明　細　書

発明の名称 ： 乳剤性外用組成物

技術分野

[0001]　本発明は、尋常性ざ瘡の治療に有用な局所用医薬組成物に関する。より具体的には、本発明は、過酸化ベンゾイルを含む皮膚用の乳剤性外用組成物に関する。

背景技術

[0002]　尋常性ざ瘡は、一般に「にきび」といわれる、顔面に好発する皮膚疾患であり、外用剤の塗布によるセルフケアが一般に行われている。過酸化ベンゾイルは多くの国で尋常性ざ瘡の治療に使用され、例えば特許文献１や特許文献２に、過酸化ベンゾイルを有効成分として含む皮膚用組成物が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：特開平９－８７１４０号公報

特許文献2：特開２０１３－２４１４６９号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004]　過酸化ベンゾイルを含む皮膚用組成物による副作用として、塗布部位における皮膚の乾燥が報告されているため、このような副作用の少ない医薬組成物が望まれている。塗布部位の乾燥を防ぐ方法の一つとして、組成物に油分を添加して保湿能を高めることが考えられるが、過酸化ベンゾイルを含む組成物に油分を添加すると、過酸化ベンゾイルの安定性が低下する傾向が観察された。

　よって、本発明は、過酸化ベンゾイルを含有する皮膚用組成物であって、過酸化ベンゾイルによる皮膚乾燥の副作用が少なく、且つ過酸化ベンゾイルを組成物中で安定に保つことができる組成物を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0005] 本発明者は、前記課題を解決するために検討を重ねた結果、過酸化ベンゾイルを含む組成物の基剤として、特定の量の液状油及び固形油、水性溶媒、及び界面活性剤を含む乳剤性基剤を使用することによって、保湿性及び過酸化ベンゾイルの安定性の両方に優れた皮膚用組成物を提供することに成功した。

[0006] すなわち、本発明は、以下の乳剤性外用組成物に関する。

［１］(Ａ)過酸化ベンゾイル、

(Ｂ)０．３～１２．５重量％の、α値が０°～８°である少なくとも１種の液状油、

(Ｃ)０．３～２．５重量％の少なくとも１種の固形油、

(Ｄ)少なくとも１種の水性溶媒、及び

(Ｅ)少なくとも１種の界面活性剤

を含有する、皮膚用の乳剤性外用組成物。

［２］有効成分として過酸化ベンゾイルのみを含む、［１］に記載の乳剤性外用組成物。

［３］液状油(Ｂ)が、スクワラン、流動パラフィン、軽質流動パラフィン、ミリスチン酸オクチルドデシル、オレイン酸デシル、及び２-エチルヘキサン酸セチルからなる群より選択される、［１］又は［２］に記載の乳剤性外用組成物。

［４］固形油(Ｃ)が、炭素数１６以上の脂肪族アルコール、ステアリン酸、パラフィン、及びサラシミツロウからなる群より選択される、［１］～［３］のいずれか１つに記載の乳剤性外用組成物。

［５］液状油(Ｂ)の含有率が、０．５～１０重量％であり、

固形油(Ｃ)の含有率が、０．３～１．４重量％である、

［１］～［４］のいずれか１つに記載の乳剤性外用組成物。

［６］水性溶媒(Ｄ)が、(ｄ１)５～３０重量％の多価アルコール、及び(ｄ２)５０重量％以上の水からなる、［１］～［５］のいずれか１つに記載の乳剤

性外用組成物。

［７］液状油(Ｂ)として、０．３～１２．５重量％のスクワラン、

固形油(Ｃ)として、０．３～２．５重量％の、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール、及びセチルアルコールからなる群より選択される脂肪族アルコール、

水性溶媒(Ｄ)として、(ｄ１)５～３０重量％の多価アルコール、及び(ｄ２)５０重量％以上の水

を含む、［１］に記載の乳剤性外用組成物。

［８］液状油(Ｂ)として、１．５～５重量％のスクワラン、

固形油(Ｃ)として、０．３～０．９重量％の、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール、及びセチルアルコールからなる群より選択される脂肪族アルコール、

