 85 ~ 100 % である可溶化系外用組成物である、項 1 ~ 9 のいずれか 1 項記載の外用組成物。

項 11 .

前記外用組成物が、アスコルビン酸の経皮吸収促進用である項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の外用組成物。

項 12 .

40

( A ) アスコルビン酸、及びアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも 1 種、( B ) 炭素数 3 個のジオール、( C ) 低分子ベタイン、有機酸塩、無機酸塩、塩基性アミノ酸、塩基性アミノ酸の塩、3 - O - エチルアスコルビン酸、及び 3 - O - エチルアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも 1 種、及び ( D ) 水を併用し、エトキシジグリコールを 30 質量 % 未満とすることによる、( A ) アスコルビン酸、及びアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも 1 種を含有する外用組成物に安定性を付与する方法。

【発明の効果】

【0011】

本発明により、安定性に優れた外用組成物を提供することができる。

50



## 【発明を実施するための形態】

## 【0012】

本明細書において、含有量の単位「質量%」は、「g / 100 g」と同義である。

## 【0013】

本発明の外用組成物は、

(A) アスコルビン酸、及びアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも1種、(B) 炭素数3個のジオール、(C) 低分子ペタイン、有機酸塩、無機酸塩、塩基性アミノ酸、塩基性アミノ酸の塩、3-O-エチルアスコルビン酸、及び3-O-エチルアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも1種、及び(D) 水を含み、エトキシジグリコールの含有量が30質量%未満の外用組成物である。

10

## 【0014】

本発明の外用組成物は、(A) アスコルビン酸、及びアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも1種の幅広い濃度域で安定であり、かつ安全性が高い。

## 【0015】

[(A) アスコルビン酸、及びアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも1種]

本発明に用いられるアスコルビン酸としては、医薬品、医薬部外品又は化粧品分野において皮膚外用剤の成分として市販されているアスコルビン酸を使用することができ、これらは通常L体のものを指す。

## 【0016】

アスコルビン酸の塩も使用できる。ここで、アスコルビン酸の塩とは、薬学上許容される塩である。限定はされないが、例えば、有機塩基との塩(例えば、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、モノエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ピリジン塩などの第3級アミンとの塩、アルギニンなどの塩基性アンモニウム塩など)、無機塩基との塩(例えば、アンモニウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩など)などが挙げられる。特に好ましいアスコルビン酸の塩は、ナトリウム塩、カリウム塩である。具体的には、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸モノリン酸エステルナトリウム、アスコルビン酸ジリン酸エステルナトリウム、アスコルビン酸トリリン酸エステルナトリウム、アスコルビン酸-2-硫酸エステルナトリウム等が挙げられる。

20

30

## 【0017】

本発明において、アスコルビン酸又はその塩は、1種又は2種以上を組み合わせで使用できる。

## 【0018】

本発明の外用組成物において、外用組成物の全量に対する(A)成分の総含有量は、他の成分とのバランスによって適宜設定される。外用組成物の全量に対して、(A)成分の総含有量は特に限定されないが、好ましくは、0.1質量%以上であり、より好ましくは、1質量%以上、さらに好ましくは、2質量%以上、さらにより好ましくは、3質量%以上、最も好ましくは10質量%以上である。外用組成物の全量に対して、(A)成分の総含有量は、好ましくは、50質量%以下であり、より好ましくは、40質量%以下、さらにより好ましくは、35質量%以下、さらにより好ましくは、30質量%以下である。外用組成物の全量に対して、(A)成分の総含有量は、好ましくは、0.1質量%~50質量%、より好ましくは、1質量%~40質量%、さらに好ましくは、3質量%~40質量%、さらにより好ましくは、3質量%~30質量%、最も好ましくは10質量%~30質量%である。

40

## 【0019】

[(B) 炭素数3個のジオール]

本発明に用いられる炭素数3個のジオールとしては、医薬品、医薬部外品又は化粧品分野において皮膚外用剤の成分として用いられるものであれば特に限定されない。炭素数3個のジオールは、限定はされないが、好ましくは、1,3-プロパンジオール(CAS番

50

号：504-63-2、英名：1,3-Dihydroxypropane又はTrimethylene Glycol)またはプロピレングリコール(CAS番号：57-55-6、英名：1,2-Dihydroxypropane、和名別名：1,2-プロパンジオール)であり、より好ましくは1,3-プロパンジオールである。例えば、1,3-プロパンジオールまたはプロピレングリコールのいずれか1種類を(B)成分として使用することが可能である。このような炭素数3個のジオールは、市販品をそのまま用いることもできる。なお、皮膚への刺激緩和、使用感向上、着色抑制の観点から、1,3-プロパンジオール及びプロピレングリコールを組み合わせることも好ましい態様の一つであり、(B)成分として、少なくとも1,3-プロパンジオールを含むことがより好ましい。

【0020】

10

本発明の外用組成物において、外用組成物の全量に対する(B)成分の総含有量は、特に限定されないが、好ましくは、20質量%以上であり、より好ましくは、25質量%以上、さらに好ましくは、30質量%以上である。

外用組成物の全量に対する(B)成分の総含有量は、好ましくは、90質量%以下であり、より好ましくは、85質量%以下、さらに好ましくは、80質量%以下である。

【0021】

外用組成物の全量に対する(B)成分の総含有量は、好ましくは、20~90質量%、より好ましくは25~85質量%、さらに好ましくは30~80質量%である。

【0022】

本発明の外用組成物において、(A)成分に対する(B)成分の配合量の比率は特に限定されないが、(A)成分の総含有量1質量部に対して、0.1~100質量部が好ましく、0.5~25質量部がより好ましい。

20

【0023】

[(C)成分]

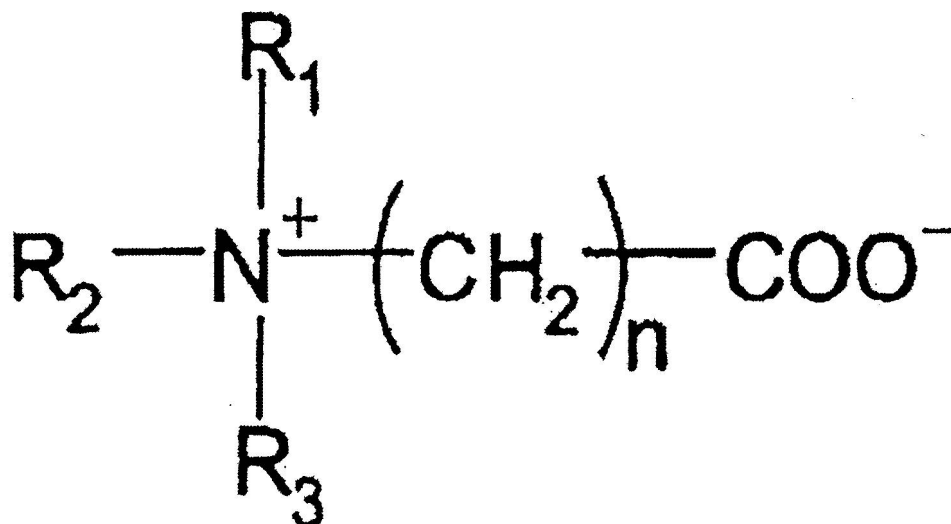
(低分子ペタイン)

本発明に用いられる低分子ペタインとしては、医薬品、医薬部外品又は化粧品分野において皮膚外用剤の成分として通常用いられる化合物を使用することができる。本発明において低分子ペタインとは、分子量500以下の分子内で両性イオンを形成するものを示し、具体的には、4級アンモニウム塩基、4級ホスホニウム塩基、3級スルホニウム塩基等が挙げられ、これらは界面活性剤としての性質をほとんど示さない。中でも好ましくは、

30

【0024】

【化1】



40

50

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ はそれぞれ独立に炭素数1～6のアルキル基を表し、 $n$ は1～6を表す。)で表されるN、N、N-トリアルキルアミノ酸が挙げられる。

【0025】

$R_1$ ～ $R_3$ としては、炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖のアルキル基を広く用いることができる。すなわち、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、3-メチルペンチル基、2、2-ジメチルブチル基又は2、3-ジメチルブチル基等がそれぞれ例示される。なお $R_1$ ～ $R_3$ は同一であっても異なってもよい。

【0026】

具体的には、 $n=1$ のトリメチルグリシン、トリエチルグリシン、トリプロピルグリシン、トリーソプロピルグリシン、 $n=2$ のトリメチル- -アラニン、 $n=3$ のトリメチル- -アミノ酪酸等が挙げられ、好ましくはトリメチルグリシンである。

【0027】

また、これらの低分子ペタインは置換されていてもよく、具体的には、N、N、N-トリメチルアラニン、N、N、N-トリエチルアラニン、N、N、N-トリーソプロピルアラニン、N、N、N-トリメチルメチルアラニン、カルニチン、アセチルカルニチン等が挙げられ、好ましくはカルニチンである。

【0028】

また、これらは、合成することもでき、市販品をそのまま使用することもできる。

【0029】

これらの低分子ペタインは、1種又は2種以上の組み合わせで使用することもできる。

【0030】

本発明の外用組成物において、外用組成物の全量に対する低分子ペタインの総含有量は、他の成分とのバランスによって適宜設定される。外用組成物の全量に対して、好ましくは、0.00001質量%以上であり、より好ましくは、0.0001質量%以上、さらに好ましくは、0.001質量%以上、より好ましくは、0.01質量%以上、最も好ましくは、0.05質量%以上である。また、外用組成物の全量に対して低分子ペタインの総含有量は、好ましくは、30質量%以下であり、より好ましくは、25質量%以下、さらに好ましくは、20質量%以下、より好ましくは、15質量%以下、最も好ましくは、10質量%以下である。外用組成物の全量に対して、低分子ペタインの総含有量は、好ましくは0.00001質量%～30質量%、より好ましくは、0.0001質量%～25質量%、さらに好ましくは、0.001質量%～20質量%、最も好ましくは、0.01質量%～10質量%である。

【0031】

本発明の外用組成物において、(A)成分に対する低分子ペタインの配合量の比率は、(A)成分の総含有量1質量部に対して、低分子ペタインの総含有量が0.00005～1.0質量部が好ましく、0.0001～0.8質量部がより好ましく、0.0005～0.5質量部がさらに好ましく、0.001～0.4質量部が最も好ましい。

【0032】

(有機酸塩)