水性溶媒(Ｄ)として、(ｄ１)１０～２５重量％の多価アルコール、及び(ｄ２)６５重量％以上の水

を含み、成分［Ａ］～［Ｅ］以外の成分の総含有率が５重量％以下である、［１］に記載の乳剤性外用組成物。

［９］有効成分として過酸化ベンゾイルのみを含む、［７］又は［８］に記載の乳剤性外用組成物。

発明の効果

[0007] 本発明に係る乳剤性外用組成物は、保湿性に優れるため、塗布部位の皮膚が乾燥しにくく、且つ、有効成分である過酸化ベンゾイルの安定性に優れている。

図面の簡単な説明

[0008] [図1]図１は、水分蒸散抑制評価試験を説明するための図である。

発明を実施するための形態

[0009] 本発明の乳剤性外用組成物は、過酸化ベンゾイル(Ａ)を有効成分として含有する。過酸化ベンゾイルは、水酸化ナトリウム溶液に過酸化水素水を添加して過酸化ナトリウム溶液を得て、これに塩化ベンゾイルを添加して調製す

ることができる。又、市場から入手することも可能である。過酸化ベンゾイルの含有率は、１～５重量％が好ましく、１．５～４重量％がより好ましく、２～３重量％が特に好ましく、２．５重量％がさらに好ましい。

[0010] なお、本明細書において、重量％又は含有率とは、乳剤性外用組成物の全重量を１００％とした場合の、各成分の重量の比率を意味する。

[0011] 過酸化ベンゾイル(Ａ)は、金属酸化物層で被覆されていないことが好ましい。また、本発明の乳剤性外用組成物は、有効成分(ざ瘡を治療するための成分)として過酸化ベンゾイルのみを含むことが望ましい。例えば、ざ瘡用治療剤として、アダパレンなどのナフトエ酸化合物と、過酸化ベンゾイルを有効成分として含む合剤が知られているが、本発明の乳剤性外用組成物は、アダパレンなどのナフトエ酸化合物を含まないことが好ましい。

[0012] 本発明の乳剤性外用組成物は、α値が０°～８°の液状油(Ｂ)を０．３～１２．５重量％含む。本明細書において、液状油とは常温(２５℃)で液状の油性成分を指す。また、α値とは、有機概念図によるα値を意味する。前記有機概念図とは、藤田穆により提案されたものであり、その詳細は、”Pharmaceutical Bulletin”, 1954, vol. 2, 2, pp. 163-173；「化学の領域」, 1957, vol.11, 10, pp.719-725；「フレグランスジャーナル」, 1981, vol.50, pp.79-82などで説明されている。即ち、全ての有機化合物の根源をメタン(CH_4)とし、他の化合物は全てメタンの誘導体とみなして、その炭素数、置換基、変態部、環などにそれぞれ一定の数値を設定し、そのスコアを加算して有機性値及び無機性値を求める。この値を、有機性値をＸ軸、無機性値をＹ軸にとった図上にプロットした際の傾き、その角度がα値である。

[0013] α値が８°を超える液状油を用いると、乳剤性外用組成物における過酸化ベンゾイルの安定性が悪くなる傾向がある。α値が７°以下の液状油を使用することがより好ましい。

[0014] 液状油(Ｂ)の好ましい例として、液状炭化水素、及び低極性脂肪酸エステル油が挙げられる。前記液状炭化水素の例として、スクワラン(０°)、流動パラフィン(０°)、軽質流動パラフィン(０°)、軽質イソパラフィン(０°)

、流動イソパラフィン(０°)、スクワレン(１°)、α－オレフィンオリゴマー(０°)、及びポリブテン(０°)等が挙げられる。前記低極性脂肪酸エステル油の例として、ミリスチン酸オクチルドデシル(５°)、オレイン酸オレイル(５°)、オレイン酸デシル(６°)、２-エチルヘキサン酸セチル(７°)等が挙げられる。各物質名に続く括弧内の数値はα値を表す。上記液状油はいずれも、単独又は組み合わせて使用することができる。