本発明に用いられる有機酸塩としては、医薬品、医薬部外品又は化粧品分野において皮膚外用剤の成分として通常用いられる化合物を使用することができる。

【0033】

有機酸塩は、本発明の外用組成物の安定性に寄与する。

【0034】

ここで、本発明で、有機酸塩を形成する有機酸とは、有機基を有する、分子量1000以下、好ましくは700以下、より好ましくは500以下、特に好ましくは300以下の有機化合物の酸である。有機酸は、そのほとんどが、カルボキシル基を有するカルボン酸又はスルホ基を有するスルホン酸である。より具体的には、限定はされないが、例えば、

10

20

30

40

50

乳酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、シュウ酸、グルコン酸、フマル酸、プロピオン酸、アスパラギン酸、ピロリドンカルボン酸、 $\gamma$ -アミノカプロン酸、グルタミン酸、アミノエチルスルホン酸などが挙げられる。

【0035】

ここで、有機酸塩を形成する塩は、薬学上許容される塩である。限定はされないが、例えば、有機塩基との塩（例えば、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、モノエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ピリジン塩などの第3級アミンとの塩、アルギニンなどの塩基性アンモニウム塩など）、無機塩基との塩（例えば、アンモニウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩など）などが挙げられる。特に好ましい有機酸塩は、

10

【0036】

本発明において、好ましい有機酸塩は、乳酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、コハク酸ナトリウム、シュウ酸ナトリウム、グルコン酸カルシウム、ピロリドンカルボン酸ナトリウムなどが挙げられる。

【0037】

これらは、合成することもでき、市販品をそのまま使用することもできる。

【0038】

これらの有機酸塩は、1種又は2種以上の組み合わせで使用することもできる。

【0039】

本発明の外用組成物において、外用組成物の全量に対する有機酸塩の総含有量は、他の成分とのバランスによって適宜設定される。外用組成物の全量に対して、好ましくは、0.0001質量%以上であり、より好ましくは、0.001質量%以上、さらに好ましくは、0.005質量%以上、より好ましくは、0.01質量%以上、最も好ましくは、0.05質量%以上である。また、外用組成物の全量に対して有機酸塩の総含有量は、好ましくは、10質量%以下であり、より好ましくは、9質量%以下、さらに好ましくは、8質量%以下、より好ましくは、7質量%以下、最も好ましくは、6質量%以下である。外用組成物の全量に対して、有機酸塩の総含有量は、好ましくは0.0001質量%~10質量%、より好ましくは、0.001質量%~9質量%、さらに好ましくは、0.005質量%~8質量%、最も好ましくは、0.05質量%~6質量%である。

20

30

【0040】

本発明の外用組成物において、(A)成分に対する有機酸塩の配合量の比率は、(A)成分の総含有量1質量部に対して、有機酸塩の総含有量が0.00003~0.8質量部が好ましく、0.00005~0.7質量部がより好ましく、0.00008~0.6質量部がさらに好ましく、0.0001~0.5質量部が最も好ましい。

【0041】

(無機酸塩)

本発明に用いられる無機酸塩としては、医薬品、医薬部外品又は化粧品分野において皮膚外用剤の成分として通常用いられる化合物を使用することができる。

【0042】

無機酸塩は、本発明の外用組成物の安定性に寄与する。

40

【0043】

ここで、本発明で、無機酸とは、より具体的には、限定はされないが、例えば、硝酸、リン酸、硫酸、亜硫酸、ホウ酸、フッ化水素酸などが挙げられる。

【0044】

ここで、無機酸塩を形成する塩は、薬学上許容される塩である。限定はされないが、例えば、無機塩基との塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩など）などが挙げられる。特に好ましい無機酸塩は、ナトリウム塩、カリウム塩である。

【0045】

50

本発明において、好ましい無機酸塩は、ピロ亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウム、リン酸ナトリウム、硝酸カリウム、ホウ酸ナトリウムなどが挙げられ、中でもピロ亜硫酸ナトリウムが好ましい。

【0046】

これらは、合成することもでき、市販品をそのまま使用することもできる。

これらの無機酸塩は、1種又は2種以上の組み合わせで使用することもできる。

【0047】

本発明の外用組成物において、外用組成物の全量に対するピロ亜硫酸塩の総含有量は、他の成分とのバランスによって適宜設定される。外用組成物の全量に対して、好ましくは、0.00001質量%以上であり、より好ましくは、0.0001質量%以上、さらに好ましくは、0.0005質量%以上、より好ましくは、0.001質量%以上、最も好ましくは、0.005質量%以上である。また、外用組成物の全量に対してピロ亜硫酸塩の総含有量は、好ましくは、1質量%以下であり、より好ましくは、0.8質量%以下、さらに好ましくは、0.5質量%以下、より好ましくは、0.4質量%以下、最も好ましくは、0.3質量%以下である。外用組成物の全量に対して、ピロ亜硫酸塩の総含有量は、好ましくは0.00001質量%～1質量%、より好ましくは、0.0001質量%～0.8質量%、さらに好ましくは、0.0005質量%～0.5質量%、最も好ましくは、0.005質量%～0.3質量%である。

10

【0048】

本発明の外用組成物において、(A)成分に対するピロ亜硫酸塩の配合量の比率は、(A)成分の総含有量1質量部に対して、ピロ亜硫酸塩の総含有量が～質量部が好ましく、～質量部がより好ましく、～質量部がさらに好ましく、～質量部が最も好ましい。

20

【0049】

(塩基性アミノ酸又はその塩)

本発明に用いられる塩基性アミノ酸又はその塩としては、医薬品、医薬部外品又は化粧品分野において皮膚外用剤の成分として通常用いられる化合物を使用することができる。

【0050】

塩基性アミノ酸又はその塩は、本発明の外用組成物の安定性に寄与する。

【0051】

ここで、本発明で、塩基性アミノ酸とは、アルギニン、リジン、又はヒスチジンを指す。

30

【0052】

ここで、塩基性アミノ酸の塩は、薬学上許容される塩である。限定はされないが、例えば、有機塩基との塩(例えば、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、モノエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ピリジン塩などの第3級アミンとの塩、アルギニンなどの塩基性アンモニウム塩など)、無機塩基との塩(例えば、アンモニウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩など)などが挙げられる。特に好ましい塩は、ナトリウム塩、カルシウム塩である。

【0053】

本発明において、好ましい塩基性アミノ酸又はその塩としては、アルギニンが挙げられる。

40

【0054】

これらは、合成することもでき、市販品をそのまま使用することもできる。

【0055】

これらの塩基性アミノ酸又はその塩は、1種又は2種以上の組み合わせで使用することもできる。

【0056】

本発明の外用組成物において、外用組成物の全量に対する塩基性アミノ酸又はその塩の総含有量は、他の成分とのバランスによって適宜設定される。外用組成物の全量に対して

50

、好ましくは、0.0001質量%以上であり、より好ましくは、0.001質量%以上、さらに好ましくは、0.005質量%以上、より好ましくは、0.01質量%以上、最も好ましくは、0.05質量%以上である。また、外用組成物の全量に対して塩基性アミノ酸又はその塩の総含有量は、好ましくは、10質量%以下であり、より好ましくは、9質量%以下、さらに好ましくは、8質量%以下、より好ましくは、7質量%以下、最も好ましくは、6質量%以下である。外用組成物の全量に対して、塩基性アミノ酸又はその塩の総含有量は、好ましくは0.0001質量%～10質量%、より好ましくは、0.001質量%～9質量%、さらに好ましくは、0.005質量%～8質量%、最も好ましくは、0.05質量%～6質量%である。

#### 【0057】

本発明の外用組成物において、(A)成分に対する塩基性アミノ酸又はその塩の配合量の比率は、(A)成分の総含有量1質量部に対して、塩基性アミノ酸又はその塩の総含有量が0.00003～0.8質量部が好ましく、0.00005～0.7質量部がより好ましく、0.00008～0.6質量部がさらに好ましく、0.0001～0.5質量部が最も好ましい。

#### 【0058】

(3-O-エチルアスコルビン酸又はその塩)

本発明に用いられる3-O-エチルアスコルビン酸又はその塩としては、医薬品、医薬部外品又は化粧品分野において皮膚外用剤の成分として通常用いられる化合物を使用することができる。

#### 【0059】

3-O-エチルアスコルビン酸は、アスコルビン酸の3位の水酸基をエトキシ化して合成することができる(例えば、特開平8-134055に記載の公知の方法などによる)。3-O-エチルアスコルビン酸は、市販品をそのまま用いることもできる。市販品としては、限定はされないが、例えば、日本精化製「VCエチル」の他、純正化学株式会社製の製品などが例示される。

#### 【0060】

3-O-エチルアスコルビン酸は、本発明の外用組成物の安定性に寄与する。

#### 【0061】

また、これらは、合成することもでき、市販品をそのまま使用することもできる。

#### 【0062】

これらの3-O-エチルアスコルビン酸又はその塩は、1種又は2種以上の組み合わせで使用することもできる。

#### 【0063】

3-O-エチルアスコルビン酸は、塩としても使用できる。ここで、3-O-エチルアスコルビン酸の塩とは、薬学上許容される塩である。限定はされないが、例えば、有機塩基との塩(例えば、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、モノエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ピリジン塩などの第3級アミンとの塩、アルギニンなどの塩基性アンモニウム塩など)、無機塩基との塩(例えば、アンモニウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩など)などが挙げられる。特に好ましい3-O-エチルアスコルビン酸の塩は、ナトリウム塩、カリウム塩である。

#### 【0064】

本発明の外用組成物において、外用組成物の全量に対する3-O-エチルアスコルビン酸又はその塩の総含有量は、他の成分とのバランスによって適宜設定される。外用組成物の全量に対して、好ましくは、0.0001質量%以上であり、より好ましくは、0.001質量%以上、さらに好ましくは、0.005質量%以上、より好ましくは、0.01質量%以上、最も好ましくは、0.02質量%以上である。また、外用組成物の全量に対して3-O-エチルアスコルビン酸又はその塩の総含有量は、好ましくは、10質量%以下であり、より好ましくは、8質量%以下、さらに好ましくは、6質量%以下、より好ま

10

20

30

40

50

しくは、5質量%以下、最も好ましくは、3質量%以下である。外用組成物の全量に対して、3-O-エチルアスコルビン酸又はその塩の総含有量は、好ましくは0.0001質量%~10質量%、より好ましくは、0.001質量%~5質量%、さらに好ましくは、0.005質量%~3質量%、最も好ましくは、0.01質量%~3質量%である。

【0065】

本発明の外用組成物において、(A)成分に対する3-O-エチルアスコルビン酸又はその塩の配合量の比率は、(A)成分の総含有量1質量部に対して、3-O-エチルアスコルビン酸又はその塩の総含有量が0.00001~1質量部が好ましく、0.00005~0.8質量部がより好ましく、0.0001~0.6質量部がさらに好ましく、0.0002~0.5質量部が最も好ましい。

10

【0066】

(C)成分は、本発明の外用組成物のより高い安定性及び経皮吸収性に寄与し得る。

【0067】

これらの(C)低分子ベタイン、有機酸塩、無機酸塩、塩基性アミノ酸、塩基性アミノ酸の塩、3-O-エチルアスコルビン酸、及び3-O-エチルアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも1種は、その中の1種又は任意の2種以上の組み合わせで使用することもできる。

【0068】

このような組み合わせには、限定はされないが、トリメチルグリシンとクエン酸塩、トリメチルグリシンとコハク酸塩、トリメチルグリシンとピロ亜硫酸又はその塩、3-O-エチルアスコルビン酸又はその塩とクエン酸塩、3-O-エチルアスコルビン酸又はその塩とコハク酸塩、3-O-エチルアスコルビン酸又はその塩とトリメチルグリシン、3-O-エチルアスコルビン酸又はその塩とカルニチン、3-O-エチルアスコルビン酸又はその塩とピロリドンカルボン酸ナトリウム、3-O-エチルアスコルビン酸又はその塩とピロ亜硫酸又はその塩などが挙げられる。

20

【0069】

本発明の外用組成物において、外用組成物の全量に対する(C)成分の総含有量は特に限定されないが、好ましくは、0.005質量%以上、より好ましくは、0.01質量%以上である。外用組成物の全量に対して、(C)成分の総含有量は、好ましくは、25質量%以下、より好ましくは、15質量%以下、である。外用組成物の全量に対して、(C)成分の含有量は、好ましくは、0.005質量%~25質量%、より好ましくは、0.01質量%~15質量%、である。

30

【0070】

本発明の外用組成物において、(A)成分に対する(C)成分の配合量の比率は特に限定されないが、(A)成分の総含有量1質量部に対して、0.00001~3質量部が好ましく、0.0005~2質量部がより好ましく、0.0001~1質量部がさらに好ましく、0.005~0.9質量部が一層好ましく、0.008~0.8質量部が最も好ましい。

【0071】

[(D)水]

本発明の外用組成物は、水を含む液状組成物である。水の割合は、限定はされないが、外用組成物に対して、0.01質量%~60質量%であることが好ましく、0.01質量%~50質量%であることがより好ましく、0.1質量%~40質量%であることが特に好ましい。

40

【0072】

本発明の外用組成物において、(A)成分に対する(D)成分の配合量の比率は特に限定されないが、(A)成分の総含有量1質量部に対して、0.01~10質量部が好ましく、0.1~5質量部がより好ましく、0.2~3質量部が最も好ましい。

【0073】

本発明の一態様では、このように、少量の水を含む組成物中でもアスコルビン酸又はそ

50

の塩の析出を抑制することができる。さらに、アスコルビン酸の分解を抑制することが可能となる。

【0074】

[エトキシジグリコール（ジエチレングリコールモノエチルエーテル）]

本発明において、主として安定性向上の観点から、エトキシジグリコールは含有しないか、含有しても30質量%未満である。外用組成物に30質量%未満含まれるエトキシジグリコールとしては、医薬品、医薬部外品又は化粧品分野において皮膚外用剤の成分として用いられるものであれば特に限定されない。

【0075】

本発明の外用組成物において、外用組成物の全量に対するエトキシジグリコールの含有量は、30質量%未満であり、好ましくは、エトキシジグリコールの含有量は、10質量%以下であり、より好ましくは、エトキシジグリコールの含有量は、5質量%以下であり、エトキシジグリコールは、外用組成物に含まなくても良い。

10

【0076】

エトキシジグリコールの総含有量は、0以上30質量%未満、より好ましくは、0~10質量%、さらに好ましくは、0~5質量%程度である。

【0077】

本発明の外用組成物において、(A)成分に対するエトキシジグリコール成分の配合量の比率は、(A)成分の総含有量1質量部に対して、0~10質量部が好ましく、0~5質量部がより好ましい。また、場合によって、0.001~10質量部、又は0.01~5質量部とすることもできる。

20

【0078】

本発明の外用組成物は、(A)、(B)、(C)、及び(D)を含有し、エトキシジグリコールの含有量を規定することで、安定性の良い外用組成物となる。

【0079】

[グリコールエーテル]

本発明において、主として安定性向上の観点から、エトキシジグリコール以外のグリコールエーテルも含有しないか、含有しても、エトキシジグリコールと併せて、グリコールエーテルの合計量として、40質量%未満であることが好ましい。ここで、エトキシジグリコール以外のグリコールエーテルは、医薬品、医薬部外品又は化粧品分野において皮膚外用剤の成分として用いられるものであれば特に限定されない。水100gに対して10g以上溶解するものであればよい。重合度2以下のものが例示される。具体的には、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノプロピルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールモノイソブチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールモノブチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、トリエチレングリコールモノブチルエーテル、テトラエチレングリコールモノブチルエーテル、プロピレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、プロピレングリコールモノプロピルエーテル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテル、ジプロピレングリコールモノエチルエーテル、ジプロピレングリコールモノプロピルエーテル等が例示できる。さらには、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノプロピルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールモノイソブチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールモノブチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、トリエチレングリコールモノブチルエーテル、テトラエチレングリコールモノブチルエーテル、プロピレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、プロピレングリコールモノプロピルエーテル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテル、ジプロピレングリコールモノエチルエーテル、ジプロピレングリコールモノプロピルエーテルが、典型的な例である。特に、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノプロピルエーテル、エ

30

40

50



チレングリコールモノブチルエーテル、トリエチレングリコールモノブチルエーテル、テトラエチレングリコールモノブチルエーテル、プロピレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、プロピレングリコールモノプロピルエーテル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテル、ジプロピレングリコールモノエチルエーテル、ジプロピレングリコールモノプロピルエーテルが典型的な例である。

【0080】

これらのグリコールエーテルは、1種又は2種以上の組み合わせで使用することもできる。

【0081】

本発明の外用組成物において、外用組成物の全量に対する、エトキシジグリコールを含めたグリコールエーテルの総含有量は、40質量%未満であることが好ましく、さらに好ましくは、30質量%未満であり、より好ましくは、10質量%以下であり、グリコールエーテルは、外用組成物に含まなくても良い。

10

エトキシジグリコールを含めたグリコールエーテルの総含有量は、好ましくは、0以上40質量%未満、より好ましくは、0以上30質量%未満、さらに好ましくは、0~10質量%程度、最も好ましくは、0~5質量%程度である。

【0082】

本発明の外用組成物において、(A)成分に対するグリコールエーテル成分の配合量の比率は、(A)成分の総含有量1質量部に対して、0~20質量部が好ましく、0~10質量部がより好ましい。また、場合によって、0.001~20質量部、又は0.01~10質量部とすることもできる。

20

【0083】

本発明の外用組成物は、(A)、(B)、(C)、及び(D)を含有し、グリコールエーテル全体の含有量を規定することで、安定性の良い外用組成物とすることもできる。

【0084】

[(E)低級アルコール]

本発明の外用組成物は、使用感の向上、安定性及び経皮吸収の促進の観点から、本発明の効果を妨げない限り、上記(A)、(B)、(C)、及び(D)成分、及び含まれる場合には、エトキシジグリコールなどのグリコールエーテルの他に、(E)低級アルコールを含んでいてもよい。

30

本発明において用いられる低級アルコールとしては、医薬品、医薬部外品又は化粧品分野において皮膚外用剤の成分として用いられるものであれば特に限定されない。本明細書において、「低級アルコール」というときは、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>のアルコールを指す。そのうち、特に、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>のアルコールを好ましく用いることができる。このような例として、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール等が挙げられる。

【0085】

本発明の外用組成物において、外用組成物の全量に対する(E)成分の総含有量は、含まれる場合、好ましくは、0.1質量%以上であり、より好ましくは、0.5質量%以上である。

(E)成分の総含有量は、好ましくは、25質量%以下であり、より好ましくは、20質量%以下である。

40

【0086】

(E)成分の総含有量は、好ましくは0.001~25質量%、より好ましくは0.1~25質量%、さらに好ましくは、0.5~20質量%、である。

【0087】

本発明の外用組成物において、(A)成分に対する(E)成分の配合量の比率は、(A)成分の総含有量1質量部に対して、0.001~8質量部が好ましく、0.005~5質量部がより好ましい。

【0088】

[多価アルコール]

50

本発明の外用組成物は、本発明の効果を妨げない限り、上記（Ａ）、（Ｂ）、（Ｃ）、（Ｄ）成分、及び含まれる場合には一定量未満のエトキシジグリコールの他に、多価アルコールを含んでいてもよい。

【００８９】

本発明において用いられる多価アルコールとしては、医薬品、医薬部外品又は化粧品分野において皮膚外用剤の成分として用いられるものであれば特に限定されない。多価アルコールは、限定はされないが、保湿の為または可溶化剤として加える場合もある。具体的には、グリセリン、ジグリセリン、ジプロピレングリコール、１、３－ブチレングリコール、３－メチル－１，３－ブタンジオールなどがあげられる。好ましいものは、１、３－ブチレングリコール、ジプロピレングリコールである。

10

【００９０】

（Ｂ）成分も含めた多価アルコールの総含有量は、含まれる場合は、好ましくは１０～９０質量％、より好ましくは、２０～８０質量％、さらに好ましくは、２５～８５質量％、特に好ましくは、３０～７０質量％程度である。

【００９１】

[その他の成分]

本発明の外用組成物には、上記（Ａ）、（Ｂ）、（Ｃ）、（Ｄ）、及び、含まれる場合には一定量未満のエトキシジグリコールの他に、さらに、アスコルビン酸が有する各種の作用を増強又は補足する目的で、また他の有用な作用を付加するため、美白成分、抗炎症成分、抗菌成分、細胞賦活化成分、収斂成分、抗酸化成分、ニキビ改善成分、老化防止成分、コラーゲン等の生体成分合成促進成分、血行促進成分、保湿成分、老化防止成分等の各種成分を１種又は２種以上組み合わせることで配合することができる。好ましくは美白成分、抗炎症成分、抗菌成分、細胞賦活化成分、収斂成分、抗酸化成分、老化防止成分又は保湿成分の１種又は２種以上の成分である。これらの成分の組み合わせとして特に好ましいものとしては、美白成分との組み合わせ、美白成分と抗酸化成分との組み合わせ、抗酸化成分との各組み合わせ、老化防止成分との組み合わせ、美白成分と老化防止成分との各組み合わせを挙げることができる。これらの各成分としては、医薬品、医薬部外品、又は化粧品分野において皮膚外用剤の成分として従来から使用され、また将来使用されるのであれば特に制限されず、任意のものを適宜選択し使用することができる。