より好ましい液状油は、スクワラン、流動パラフィン及び軽質流動パラフィン等のα値が０°の液状炭化水素油であり、スクワランが特に好ましい。

[0015] 液状油(Ｂ)の含有率は、０．５～１０重量％が好ましく、１～８重量％がより好ましく、１．５～５重量％が特に好ましく、２～４重量％がさらに好ましい。液状油が少なすぎると保湿能が低下し、他方、液状油が多すぎると過酸化ベンゾイルの安定性が低下する。

[0016] 本発明の乳剤性外用組成物は、固形油(Ｃ)を０．３～２．５重量％含む。本明細書において、固形油とは常温(２５℃)で半固形又は固形の油性成分を指す。

[0017] 固形油(Ｃ)の好ましい例として、炭素数１６以上の脂肪族アルコール、炭素数１８以上の脂肪酸、炭化水素、及びロウ類等が挙げられる。前記炭素数１６以上の脂肪族アルコールの例として、末端炭素にのみ１つの水酸基を有する炭素数１６～２２(より好ましくは炭素数１６～２０、特に好ましくは炭素数１６～１８)の飽和脂肪族アルコール(特に直鎖状のもの)が挙げられ、特に好ましい例として、ステアリルアルコール(炭素数１８)、セタノール(セチルアルコールとも称する：炭素数１６)、及びセトステアリルアルコール(ステアリルアルコールとセタノールのほぼ等量混合物)が挙げられる。上記固形油はいずれも、単独又は組み合わせて使用することができる。前記炭素数１８以上の脂肪酸の例として、ステアリン酸(炭素数１８)、及びベヘン酸(炭素数２２)等が挙げられる。前記炭化水素の例として、パラフィン、及びマイクロクリスタリンワックス等が挙げられる。前記ロウ類の例として、サラシミツロウ、及びラノリン等が挙げられる。

[0018] 固形油(Ｃ)の含有率は、０．３～２重量％がより好ましく、０．３～１．４重量％が特に好ましく、０．３～０．９重量％がさらに好ましい。固形油(Ｃ)の量が増えるにつれ、乳剤性外用組成物の保湿性は高まるが、他方、過酸化ベンゾイルの安定性が低くなる。

[0019] 液状油(Ｂ)及び固形油(Ｃ)のみを多量に使用して、所望の保湿性を達成することは可能であるが、その場合、過酸化ベンゾイルが不安定となるため、所望の安定性を達成することができない。従って、本発明の乳剤性外用組成物は、特定量の液状油と特定量の固形油を組み合わせて含むことを特徴とする。液状油と固形油は、合計量が少なくとも０．６重量％であることが好ましく、１．０重量％以上がより好ましく、１．５重量％以上が特に好ましく、２．４重量％以上がさらに好ましい。また、液状油と固形油は、合計量が１２重量％以下であることが好ましく、１０重量％以下がより好ましく、８重量％以下が特に好ましく、６重量％以下がさらに好ましい。

[0020] 本発明の乳剤性外用組成物は、水性溶媒(Ｄ)を含む。水性溶媒の好ましい例としては、水(好ましくは精製水)、及び多価アルコールが挙げられる。多価アルコールの例として、炭素数３～６の多価アルコールが挙げられる。グリセリン、プロピレングリコール、及び１，３－ブチレングリコールから選択される多価アルコールがより好ましく、グリセリン及び１，３－ブチレングリコールが特に好ましい。上記水性溶媒はいずれも、単独又は組み合わせて使用することができる。

[0021] 水性溶媒(Ｄ)の含有率は、６０重量％以上が好ましく、７０重量％以上がより好ましく、８０重量％以上が特に好ましく、８５重量％以上がさらに好ましい。水性溶媒(Ｄ)の上限は、９７重量％以下が好ましく、９５重量％以下がより好ましい。