20

【００９２】

本発明の外用組成物は、上記各成分に加えて、さらに界面活性剤、可溶化成分、油脂類、糖類又は経皮吸収促進成分を配合することもできる。特に界面活性剤、可溶化成分又は油脂類を配合することによって、水性溶媒中におけるアスコルビン酸の安定性、有効性、使用感をより向上させることができる。

30

【００９３】

本発明の外用組成物には、外観安定性や粘度等の品質を損なわず、また本発明の効果を損なわない量的及び質的範囲内で、必要に応じて医薬品、医薬部外品又は化粧品分野において外用剤の成分として一般的に用いられる各種の成分、例えば、アミノ酸、刺激軽減剤、増粘剤、防腐剤、紫外線防御剤、着色剤、分散剤、追加のｐＨ調整剤、香料等を配合することができる。なお、これらの成分は１種単独で、又は２種以上を任意に配合することができる。

40

【００９４】

本発明の外用組成物は、（Ａ）アスコルビン酸、及びアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも１種、（Ｂ）炭素数３個のジオール、（Ｃ）低分子ペタイン、有機酸塩、無機酸塩、塩基性アミノ酸、塩基性アミノ酸の塩、３－Ｏ－エチルアスコルビン酸、及び３－Ｏ－エチルアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも１種、及び（Ｄ）水を含有し、エトキシジグリコールの含有量が３０質量％未満であり、必要に応じて上記各任意成分を配合混合し、さらに必要に応じてその他の溶媒や通常使用される外用剤の基剤等を配合することによって、ペースト状、ムース状、ジェル状、液状、乳液状、クリーム状、シート状（基材担持）、エアゾール状、スプレー状などの各種所望の形

50

態に調製することができる。これらは当業界の通常の方法にて製造することができる。

【0095】

本発明の外用組成物は、アスコルビン酸及び/又はその塩を可溶化した、透明ないし半透明の組成物であることが特に好ましい。ここで、「可溶化」とは、以下のように定義されるものである。すなわち、例えば、紫外可視吸光度測定法により、分光光度計又は光電光度計UV-2450（島津製作所製）を用いて波長700nmの透過率として、透過率が、80～100%、好ましくは85～100%、より好ましくは90～100%の範囲にあるものをさす。ここで水の透過率を100%とする。本発明の可溶化組成物は、透明ないし半透明の外観を呈している。透過率測定方法は、より詳細には、第16改正日本薬局方[B]一般試験法 2.物理的試験法 分光学的測定法 2.24紫外可視吸光度測定法に記載の方法に準ずる。

10

【0096】

[粘度]

本発明の外用組成物は、特に皮膚に適用するために用いられる外用組成物の使用の際に望まれる適度な粘性を備えた組成物として調製することができる。本発明の外用組成物の粘度は、特に限定はされないが、例えば、E型粘度計を用いて25℃で測定した場合の粘度が通常300mPa・s程度以下、好ましくは200mPa・s程度以下、より好ましくは100mPa・s程度以下、最も好ましくは、50mPa・s程度以下である。粘度測定方法は、より詳細には、第16改正日本薬局方[B]一般試験法 2.物理的試験法 その他の物理的試験法 2.53 粘度測定法 2.第2法 回転粘度計法 2.1.3円すい平板形回転粘度計（コーンプレート型粘度計）に記載の方法に準ずる。

20

【0097】

[pH]

本発明の外用組成物は、通常pH1～8の液性を備えていればよいが、アスコルビン酸の安定性、皮膚や粘膜に対する低刺激性、及び皮膚使用感の良さという観点から、好ましくはpH2～7、より好ましくはpH2～6、さらにより好ましくは、pH2～4.5の酸性領域であることが望ましい。

【0098】

[用途]

本発明の外用組成物は、特に、美白剤、抗炎症剤、抗老化剤として有効であり、例えば、にきび予防や治療、抗酸化の作用を有する。さらに、皮膚への適用により、皮膚の透明感が高まり、潤いが保持され、キメが整い、ざらつきを抑える効果が発揮される場合がある。さらには、毛穴を目立たなくさせる、整肌保湿などの効果が発揮される場合がある。他、しみの予防や治療に用いることもできる。

30

【0099】

本発明の外用組成物は、例えば、美容液、化粧水、日焼け止めクリーム、乳液、クリーム、ローション、オイル及びパックなどの基礎化粧品；ファンデーション、口紅、リップクリーム、マスカラ、アイシャドウ、アイライナー、眉墨及び美爪料等のメーキャップ化粧品；洗顔料やクレンジング、ボディ洗浄料などの洗浄料；腋臭防止剤、水虫治療剤、鎮痒剤、創傷治療剤、清拭剤、清浄剤、消炎鎮痛剤、にきび治療剤、痔疾用剤、殺菌消毒剤、美白剤、紫外線防御剤などの、化粧品、外用医薬品又は外用医薬部外品の分野に属する各種の外用組成物とすることができる。皮膚への作用効果から、本発明は皮膚外用剤（外皮用の製剤）等の外皮に適用される製品に使用されることが好ましい。

40

【0100】

[安定化方法]

本発明はまた、(A)アスコルビン酸、及びアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも1種の安定化方法をも包含する。本発明において、アスコルビン酸の安定化方法によれば、(A)アスコルビン酸、及びアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも1種、(B)炭素数3個のジオール、(C)低分子ペタイン、有機酸塩、無機酸塩、塩基性アミノ酸、塩基性アミノ酸の塩、3-O-エチルアスコルビン酸、及び

50

3 - O - エチルアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも1種、及び(D)水を併用し、エトキシジグリコールの含有量を30質量%未満とすることによって、アスコルビン酸又はその塩を含有しながら、安定な製剤とすることができる。特にアスコルビン酸又はその塩を高濃度(例えば、15質量%以上、あるいは20質量%以上など)に含有しながら、安定な製剤とすることができる。すなわち、本発明は、(A)アスコルビン酸、及びアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも1種、(B)炭素数3個のジオール、(C)低分子ペタイン、有機酸塩、無機酸塩、塩基性アミノ酸、塩基性アミノ酸の塩、3 - O - エチルアスコルビン酸、及び3 - O - エチルアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも1種、及び(D)水を併用し、エトキシジグリコールの含有量を30質量%未満とすることによる、(A)アスコルビン酸、及びアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも1種を含有する外用組成物に安定性を付与する方法、に関する。ここで、安定化とは、限定はされないが、例えば高温下、あるいは低温下においても安定性が担保されていることをいう。具体的には、少なくとも外用組成物を4にて1週間保存した場合にもアスコルビン酸又はその塩の析出が抑制されること、あるいは50の保存または40の保存後も着色などの外観変化が抑制されていることなどを指す。

10

#### 【0101】

本発明の方法において、(A)アスコルビン酸、及びアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも1種、(B)炭素数3個のジオール、(C)低分子ペタイン、有機酸塩、無機酸塩、塩基性アミノ酸、塩基性アミノ酸の塩、3 - O - エチルアスコルビン酸、及び3 - O - エチルアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも1種、及び(D)水を併用し、エトキシジグリコールの含有量を30質量%未満とすることやその含有量などについては、前記外用組成物で用いたものと同様である。さらに本方法にて得られた物は、用途などに応じて1日あたり1回から数回に分けて、公知あるいは慣用されている用法・用量にて使用することができる。

20

#### 【0102】

##### [使用感向上]

本発明ではまた、(A)アスコルビン酸、及びアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも1種を含有する外用組成物の使用感を向上させることも可能となる。本発明において、(A)アスコルビン酸、及びアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも1種、(B)炭素数3個のジオール、(C)低分子ペタイン、有機酸塩、無機酸塩、塩基性アミノ酸、塩基性アミノ酸の塩、3 - O - エチルアスコルビン酸、及び3 - O - エチルアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも1種、及び(D)水を併用し、エトキシジグリコールの含有量を30質量%未満とすることによって、アスコルビン酸又はその塩を含有しながら、使用感が良好となり得る。特にアスコルビン酸又はその塩を高濃度(例えば、10質量%以上、あるいは20質量%以上など)に含有しながら、良好な使用感が達成され得る。

30

#### 【0103】

本発明において、良好な使用感とする為に、(A)アスコルビン酸、及びアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも1種、(B)炭素数3個のジオール、(C)低分子ペタイン、有機酸塩、無機酸塩、塩基性アミノ酸、塩基性アミノ酸の塩、3 - O - エチルアスコルビン酸、及び3 - O - エチルアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも1種、及び(D)水を併用し、エトキシジグリコールの含有量を30質量%未満とすることやその含有量などについては、前記外用組成物で用いたものと同様とする。ここで、良好な使用感とは、皮膚に塗布した場合の、浸透感、べたつきの少なさ、刺激感の緩和、又は肌のなめらかさのいずれか少なくとも1つ、あるいはすべてを指す。

40

#### 【実施例】

#### 【0104】

次に、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。なお、表における各成分量の単位は、質量%である。

50

## 【 0 1 0 5 】

表に示す組成の外用組成物を常法に従って調製した。表中特に断りがない限り、数値は、質量%を表わす。

## 【 0 1 0 6 】

## [ アスコルビン酸析出抑制確認試験 1 ]

本発明のいくつかの実施例及び比較例による外用組成物を低温で製剤を保管した場合のアスコルビン酸析出の有無の評価を目視で行った。具体的には各種処方表記載の処方（質量%）に従って、各種成分の混合溶液に、アスコルビン酸を添加し、60℃にて10分間、加温・混合して溶解させて、組成物を調製した。調製した組成物を透明ガラス瓶に充填し、遮光条件4にて静置し、1週間、又は4週間保管して、各試験液を目視観察して結晶析出の有無を判定した。

10

## 【 0 1 0 7 】

## &lt; 評価基準 &gt;

○：析出物が目視で確認できない状態

×：析出物が目視で確認できる状態

## 【 0 1 0 8 】

## [ アスコルビン酸析出抑制確認試験 2 ]

特に高濃度アスコルビン酸の安定性を評価すべく、本発明のいくつかの実施例及び比較例による外用組成物を氷点下以下の過酷条件で製剤を保管した場合のアスコルビン酸析出の有無の評価を目視で行った。具体的には各種処方表記載の処方（質量%）に従って、各種成分の混合溶液に、アスコルビン酸を添加し、60℃にて10分間、加温・混合して溶解させて、組成物を調製した。調製した組成物を透明ガラス瓶に充填し、遮光条件-8にて静置し、1週間保管して、各試験液を目視観察して結晶析出の有無を判定した。

20

## 【 0 1 0 9 】

## &lt; 評価基準 &gt;

○：析出物が目視で確認できない状態

×：析出物が目視で確認できる状態

## 【 0 1 1 0 】

## [ 着色抑制確認試験 ]

本発明のいくつかの実施例及び比較例による外用組成物の40℃～50℃での保管後の着色の抑制の有無の評価を目視及び色差計で行った。具体的には各種処方表記載の処方（質量%）に従って、種成分の混合溶液に、アスコルビン酸を添加し、60℃にて10分間、加温・混合して溶解させて、外用組成物を調製した。調製した外用組成物を透明ガラス瓶に充填し、40℃または50℃の各恒温恒湿機に1週間～4週間静置した。測定期間毎に容器を恒温機から取り出し、25℃で恒温化した後に評価した。各試験液を目視観察及び色差計による測定により着色の有無や程度を判定した。

30

## 【 0 1 1 1 】

## &lt; 評価基準 &gt;

○：着色変化が見られないかわずかで見られる状態

○：着色変化が見られるが著しくない状態

×：着色変化が著しい状態

40

## 【 0 1 1 2 】

色差計による測定は、試験液1mLをガラスセル（CM-A97、厚さ2mm）に入れ、色差を分光測色計CM-5（コニカミノルタ株式会社製）により、b値を測定した。測定値は、精製水をブランクとした時のb\*を用いた。色差の変化は下記の計算式により算出した。

$(\text{色差の変化量}(\text{b値})) = (\text{保温後の試験液の測定値}(\text{加速試験後のb値})) - (\text{保温前の試験液の測定値}(\text{加速試験前のb値}))$

b値は透明感を示す指標として利用されている。そのため、b値が小さいほど、着色が少ない。

50

b \* の比は、同表における特定の外用組成物の色差値を基準 ( 1 ) として、実施例および比較例の値の割合を記載している。

【 0 1 1 3 】

[アスコルビン酸経皮吸収性試験]

本発明のいくつかの実施例及び比較例による外用組成物の経皮吸収性を検証した。経皮吸収性が向上することにより、肌内部までアスコルビン酸が浸透することで、組成物としてより高いアンチエイジング効果が期待される。すなわち、場合によって、角層の奥深くまでアスコルビン酸の効果を及ぼすことが可能となる。

【 0 1 1 4 】

実施例及び比較例で調製した外用組成物についてのアスコルビン酸の経皮吸収性を、角層ストリッピングによる評価によって測定することで確認した。 10

【 0 1 1 5 】

具体的には、まず、健常ヒト上腕及び前腕の皮膚に浸透した成分の角質層におけるアスコルビン酸量をテープストリッピングによって確認した。自由意思による試験参加の同意が得られている健常人を被験者とした。被験者の上腕内側部 1 . 5 c m × 1 . 5 c m に実施例または比較例の外用組成物 7 5 0 μ L を含浸させたコットンを貼付し、5 分間静置した。コットンを取り除いた後、新しいコットンで皮膚表面に残った試料を取り除き、3 0 分間静置した。この時間を試料の浸透時間とした。その後、メンディングテープ ( 住友 3 M 社製 ) を用いて、塗布部位より連続 7 回テープストリップを行い、角質細胞を剥離し、得られたテープのすべての層または 4 層から 7 層を測定用の標本とした。テープストリッピングの回数は、予備試験により、テープストリップごとに角質細胞が必要量剥がれ、かつテープストリップ後に炎症や痛みが発生しないことを確認して設定した。 20

【 0 1 1 6 】

得られた測定用標本は T r i t o n x - 1 0 0 ( M P B i o m e d i c a l s 社製 ) 、メルカプトエタノール ( 和光純薬工業社製 ) 及び精製水の混液 ( 1 : 1 : 1 0 0 0 ) の抽出溶媒 1 m L によって抽出した。0 . 4 5 μ m シリンジフィルター ( G L サイエンス社製 ) によって異物を除去した抽出溶液からアスコルビン酸の浸透量 ( μ g / m L ) を H P L C にて測定した。逆相カラム ( C A P C E L L P A K C 1 8 S G 1 2 0 、資生堂社製 ) を備えた A g i l e n t 社製 H P L C ( 移動相 : アセトニトリル / 0 . 0 2 M リン酸溶液 ( p H 3 . 0 ) ( 1 : 9 ) 、吸光度の検出波長 : 2 7 0 n m ) に付して、該溶液中に含まれる L - アスコルビン酸量を測定することによって行った。結果は被験者 1 名の腕 3 カ所から採取した測定用標本の測定値を平均化した値を浸透量 ( μ g / c m <sup>2</sup> ) として比較した。 30

【 0 1 1 7 】

なお、アスコルビン酸の H P L C による検出は紫外吸光光度計を用いて波長 2 7 0 n m にて逆相カラム ( C A P C E L L P A K C 1 8 S G 1 2 0 、 ( 株 ) 資生堂製 ) を用いて行い、検量線から含有量の計算を行った。

【 0 1 1 8 】

[アスコルビン酸含有外用組成物の使用感試験]

実施例および比較例の外用組成物を、適量 ( 約 2 0 m g ) 腕 ( 前腕内側部 ) に塗布し、健常人の被験者 3 名で、使用感試験を行った。使用感試験は、外用組成物を通常使用する室温におき、被験者にはどの組成物を使用しているかはわからないようにして、それぞれ、浸透感、べたつきの有無、刺激感の有無、肌のなめらかさを評価した。 40

【 0 1 1 9 】

評価結果は、以下の通りのスコアとし、3 人の平均値を取った。

5 点 : とても浸透する、べたつかない、刺激を感じない、なめらか

4 点 : やや浸透する、あまりべたつかない、あまり刺激を感じない、ややなめらか

3 点 : どちらでもない、どちらでもない、どちらでもない、どちらでもない

2点：あまり浸透しない、ややべたつく、刺激をやや感じる、あまりなめらかでない

1点：ほとんど浸透しない、べたつく、刺激を感じる、なめらかでない

【0120】

(実施例1～12及び比較例1～6)

実施例及び比較例の組成物のアスコルビン酸析出抑制確認試験1及び経皮吸収性試験の結果を表1～表2に示す。なお、N数は、被験者の数を示す。

【0121】

実施例1～3の経皮吸収性試験結果の欄に記載の数値は、比較例2の経皮吸収量を1として比較例2との比率によって求めた値である。

比 = (実施例のいずれかの組成物の経皮吸収量 (μg/cm<sup>2</sup>)) / (比較例2の組成物の経皮吸収量 (μg/cm<sup>2</sup>))

さらに、これらの比は、比較例1、3、及び4の経皮吸収の欄に記載の数値は、比較例2の経皮吸収量を1として比較例2との比率によって求めた値である。下記の通り、

比 = (比較例、3、又は4のいずれかの組成物の経皮吸収量 (μg/cm<sup>2</sup>)) / (比較例2の組成物の経皮吸収量 (μg/cm<sup>2</sup>))

【0122】

【表1】

成分名	実施例1	実施例2	実施例3
アスコルビン酸	15	15	15
プロピレングリコール	60	40	60
トリメチルグリシン	1.5	1.5	1.5
精製水	18.5	38.5	23.5
無水エタノール	5	5	-
合計	100	100	100
4°C1Wアスコルビン酸析出	○	○	○
4°C4Wアスコルビン酸析出	○	○	○
経皮吸収性試験 (4～7枚)(比) N=4	4.34	3.37	3.23

【0123】

10

20

30

40

50

【表 2】

成分名	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4
アスコルビン酸	15	15	15	15
プロピレングリコール	60	-	-	-
トリメチルグリシン	-	1.5	1.5	1.5
精製水	20	18.5	18.5	18.5
1,3-ブチレングリコール	-	60	-	-
ジプロピレングリコール	-	-	60	-
無水エタノール	5	5	5	65
合計	100	100	100	100
4°C1Wアスコルビン酸析出	×	×	○	×
4°C4Wアスコルビン酸析出	×	×	×	×
経皮吸収性試験 (4~7 枚) (比) N=4	2.37	1	1.13	1.99

10

## 【0124】

20

実施例の組成物は、低温保存下でもアスコルビン酸析出が抑制されることが確認された。さらに、驚くべきことに、経皮吸収性にも優れていることがわかる。

## 【0125】

アスコルビン酸析出抑制確認試験 1 の結果を表 3 に示す。

## 【0126】

【表 3】

成分名	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8
アスコルビン酸	15	15	15	15	15
プロピレングリコール	40	40	30	-	-
1,3-ブチレングリコール	-	-	-	30	25
トリメチルグリシン	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
精製水	18.5	18.5	18.5	18.5	18.5
1,3-ブチレングリコール	-	20	-	30	-
ジプロピレングリコール	20	-	30	-	35
無水エタノール	5	5	5	5	5
合計	100	100	100	100	100
4°C1Wアスコルビン酸析出	○	○	○	○	○
4°C4Wアスコルビン酸析出	○	○	○	○	○

30

40

## 【0127】

実施例の外用組成物は、比較例の外用組成物と比較して、低温保存下でもアスコルビン酸を安定に配合することが可能であることがわかる。このことから、炭素数 3 個のジオールがアスコルビン酸の低温での析出抑制に寄与していることがわかる。

## 【0128】

次に、実施例及び比較例の外用組成物の 40 における保存後の安定性試験（着色抑制確認試験）結果について、表 4 ~ 5 に示す。

## 【0129】

50



【表 4】

成分名		実施例 1	比較例 3
アスコルビン酸		15	15
プロピレングリコール		60	—
トリメチルグリシン		1.5	1.5
精製水		18.5	18.5
ジプロピレングリコール		—	60
無水エタノール		5	5
合計		100	100
2W40℃	安定性	○	×
	△b*の比	1	2.01

10

【0130】

【表 5】

20

成分名		実施例1	比較例5	比較例6
アスコルビン酸		15	15	15
プロピレングリコール		60	30	—
トリメチルグリシン		1.5	1.5	1.5
精製水		18.5	18.5	18.5
エトキシグリコール		—	30	60
無水エタノール		5	5	5
合計		100	100	100
2W40℃	安定性	○	△	×
	△b*の比	1	1.43	2.05