[0022] また、乳剤性外用組成物は、水性溶媒(Ｄ)として、(ｄ１)多価アルコール、及び(ｄ２)水(好ましくは精製水)を含むことが好ましく、５～３０重量％の多価アルコール、及び５０重量％以上の水を含むことがより好ましく、１０～２５重量％の多価アルコール、及び６５重量％以上の水を含むことが特

に好ましく、１０～２０重量％の多価アルコール、及び７０重量％以上の水を含むことがさらに好ましい。水(ｄ２)の上限は、９５重量％以下が好ましく、９０重量％以下がより好ましく、８５重量％以下が特に好ましく、８０重量％以下がさらに好ましい。上記(ｄ１)と(ｄ２)の重量％は、水性溶媒(Ｄ)の全量ではなく、乳剤性外用組成物の全量を１００重量％とした場合の重量％を意味する。

[0023] なお、水性溶媒(Ｄ)として、低級一価アルコール(エタノール及びイソプロパノール等の炭素数１～３の一価アルコール)を使用してもよいが、低級一価アルコールは皮膚への刺激性を有するため、本発明の乳剤性外用組成物は、低級一価アルコールを実質的に含まないことが好ましい。本明細書において、ある物質を「実質的に含まない」とは、乳剤性外用組成物の調製時に、その物質を意図的に添加していないことを意味し、そのため、乳剤性外用組成物中のその物質の含有率は、通常は１重量％未満、より好ましくは０．５重量％未満、特に好ましくは０重量％である。

[0024] 本発明の乳剤性外用組成物は、界面活性剤(Ｅ)を含む。界面活性剤(乳化剤)としては、非イオン性界面活性剤、陽イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤、及び両性界面活性剤が挙げられる。

[0025] 非イオン性界面活性剤の例としては、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、モノステアリン酸エチレングリコール、モノラウリン酸ポリエチレングリコール、モノステアリン酸エチレングリコール、及びモノオレイン酸ポリエチレングリコール等のポリエチレングリコール脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンベヘニルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ポリオキシエチレンオクチルドデシルエーテル、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、及びポリオキシエチレンラウリルエーテル等のポリオキシエチレンアルキルエーテル；ポリオキシエチレンアルキルフェノールエーテル；ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油；モノステアリン酸グリセリル、親油型モノステアリン酸グリセリル、自己乳化型モノステアリン酸グリセリル、ミリスチン酸グリセリル、モノイソステ

アリン酸グリセリル、及び親油型モノオレイン酸グリセリル等のグリセリン脂肪酸エステル；モノステアリン酸ポリグリセリル、モノオレイン酸ポリグリセリル、モノラウリン酸ポリグリセリル、モノミリスチン酸ポリグリセリル、及びペンタステアリン酸デカグリセリル等のポリグリセリン脂肪酸エステル；モノパルミチン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、ヤシ油脂肪酸ソルビタン、トリステアリン酸ソルビタン、及びトリオレイン酸ソルビタン等のソルビタン脂肪酸エステル；ポリソルベート６０、ポリソルベート６５、ポリソルベート８０、及びポリソルベート８５等のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンセチルエーテル(20E.O.)(4P.O.)、及びポリオキシエチレンポリオキシプロピレンセチルエーテル(20E.O.)(8P.O.)等のポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル；ポリオキシエチレンソルビットミツロウ等のポリオキシエチレンミツロウ誘導体等が挙げられる。

[0026] 陽イオン性界面活性剤の例としては、セチルトリメチルアンモニウムクロリド、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムクロリド、及びジオクタデシルジメチルアンモニウムクロリド等が挙げられる。

[0027] 陰イオン性界面活性剤の例としては、アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム、ヤシアルコールエトキシ硫酸ナトリウム、α－オレフィンスルホン酸ナトリウム、乳化セトステアリルアルコール等が挙げられる。