30

【0131】

実施例の組成物は、高温状態下で保存しても着色抑制効果を有し、長期間にわたって優れた安定性を示した。

【0132】

すなわち、実施例で示される外用組成物は、アスコルビン酸の析出抑制と外用組成物の着色抑制の両方の性状の両立が達成されており、さらに経皮吸収性にも優れていることがわかる。

40

【0133】

さらに、アスコルビン酸の濃度を変えて、表 6 に示す実施例の外用組成物を調製し、経皮吸収性確認試験を行った。実施例 1 と同じ組成の組成物を用いて、同一人により行った試験結果の値を 1 とし、計算した比率を表に示す。

【0134】

50

【表 6】

成分名	基準例	実施例 9	実施例 10	実施例 11	実施例 12
アスコルビン酸	15	3	3	25	25
プロピレングリコール	60	-	35.25	-	17
1,3-プロパンジオール	-	70.5	35.25	34.0%	17
トリメチルグリシン	1.5	1.5	1.5	5	5
PEG400	-	-	-	5	5
エチルアスコルビン酸	-	-	-	1	1
精製水	18.5	20	20	25	25
無水エタノール	5	5	5	5	5
合計	100	100	100	100	100
経皮吸収性(4~7枚) (比) N=1	1	0.42	0.39	5.7	4.8

10

## 【0135】

アスコルビン酸濃度が3%であること以外は、実施例1と近い処方の実施例9及び10において、アスコルビン酸濃度に比例した良好な経皮吸収が見られた。また、アスコルビン酸を25%と高濃度配合させた実施例11と12においても、実施例1のアスコルビン酸濃度に比例した以上の良好な経皮吸収が見られた。これらの結果から、炭素数3個のジオールを配合した実施例の外用組成物が、優れた経皮吸収性を有していることが判明した。

20

## 【0136】

(実施例13~15、比較例7~10)

さらに、エトキシグリコールを配合した外用組成物を調製し、経皮吸収性試験1を行った。その結果を、表に示す。

【表 7】

成分名	実施例 13	比較例 7
アスコルビン酸	10	10
プロピレングリコール	62	12
1,3-プロパンジオール	-	-
ジプロピレングリコール	-	-
トリメチルグリシン	3	3
PEG400	-	-
エトキシグリコール	-	50
精製水	20	20
無水エタノール	5	5
合計	100	100
経皮吸収性(1~7枚) (比) N=1	1.38	1

30

40

50

## 【 0 1 3 7 】

これらの結果から、プロピレングリコールを高濃度配合した外用組成物が、エトキシジグリコールを高濃度配合した外用組成物よりも、優れた経皮吸収性を有していることが判明した。

## 【 0 1 3 8 】

さらに、エトキシジグリコールの量による着色抑制効果の変化を検証する為に、着色抑制確認試験を行った。その結果を表に示す。

## 【 0 1 3 9 】

## 【 表 8 】

成分名	実施例 14	実施例 15	比較例 8	比較例 9	比較例 10	
アスコルビン酸	10	10	10	10	10	
精製水	10	10	10	10	10	
1,3-プロパンジオール	70	60	40	30	10	
トリメチルグリシン	1	1	1	1	1	
無水エタノール	9	9	9	9	9	
エトキシジグリコール	-	10	30	40	60	
合計	100	100	100	100	100	
pH	4.01	4.01	4.04	4.02	3.87	
1W (5 0℃)	安定性	○	○	△	×	×
	Δb*の 比)	1.0	1.12	1.52	1.91	2.67

10

20

## 【 0 1 4 0 】

これらの結果から、エトキシジグリコールを30%未満を配合した外用組成物が、エトキシジグリコールを高濃度配合した外用組成物よりも、優れた着色抑制の効果を示すことが判明した。

## 【 0 1 4 1 】

( 実施例 16 ~ 45、比較例 11 ~ 16 )

同様に、さらに別の実施例及び比較例の外用組成物について、アスコルビン酸析出抑制確認試験1、及び着色抑制確認試験を行った。その結果をそれぞれの表に示す。

30

## 【 0 1 4 2 】

## 【 表 9 】

成分名	実施例 16	実施例 17	実施例 18	実施例 19	実施例 20	実施例 21	比較例 11
アスコルビン酸	15	15	15	15	15	15	15
精製水	17	17	17	17	17	17	17
無水エタノール	8	8	8	8	8	8	8
1,3-プロパンジオール	59	58	58	58	59	59	60
トリメチルグリシン	-	1	1	1	-	-	-
クエン酸ナトリウム	1	1	-	-	-	-	-
3-O-エチルアスコルビン酸	-	-	-	-	-	1	-
コハク酸ナトリウム	-	-	1	-	0.3	-	-
乳酸ナトリウム	-	-	-	1	-	-	-
合計	100	100	100	100	100	100	100
4℃ 1W	○	○	○	○	○	○	×
4℃ 4W	○	○	○	○	○	○	×
Δb の比	1.29	1.18	1.20	1.22	1.00	0.98	-
Δb の比	○	○	○	○	○	○	-
pH	4.1	4.16	4.12	4.09	3.58	3.27	2.54

40

50

## 【 0 1 4 3 】

これらの結果から、実施例の外用組成物は、優れた安定性と着色抑制効果を両立して有していることがわかった。

## 【 0 1 4 4 】

同様に、さらに別の実施例及び比較例の外用組成物について、アスコルビン酸析出抑制確認試験 1 を行った。その結果をそれぞれの表に示す。

## 【 0 1 4 5 】

## 【 表 1 0 】

成分名	実施例 22	実施例 23	実施例 24	実施例 25	実施例 26	比較例 12
アスコルビン酸	15	15	15	15	15	15
精製水	18	18	18	18	18	18
無水エタノール	8	8	8	8	8	8
1, 3-プロパンジオール	58.5	58.5	—	—	—	59
プロピレングリコール	—	—	58.5	58.5	58.7	—
クエン酸ナトリウム	0.5	—	0.5	—	—	—
3-O-エチルアスコルビン酸	—	—	—	—	—	—
L-カルニチン	—	0.5	—	0.5	—	—
コハク酸ナトリウム	—	—	—	—	0.3	—
	100	100	100	100	100	100
4°C 1W	○	○	○	○	○	×
4°C 4W	○	○	○	○	○	×
pH	3.82	3.59	3.76	3.55	3.57	2.5

10

20

## 【 0 1 4 6 】

## 【 表 1 1 】

成分名	実施例 27	実施例 28	実施例 29	実施例 30	比較例 13	比較例 14
アスコルビン酸	15	15	15	15	15	15
精製水	18	18	18	18	18	18
無水エタノール	8	8	8	8	8	8
1, 3-プロパンジオール	58	57.7	57.7	57.7	—	—
1, 3-ブチレングリコール	—	—	—	—	58	—
ジプロピレングリコール	—	—	—	—	—	58
トリメチルグリシン	1	1	1	1	1	1
クエン酸ナトリウム	—	0.3	—	—	—	—
ピロ亜硫酸ナトリウム	—	—	—	0.3	—	—
コハク酸ナトリウム	—	—	0.3	—	—	—
	100	100	100	100	100	100
4°C 1W	○	○	○	○	×	×
4°C 4W	○	○	○	○	×	×
pH	3.27	3.65	3.6	3.27	3.41	3.31

30

40

## 【 0 1 4 7 】

50

【 表 1 2 】

成分名	実施例 31	実施例 32	実施例 33	実施例 34	実施例 35	実施例 36	実施例 37	実施例 38	実施例 39	実施例 40	比較例 15
7スコル <sup>®</sup> 酸	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
精製水	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
無水エタノール	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
1,3-ブチレンジオール	57	57.5	58	57.7	57.7	58.4	57.7	57.7	58.5	58.45	59
3-0-エチルスコルビ <sup>®</sup> ン酸	1	0.5	0.5	1	1	0.5	1	1	0.5	0.5	-
トリメチルシリ <sup>®</sup> ン	1	1	0.5	-	-	-	-	-	-	-	-
クエン酸ナトリウム	-	-	-	0.3	-	-	-	-	-	-	-
L-カルニチン	-	-	-	-	-	-	0.3	-	-	-	-
L-アスパ <sup>®</sup> ニン	-	-	-	-	-	-	-	0.3	-	-	-
ピロ亜硫酸ナトリウム	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.05	-
コハク酸ナトリウム	-	-	-	-	0.3	0.1	-	-	-	-	-
	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
4℃ 1W	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×
4℃ 4W	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×
pH	3.23	3.4	3.22	3.52	3.44	3.33	3.33	3.36	2.65	2.66	2.5

【 0 1 4 8 】

10

20

30

40

50

## 【 表 1 3 】

成分名	実施例 41	実施例 42	実施例 43	実施例 44	実施例 45	比較例 16
アスコルビン酸	15	15	15	15	15	15
精製水	18	18	18	18	18	18
無水エタノール	8	8	8	8	8	8
プロピレングリコール	58	57.7	58.4	57.7	57.7	59
3-O-エチルアスコルビン酸	0.5	1	0.5	1	1	—
トリメチルグリシン	0.5	—	—	—	—	—
クエン酸ナトリウム	—	0.3	—	—	—	—
L-カルニチン	—	—	—	0.3	—	—
L-アルギニン	—	—	—	—	0.3	—
コハク酸ナトリウム	—	—	0.1	—	—	—
	100	100	100	100	100	100
4°C 1W	○	○	○	○	○	×
4°C 4W	○	○	○	○	○	×
pH	3.24	3.42	3.29	3.28	3.25	2.49

10

20

30

40

## 【 0 1 4 9 】

これらの結果から、実施例の外用組成物は、優れた安定性を有していることがわかった。

## 【 0 1 5 0 】

(実施例 46 ~ 61、比較例 17 ~ 46)

次に、実施例 比較例の外用組成物について、アスコルビン酸析出抑制確認試験 1 及び着色抑制確認試験を行った。その結果を表に示す。 b については、実施例 47 を 1 とした。

## 【 0 1 5 1 】

50

【表 14】

成分名	実施例 46	実施例 47	実施例 48	実施例 49	実施例 50	実施例 51	比較例 17	比較例 18
アスコルビン酸	10	10	10	10	10	10	10	10
精製水	15	15	15	15	15	15	15	15
無水エタノール	8	8	8	8	8	8	8	8
1,3-β-D-ソルビトール	66.7	—	66.7	66.7	66.7	66.7	64.5	—
エトキシジグリコール	—	—	—	—	—	—	—	—
プロピレングリコール	—	66.7	—	—	—	—	—	—
ジプロピレングリコール	—	—	—	—	—	—	—	66.7
ニコチンアミド	—	—	—	—	—	—	2.5	—
クエン酸ナトリウム	—	0.3	—	—	—	—	—	—
3-O-エチルアスコルビン酸	0.3	—	—	—	—	—	—	—
d1-ヒドロキシカルボキシル酸ナトリウム	—	—	—	—	0.3	—	—	—
ヒドロ亜硫酸ナトリウム	—	—	—	—	—	0.3	—	—
乳酸ナトリウム	—	—	—	0.3	—	—	—	—
コハク酸ナトリウム	—	—	0.3	—	—	—	—	0.3
4°C 1W	100	100	100	100	100	100	100	100
4°C 4W	○	○	○	○	○	○	×	○
△の比	0.71	1.13	1.00	1.02	0.99	0.58	2.45	3.52
安定性	○	○	○	○	○	○	×	×
pH	3.13	4.21	4.48	4.49	4.37	3.99	4.13	4.45

10

20

30

40

## 【0152】

次に、(B)成分の代わりに、低分子ペタイン以外のアミノ基あるいはアミド基含有化合物である、トラネキサム酸、ニコチン酸アミド、トリエタノールアミン；水酸化レシチン、あるいはリン酸L-アスコルビルマグネシウムなどを用いて、外用組成物を調製し、実施例の外用組成物とその安定性を比較した。安定性試験としては、アスコルビン酸析出抑制確認試験1を行い、その結果を表に示す。

## 【0153】

50

【表 15】

成分名	比較例 19	比較例 20	比較例 21	比較例 22	比較例 23	比較例 24	比較例 25	比較例 26	実施例 52
アスコルビン酸	15	15	15	15	15	15	15	15	15
精製水	18	18	18	18	18	18	18	18	18
無水エタノール	8	8	8	8	8	8	8	8	8
1,3-β-D-ガラクトース	58	56.5	58.5	58.7	58.5	58.5	58	59	58
1,3-β-D-グルコース	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ジブチルセリリン	-	-	-	-	-	-	-	-	-
グリセリン	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NaOH	-	-	-	-	-	-	-	適量	-
トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン	1	-	-	-	-	-	-	-	-
ニコチン酸アミド	-	2.5	-	-	-	-	-	-	-
トリエタノールアミン	-	-	0.5	0.3	-	-	-	-	-
水酸化大豆リン脂質と濃グリセリンの混合物 (リンノール WS-50)	-	-	-	-	0.5	-	-	-	-
水酸化大豆リン脂質と濃グリセリンの混合物 (リンノール SH-50)	-	-	-	-	-	0.5	-	-	-
コハク酸ナトリウム	-	-	-	-	-	-	-	-	-
乳酸ナトリウム	-	-	-	-	-	-	-	-	1
クエン酸ナトリウム	-	-	-	-	-	-	-	-	-
L-カルニチン	-	-	-	-	-	-	-	-	-
リン酸 L-アスコルビルマグネシウム	-	-	-	-	-	-	1	-	-
	100	100	100	100	100	-	100	100	100
4°C 1W	○	×	○	○	○	○	×	○	○
4°C 4W	×	×	×	×	×	×	×	×	○
pH	4.42	3.54	4.26	4.07	3.28	3.07	3.68	3.32	4.17

10

20

30

40

【0154】

次に、(B)成分の代わりに、別の多価アルコール等を用いて、外用組成物を調製し、実施例の外用組成物とその安定性を比較した。その結果を表に示す。

【0155】



【表 16】

成分名	比較例 27	比較例 28	比較例 29	比較例 30	比較例 31	比較例 32	比較例 33	比較例 34	比較例 35	比較例 36	比較例 37
アスコルビン酸	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
精製水	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
無水エタノール	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	66.7
1,3-ブチレンジオール	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1,3-ブチレンジオール	58.7	—	58.5	58.5	58.7	—	58.7	—	—	—	—
ジブチルジグリコール	—	58.7	—	—	—	58.7	—	58.7	—	—	—
ジブチルグリコール	—	—	—	—	—	—	—	—	—	58.7	—
グリセリン	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
NaOH	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
トリスチル酸	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ニコチンアミド	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
トリエタノール	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
水酸化大豆リン脂質と濃グリセリンの混合物	—	—	0.5	—	—	—	—	—	—	—	—
WS-50	—	—	—	0.5	—	—	—	—	—	—	—
水酸化大豆リン脂質と濃グリセリンの混合物	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
SH-50	0.3	0.3	—	—	—	—	—	—	0.3	—	0.3
コハク酸ナトリウム	—	—	—	—	—	—	0.3	0.3	—	—	—
乳酸ナトリウム	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
クエン酸ナトリウム	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
L-カルニチン	—	—	—	—	0.3	0.3	—	—	—	0.3	—
リン酸L-アスコルビルマグネシウム	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4℃ 1W	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
4℃ 4W	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
pH	3.64	3.59	3.34	3.16	3.42	3.39	3.71	3.74	溶けな い	溶けな い	溶けな い

【0156】

10

20

30

40

50

【表 17】

成分名	実施例 53	実施例 54	実施例 55	実施例 56	実施例 57	比較例 38	比較例 39	比較例 40
アスコルビン酸	20	20	20	20	20	20	20	20
精製水	40	40	40	40	40	40	40	40
無水エタノール	3	3	3	3	3	3	3	3
1,3-ブチレンジオール	—	33	33	33	33	37	—	—
プロピレングリコール	32	—	—	—	—	—	—	—
1,3-ブチレンジオール	—	—	—	—	—	—	—	33
ジプロピレングリコール	—	—	—	—	—	—	33	—
トリメチルグリシン	5	—	—	—	—	—	—	—
クエン酸ナトリウム	—	—	—	4	—	—	—	—
3-O-エチルアスコルビン酸	—	4	—	—	—	—	—	—
L-カルニチン	—	—	—	—	4	—	—	—
コハク酸ナトリウム	—	—	4	—	—	—	4	4
4°C 1W	100	100	100	100	100	100	100	100
4°C 4W	○	○	○	○	○	×	○	○
pH	3.31	2.93	4.22	4.25	3.93	2.34	4.26	4.26

10

20

30

40

## 【0157】

その結果、(B)成分を含有しない外用組成物はアスコルビン酸の析出がみられ、安定性に問題があることが判明した。

## 【0158】

次に、高濃度のアスコルビン酸を含有する外用組成物を調製し、実施例の外用組成物とその安定性を比較した。安定性試験としては、アスコルビン酸析出抑制確認試験1及び2を行い、その結果を表に示す。

## 【0159】

50

【表 1 8】

成分名	実施例 58	比較例 41	比較例 42	比較例 43
アスコルビン酸	25	25	25	25
精製水	40	40	40	40
無水エタノール	8	8	8	8
1, 3-プロパノジオール	24.5	27	—	—
1, 3-ブチレングリコール	—	—	24.5	—
ジプロピレングリコール	—	—	—	24.5
3-O-エチルアスコルビン酸	2.5	—	—	—
コハク酸ナトリウム	—	—	2.5	2.5
	100	100	100	100
4°C 1W	○	×	×	×
4°C 4W	○	×	×	×
pH	2.01	2.15	3.61	3.62

10

【0 1 6 0】

【表 1 9】

成分名	実施例 59	実施例 60	実施例 61	比較例 44	比較例 45	比較例 46
アスコルビン酸	25	25	25	25	25	25
精製水	40	40	40	40	40	40
無水エタノール	3	3	3	3	3	3
1, 3-プロパノジオール	27	28	28	32	—	—
1, 3-ブチレングリコール	—	—	—	—	28	—
ジプロピレングリコール	—	—	—	—	—	28
トリメチルグリシン	5	—	—	—	—	—
3-O-エチルアスコルビン酸	—	4	—	—	—	—
コハク酸ナトリウム	—	—	4	—	4	4
	100	100	100	100	100	100
4°C 1W	○	○	○	×	×	×
-8°C 1W	○	○	○	×	×	×
pH	3.32	2.09	3.98	2.16	3.99	3.97

20

30

【0 1 6 1】

高濃度のアスコルビン酸を含有する実施例の外用組成物についても、経時的なアスコルビン酸の析出が抑制され、安定性に優れていることがわかった。

【0 1 6 2】

(実施例 6 2 ~ 7 0、比較例 4 7 ~ 5 4)

実施例及び比較例の外用組成物の経皮吸収性試験の結果を以下の表に示す。

【0 1 6 3】

実施例の外用組成物の経皮吸収性試験結果の欄に記載の数値は、比較例の経皮吸収量を 1 として比較例 4 7 との比率によって求めた値である。

比 = (実施例のいずれかの組成物の経皮吸収量 (  $\mu\text{g} / \text{cm}^2$  ) ) / (比較例 4 7 の組成物の経皮吸収量 (  $\mu\text{g} / \text{cm}^2$  ) )

さらに、これらの比は、比較例の経皮吸収の欄に記載の数値は、比較例 4 7 の経皮吸収量を 1 として各比較例との比率によって求めた値である。下記の通り、

比 = (比較例のいずれかの組成物の経皮吸収量 (  $\mu\text{g} / \text{cm}^2$  ) ) / (比較例 4 7 の組成物

40

50

の経皮吸収量 (  $\mu\text{g} / \text{cm}^2$  )

【 0 1 6 4 】

【 表 2 0 】

成分名	実施例 62	実施例 63	比較例 47	比較例 48
アスコルビン酸	10	10	10	10
精製水	15	15	15	15
無水エタノール	8	8	8	8
1,3-プロパンジオール	66.7	66.7	-	-
エトキシグリコール	-	-	-	66.7
1,3-ブチレングリコール	-	-	66.7	-
3-O-エチルアスコルビン酸	0.3	-	-	-
コハク酸ナトリウム		0.3	0.3	0.3
合計	100	100	100	100
pH	3.13	4.48	4.45	4.05
経皮吸収性試験 (1-7 枚) (比)	12.06	9.07	1.00	2.48

10

【 0 1 6 5 】

20

【 表 2 1 】

成分名	実施例 64	実施例 65	比較例 49	比較例 50
アスコルビン酸	20	20	20	20
精製水	40	40	40	40
無水エタノール	3	3	3	3
1,3-プロパンジオール	33	33	-	
1,3-ブチレングリコール	-	-	-	33
ジプロピレングリコール	-	-	33	-
3-O-エチルアスコルビン酸	4	-	-	-
コハク酸ナトリウム	-	4	4	4
合計	100	100	100	100
pH	2.93	4.22	4.26	4.26
経皮吸収性試験 (1-7 枚) (比)	11.92	5.77	0.97	1.00