[0028] 両性界面活性剤の例としては、Ｎ－アルキル－Ｎ，Ｎ－ジメチルアンモニウムベタイン、イミダゾリン型両性界面活性剤等が挙げられる。

[0029] 上記界面活性剤(Ｅ)はいずれも、単独又は組み合わせて使用することができる。好ましい界面活性剤は、非イオン性界面活性剤であり、ポリエチレングリコール脂肪酸エステルがより好ましい。なお、本発明の乳剤性外用組成物は、上述の通り、ポリオキシエチレンアルキルエーテル(非イオン性界面活

性剤)を含んでもよいが、ポリオキシエチレンアラキルエーテル(ポリオキシエチレンと、炭素数２０の脂肪族アルコールであるアラキジルアルコールとからなるエーテル)は実質的に含まないことが好ましい。

[0030] 界面活性剤(Ｅ)の含有率は、０．０５～２重量％が好ましく、０．１～１重量％がより好ましく、０．２～０．５重量％が特に好ましい。

[0031] 本発明の乳剤性外用組成物は、上記(Ａ)～(Ｅ)以外の成分を１つ又は複数含んでもよいが、それらの成分の総量は５重量％以下が好ましく、３重量％以下がより好ましく、２重量％以下が特に好ましい。特に、本発明の乳剤性外用組成物は、ポリウレタンポリマー型の化合物又はその誘導体、アダパレン等のナフトエ酸誘導体、ポリオキシエチレンアラキルエーテル、非刺激性安息香酸エステル(C_{12}～C_{15}アルキルベンゾエートなど)、及び皮膜形成剤(ポリビニルピロリドンなど)からなる群より選択される物質を実質的に含まないことが好ましい。

[0032] 本発明の乳剤性外用組成物のｐＨ値は、３～７であることが好ましい。ｐＨが３未満であると、皮膚への刺激性があり、７を超えると過酸化ベンゾイルの安定性が悪くなる。より好ましいｐＨ値は４～６であり、特に好ましいｐＨ値は４～５である。ｐＨ調節剤としては、例えば、ジイソプロパノールアミン、トリイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、リン酸、酒石酸、ｄｌ－リンゴ酸、及び氷酢酸等が挙げられる。上記ｐＨ調節剤はいずれも、単独又は組み合わせて使用することができる。

[0033] 本発明の乳剤性外用組成物は、増粘剤を含んでもよい。増粘剤の例としては、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロース等が挙げられ、カルボキシビニルポリマーが特に好ましい。増粘剤の含有率は、０．２～１．５重量％が好ましく、０．３～１．０重量％がより好ましく、０．４～０．８重量％が特に好ましい。

[0034] 本発明の乳剤性外用組成物は、皮膚用外用剤に一般的に使用される他の添加剤を含むことができる。このような添加剤の例として、抗酸化剤(アスコル

ビン酸、ジブチルヒドロキシトルエン、α-トコフェロール、酢酸トコフェノール等)、安定化剤(エデト酸ナトリウム水和物、１-メントール等)、保存剤(パラオキシ安息香酸エステル、フェノキシエタノール等)、着色剤(酸化チタン等)などが挙げられる。

[0035] 本発明の乳剤性外用組成物の剤形としては、例えば、乳剤性ローション剤、油中水型(W/O型)クリーム剤、水中油型(O/W型)クリーム剤、外用エアゾール剤、ポンプスプレー剤が挙げられる。特に、乳剤性ローション剤(エマルジョンタイプの液状組成物)が好ましい。乳剤性ローション剤とは、油性成分(水と混ざらない成分)と水性成分(水及び水と混ざる成分)とを、界面活性剤によって乳化させてなる水中油型(O/W型)の液状組成物である。乳剤性ローション剤は油分を含むため、油性成分を含まない水性ゲル剤と比べて保湿性が高い。一方、液状で粘性が低いためさっぱりとした感触を有し、塗布部位にべたつき・てかり等が生じにくいため、尋常性ざ瘡の好発部位である顔面への塗布に適している。

[0036] 本発明の乳剤性外用組成物の好ましい一例として、

(Ａ)過酸化ベンゾイル、

(Ｂ)０．３～１２．５重量%(好ましくは０．５～１０重量%、より好ましくは１～８重量%、特に好ましくは１．５～５重量%、さらに好ましくは２～４重量%)の、スクワラン、流動パラフィン、軽質流動パラフィン、ミリスチン酸オクチルドデシル、オレイン酸デシル、及び２-エチルヘキサン酸セチルからなる群より選択される少なくとも１種の液状油、

(Ｃ)０．３～２．５重量%(好ましくは０．３～２．０重量%、より好ましくは０．３～１．４重量%、特に好ましくは０．３～０．９重量%、さらに好ましくは０．４～０．９重量%)の、炭素数１６以上の脂肪族アルコール、ステアリン酸、パラフィン、及びサラシミツロウからなる群より選択される少なくとも１種の固形油、

(Ｄ)(ｄ１)５～３０重量%(好ましくは１０～２５重量%、より好ましくは１０～２０重量%)の多価アルコール、及び(ｄ２)５０重量%以上(好ましくは

６５重量％以上、より好ましくは７０重量％以上)の水からなる水性溶媒、

(Ｅ)少なくとも１種の界面活性剤

を含む、乳剤性外用組成物(特に、乳剤性ローション剤)が挙げられる。特に、(Ａ)～(Ｅ)以外の成分の総含有率が５重量％以下、３重量％以下、又は２重量％以下である乳剤性外用組成物が好ましい。

[0037] 本発明の乳剤性外用組成物の特に好ましい一例として、

(Ａ)過酸化ベンゾイル、

(Ｂ)０．３～１２．５重量％(好ましくは０．５～１０重量％、より好ましくは１～８重量％、特に好ましくは１．５～５重量％、さらに好ましくは２～４重量％)の、スクワラン、

(Ｃ)０．３～２．５重量％(好ましくは０．３～２．０重量％、より好ましくは０．３～１．４重量％、特に好ましくは０．３～０．９重量％、さらに好ましくは０．４～０．９重量％)の、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール、及びセチルアルコールからなる群より選択される少なくとも１種の固形油、

(Ｄ)(ｄ１)５～３０重量％(好ましくは１０～２５重量％、より好ましくは１０～２０重量％)の、グリセリン、１，３－ブチレングリコール、及びプロピレングリコールからなる群より選択される多価アルコール、及び(ｄ２)５０重量％以上(好ましくは６５重量％以上、より好ましくは７０重量％以上)の水からなる水性溶媒、

(Ｅ)少なくとも１種の界面活性剤

を含む、乳剤性外用組成物(特に、乳剤性ローション剤)が挙げられる。特に、(Ａ)～(Ｅ)以外の成分の総含有率が５重量％以下、３重量％以下、又は２重量％以下である乳剤性外用組成物が好ましい。

[0038] 本発明の乳剤性外用組成物はざ瘡の治療に使用することができる。例えば、尋常性ざ瘡、面皰性ざ瘡又は多形性ざ瘡、酒さ性ざ瘡、結節嚢腫性ざ瘡、集簇性ざ瘡、老人性ざ瘡又は二次的ざ瘡(例えば日光性ざ瘡)、薬物性ざ瘡又は職業性ざ瘡の治療に使用することができる(これらに限定されない)。塗布

量・塗布頻度は、症状の程度、乳剤性外用組成物中の過酸化ベンゾイルの濃度等に応じて適宜調節すればよい。例えば、顔に使用する場合、１日１回又は２回、洗顔後、尋常性ざ瘡が生じている皮膚に、患部を覆う量を塗布する。

[0039] なお、先行する段落において、本発明の組成物に使用される必須成分及び任意成分の好ましい化合物名を記載してきたが、本発明の組成物には、これらを任意に組み合わせて得られる組成物及び各成分の含有率を任意に組み合わせて得られる組成物も含まれる。また、各成分やｐＨ等に関する数値範囲も任意に組み合わせ可能であり、数値範囲が複数記載されている場合、各数値範囲の上限値又は下限値も任意に組み合わせ可能である。