30

【 0 1 6 6 】

これらの結果から、実施例の外用組成物については、比較例の外用組成物と比べて、経皮吸収性に優れていることがわかった。

40

【 0 1 6 7 】

次に、実施例及び比較例の外用組成物について、浸透感、べたつきの有無、刺激感の有無、肌のなめらかさについて、評価した結果を表に示す。

【 0 1 6 8 】

50

【表 2 2】

成分名	実施例 66	実施例 67	比較例 51	比較例 52
アスコルビン酸	25	25	25	25
精製水	40	40	40	40
無水エタノール	3	3	3	3
1,3-ブトキシプロパノール	27	28	—	—
1,3-ブチレングリコール	—	—	28	—
ジブチレングリコール	—	—	—	28
トリメチルグリシン	5	—	—	—
3-O-エチルアスコルビン酸	—	4	4	4
コハク酸ナトリウム	—	—	—	—
	100	100	100	100
浸透感	4	4.33	2.33	2.67
べたつきのなさ	4	4	2.33	1.33
刺激感のなさ	5	5	5	5
肌のなめらかさ	3.33	4	3	2.33
総合評価	◎	◎	△	×
pH	3.32	2.09	2.14	2.19

10

20

【0169】

【表 2 3】

成分名	実施例 68	実施例 69	実施例 70	比較例 53	比較例 54
アスコルビン酸	10	10	10	10	10
精製水	15	15	15	15	15
無水エタノール	8	8	8	8	8
1,3-ブトキシプロパノール	66.7	—	66.7	—	—
ブチレングリコール	—	66.7	—	—	—
1,3-ブチレングリコール	—	—	—	66.7	—
ジブチレングリコール	—	—	—	—	66.7
クエン酸ナトリウム	—	0.3	—	—	—
3-O-エチルアスコルビン酸	0.3	—	—	0.3	0.3
コハク酸ナトリウム	—	—	0.3	—	—
	100	100	100	100	100
浸透感	4.33	4.33	4.67	2.67	2.00
べたつきのなさ	4.33	4	5	2.67	1.67
刺激感のなさ	5	5	5	5	4.67
肌のなめらかさ	4.67	4.33	4.67	3.33	3.33
総合評価	◎	◎	◎	△	×
pH	3.13	4.21	4.48	3.2	3.16

30

40

【0170】

実施例の外用組成物は、使用感に優れていることが示された。

【処方例】

下記表に処方例を示す。処方例は、いずれも、化粧水、美容液等に好適に使用できる。処方例中の含有量はいずれも質量%である。

【0171】

50

【表 2 4】

成分名	処方例1 配合量(%)	処方例2 配合量(%)	処方例3 配合量(%)	処方例4 配合量(%)	処方例5 配合量(%)	処方例6 配合量(%)	処方例7 配合量(%)	処方例8 配合量(%)	処方例9 配合量(%)	処方例10 配合量(%)	処方例11 配合量(%)	処方例12 配合量(%)	処方例13 配合量(%)	処方例14 配合量(%)	処方例15 配合量(%)
アスコルビン酸	30	30	30	25	25	25	25	25	20	20	20	20	20	20	20
1,3-ブタンジオール	30.35	8.88	11.83	10.84	22.18	19.08	13.14	25.33	25.33	23.08	25.14	16.93	28.08	32.94	
ホリキエンテリン(20)															
ホリキエンテリン(40)															
1,3-ブタンジオール	0.5						5				2				
ジプロピレングリコール					1				1						
濃グリセリン									0.5		5			2	
無水エタール	2	2				3	3	15	3	3	5	10		5	
トリエチルグリシン	4.5		1										3		
1-カルニチン								0.5	0.3			0.2		3	
3-O-エチルアスコルビン酸															
クエン酸ナトリウム						2									0.5
コハク酸ナトリウム							2								
乳酸ナトリウム					0.15										
dl-セロトニンカルボキシ酸ナトリウム								2							
dl-セロトニンカルボキシ酸ナトリウム															
精製水	32	28	25	22	20	20	20	20	18	20	20	30	25	15	18
ホリキエンテリン(20)硬化ヒドロキシ油40						0.2									
ホリキエンテリン(20)ホリキシアロピレン(4)セチルエーテル			0.2	0.2	0.4				0.2	0.2	0.4	0.2	0.2	0.4	0.2
ホリキエンテリンホリキシアロピレン	0.2	0.2					0.2	0.5							
チンナトキシエチルエーテル															
ホホバ油					0.1					0.05			0.05		
d-δ-トコフェール	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
酢酸dl-α-トコフェール															
クレソール															
クレソール															
レモンエキス	0.1	8.88	0.5	0.5	0.1	0.1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
キウイエキス	0.1		0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
アーティチョークエキス	0.1		0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
香料		0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
グリチルチン酸シカラム	0.05		0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
加水分解ヒアルロン酸		0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
ヒアルロン酸Na		0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	98.5

10

20

30

40

50

【表 25】

成分名	処方例16 配合量(%)	処方例17 配合量(%)	処方例18 配合量(%)	処方例19 配合量(%)	処方例20 配合量(%)	処方例21 配合量(%)	処方例22 配合量(%)	処方例23 配合量(%)	処方例24 配合量(%)	処方例25 配合量(%)	処方例26 配合量(%)	処方例27 配合量(%)	処方例28 配合量(%)	処方例29 配合量(%)	処方例30 配合量(%)
アスコルビン酸	20	20	15	15	15	15	15	10	10	10	10	5	3	3	3
フトレツクグリコール	37.57	31.94	25.43	29.03	47.03	13.83	1.63	14.63	55.22	42.68	25.62	38.63	34.33	18.03	18.72
1,3-ブチレンジオール	20	20	30	35	20	25	10	50	25	25	15	15	30	40	40
ポリエチレングリコール400		3				10	30	5	5		15	10	5		
1,3-ブチレンジオール						10	15				8	10	11	10	10
ジプロピレングリコール			3								4		5	5	5
濃グリセリン				2							0.5			2.5	2.5
無水エタノール	2	1	5	5		5	5	10	15	8	8	10	10	10	10
トリメチルグリシン						1	0.5			0.5					
L-カルニチン							0.5								
3-O-エチルアスコルビン酸	0.01	2				1	0.5			0.5	0.01				
クエン酸ナトリウム															
コハク酸ナトリウム															
乳酸ナトリウム	0.5		0.3						0.01			0.01		0.2	
dl-ピロリン酸カルシウム				0.3											
dl-ピロリン酸ナトリウム					0.8			0.1							
精製水	18	20	20	18	15	18	15	10	8	12	12	5		10	10
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40			0.2	0.2									0.2	0.2	0.2
ポリオキシエチレン(20)ポリオキソプロピル(4)セチルエーテル	0.2	0.4		0.2	0.3					0.2	0.2	0.4			0.2
ポリオキシエチレンポリオキソプロピル(4)セチルエーテル						0.2	0.2	0.2	0.2				0.2	0.2	
植物油	0.05				0.2										
g-δ-トコフェロール	0.1	0.1	0.1	0.1		0.1	0.1			0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
酢酸dl-α-トコフェロール	0.1				0.1	0.1						0.1			
ケレブフルツエキス	0.5	0.5	0.1	0.5	0.5	0.1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.1	0.5	0.1	0.1
レモンエキス	0.5	0.5	0.1	0.5	0.5	0.1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.1	0.5	0.1	0.01
キウイエキス	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
アーティチョークエキス	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
香料	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
グリセリン脂肪酸エステル	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
加水分解ヒアルロン酸	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
ヒアルロン酸Na	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

10

20

30

40

50

## 【手続補正書】

【提出日】令和5年7月6日(2023.7.6)

## 【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】

(A) アスコルビン酸、及びアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも1種； 10

(B) 炭素数3個のジオール；

(C) 3-O-エチルアスコルビン酸、及び3-O-エチルアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも1種；及び

(D) 水

を含有し、エトキシグリコールの含有量が30質量%未満である外用組成物。

【請求項2】

(B) 成分が外用組成物の25質量%以上である、請求項1記載の外用組成物。

【請求項3】

(D) 成分が、(A)成分の総含有量1質量部に対して、0.01~20質量部である、請求項1又は2に記載の外用組成物。 20

【請求項4】

前記(B)が、1、3-プロパンジオールまたはプロピレングリコールである、請求項1~3のいずれか1項記載の外用組成物。

【請求項5】

前記アスコルビン酸又はその塩の濃度が、3~40質量%である、請求項1~4のいずれか1項記載の外用組成物。

【請求項6】

さらに、(E)低級アルコールを含む、請求項1~5のいずれか1項記載の外用組成物。 30

【請求項7】

エトキシグリコールの含有量が、外用組成物の10質量%以下である、請求項1~6のいずれか1項記載の外用組成物。

【請求項8】

エトキシグリコールを実質的に含まない請求項1~7のいずれか1項記載の外用組成物。

【請求項9】

前記外用組成物が、波長700nmの透過率が85~100%である可溶化系外用組成物である、請求項1~8のいずれか1項記載の外用組成物。

【請求項10】 40

前記外用組成物が、アスコルビン酸の経皮吸収促進用である請求項1~9のいずれか1項記載の外用組成物。

【請求項11】

(A) アスコルビン酸、及びアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも1種、(B) 炭素数3個のジオール、(C) 3-O-エチルアスコルビン酸、及び3-O-エチルアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも1種、及び(D) 水を併用し、エトキシグリコールを30質量%未満とすることによる、(A) アスコルビン酸、及びアスコルビン酸の塩からなる群より選択される少なくとも1種を含有する外用組成物に安定性を付与する方法。 50



---

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	8/365(2006.01)	A 6 1 K	8/365	
A 6 1 K	8/362(2006.01)	A 6 1 K	8/362	
A 6 1 K	8/49 (2006.01)	A 6 1 K	8/49	
A 6 1 K	8/19 (2006.01)	A 6 1 K	8/19	
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/10	
A 6 1 K	47/18 (2017.01)	A 6 1 K	47/18	
A 6 1 K	47/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/02	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 7
A 6 1 P	17/10 (2006.01)	A 6 1 P	17/10	
A 6 1 P	17/18 (2006.01)	A 6 1 P	17/18	
A 6 1 P	17/16 (2006.01)	A 6 1 P	17/16	
A 6 1 Q	19/02 (2006.01)	A 6 1 Q	19/02	
A 6 1 Q	19/08 (2006.01)	A 6 1 Q	19/08	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 K	47/22 (2006.01)	A 6 1 K	47/22	