[0040] 以下、実施例により本発明をより詳細に説明するが、本発明は実施例により限定されるものではない。実施例中の各成分についての％は、重量％を意味する。なお、界面活性剤としては、非イオン性界面活性剤を使用した。

[0041] ［実施例１］

表１及び２に示す組成を有する各製剤(乳剤性ローション剤)を調製した。その後、保湿性を評価するため、各製剤について、以下に示す方法により水分蒸散抑制率を測定した。水分蒸散抑制率２５％以上の製剤は、人をパネラーとして官能試験を行った際、製剤塗布後にしっとり感が持続する(保湿性が高い)という評価が得られるため、水分蒸散抑制率２５％以上の製剤を保湿能「良」、２５％未満の製剤を保湿能「不良」と評価した。

[0042] ＜水分蒸散抑制能の測定＞

プラスチックカップ蓋の中心に直径４ｃｍの円を開け、この部分に担体膜を貼り付けた(図１参照)。この蓋を水５０ｇが入ったカップの上に設置した後、製剤を担体膜に１００μＬ(約０．１ｇ)塗布した。また、比較対象として、製剤無塗布の担体膜を使用した。担体膜として、ミリポア社製の疎水性ポリテトラフルオロエチレン製のメンブレンフィルター(孔径１０μｍ・直径４７ｍｍ)を使用した。

３０℃／４０％ＲＨの環境で４時間保管した後、製剤塗布群のカップから

担体膜を通じて蒸散した水分量をＷＬ$_X$（ｇ／ｈ）とし、製剤無塗布群のカップから担体膜を通じて蒸散した水分量をＷＬ$_0$（ｇ／ｈ）とし、閉塞効果を示す値である水分蒸散抑制率（％）を、以下の式を用いて算出した。

[数1]

$$水分蒸散抑制率(\%) = \frac{(WL_0 - WL_X)}{WL_0} \times 100$$

[0043]

[表1]

表1

製剤番号		製剤1	製剤2	製剤3	製剤4	製剤5	製剤6	製剤7	製剤8	製剤8A	製剤8B	製剤8C
有効成分	過酸化ベンゾイル	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
多価アルコール	グリセリン	5	5	5	5	5	10	20				
	1,3-ブチレングリコール	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
固形油	セトステアリルアルコール(C16&C18)		0.25	0.5	1.0	1.8			0.5	0.8	1.3	1.5
液状油(α値)	スクワラン(0°)	3	3	3	3	3	3	3	3	10	8	12.5
界面活性剤		0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
水	精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
保湿能	水分蒸散抑制率(%)	9.33	21.02	30.35	35.65	35.10	21.09	22.50	37.78	32.05	33.28	42.64
	評価	不良	不良	良	良	良	不良	不良	良	良	良	良

＊添加剤(増粘剤、安定化剤、pH調節剤等)については、適宜添加(添加剤の合計量は3重量%以下)

表１に示される各成分の数値は重量％であり、空欄は０％を意味する。精製水の「適量」とは、製剤全量が１００重量％となる量の精製水を意味する(他の表についても同じ)。

[0044] 表１に示すように、固形油が０％の製剤１又は０．２５％の製剤２は、水分蒸散抑制率が低く、十分な保湿能が得られなかった。これに対して、固形油の量が０．５～１．８％の製剤３～５は、保湿性が良好であった。製剤１と比べて、多価アルコールの量の多い製剤６及び７(固形油は含まない)は、製剤１よりも高い水分蒸散抑制率を示したが、２５％には達しなかった。他方、固形油を０．５％含む場合、製剤３と比べて多価アルコールの量の少ない製剤８は、良好な保湿能を示した。これらの結果から、固形油を所定量含む製剤は高い保湿能を示すが、固形油を含まない製剤は、たとえ保湿剤として一般的に知られているグリセリンを多量に含んでいても、所望の保湿能を達成できないことが分かった。

固形油を０．５％以上含み、固形油及び液状油を増加させた製剤(製剤８Ａ～Ｃ)も、３０％以上の水分蒸散抑制率を示し、高い保湿能を有した。

[0045] 固形油の種類を変更した結果を表２に示す。

[表2]

表2

製剤番号		製剤9	製剤10	製剤11	製剤12	製剤13	製剤14
有効成分	過酸化ベンゾイル	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
多価アルコール	グリセリン	5	5	5	5	5	5
	1,3-ブチレングリコール	1	1	1	1	1	1
固形油	ステアリルアルコール(C18)	1.8					
	セトステアリルアルコール(C16&C18)		1.8				
	セチルアルコール(C16)			1.8			
	ステアリン酸(C18)				1.8		
	パラフィン					1.8	
	サラシミツロウ						1.8
液状油(α値)	スクワラン(0°)	3	3	3	3	3	3
界面活性剤		0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
水	精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量
保湿能	水分蒸散抑制率(%)	35.80	35.10	41.38	33.57	61.99	49.50
	評価	良	良	良	良	良	良

＊添加剤(増粘剤、安定化剤、pH調節剤等)については、適宜添加(添加剤の合計量は3重量%以下)

[0046] 表２に示すように、固形油として、炭素数１６～１８の脂肪族アルコール、ステアリン酸、パラフィン、サラシミツロウを使用して調製した製剤は、いずれも良好な水分蒸散抑制率を示した。

[0047] ［実施例２］

表３～５に示す組成を有する各製剤(乳剤性ローション剤)を調製し、有効成分である過酸化ベンゾイルの安定性について試験した。５０℃で２週間保存した後、過酸化ベンゾイルの分解物である安息香酸の量が１０%以下の製剤は、安定性「良」と評価し、１０%を超える製剤は、安定性「不良」と評価した。安定性試験の方法は、以下の通りである。

[0048] ＜安定性試験の方法＞

過酸化ベンゾイル約50mgに相当する量の製剤を量り、テトラヒドロフラン及びアセトニトリルを加えて分散抽出した。抽出物に更にテトラヒドロフランを加えた後ろ過し、試料溶液とした。

別に、安息香酸約0.1gを量り、アセトニトリルを加えて標準溶液とした。試料溶液及び標準溶液につき、液体クロマトグラフィーにより試験を行い、

製剤中に含まれる安息香酸量を測定した。

[0049] 試験条件

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：235nm)

カラム：内径4.6mm、長さ15cmのステンレス管に5μmの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填したもの

移動相Ａ：水／酢酸(100)混液(1000:1)

移動相Ｂ：アセトニトリル／酢酸(100)混液(1000:1)

移動相Ａ及び移動相Ｂの混合比を変えて、移動相Ａリッチから移動相Ｂリッチに濃度勾配制御する。

[0050]

[表3]

表3

製剤番号			製剤15	製剤16	製剤17	製剤18	製剤19	製剤20	製剤21	製剤22	製剤23
有効成分	過酸化ベンゾイル		2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
多価アルコール	1,3-ブチレングリコール		1	1	1	1	1	1	1	1	1
固形油	セトステアリルアルコール(C16&C18)		0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
液状油(α値)	スクワラン(0°)		3								
	流動パラフィン(0°)			3							
	軽質流動パラフィン(0°)				3						
	ミリスチン酸オクチルドデシル(5°)					3					
	オレイン酸デシル(6°)						3				
	2-エチルヘキサン酸セチル(7°)							3			
	パルミチン酸イソプロピル(9°)								3		
	中鎖脂肪酸トリグリセリド(18°)									3	
	セバシン酸ジイソプロピル(22°)										3
界面活性剤			0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
水	精製水		適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
安定性試験(50℃)	安息香酸量(%)	開始時	0.31	0.26	0.25	0.27	0.27	0.25	0.27	0.26	0.26
		1W	2.65	2.21	2.45	3.58	2.79	3.30	5.46	7.74	11.11
		2W	6.42	5.03	5.54	7.76	5.82	7.51	10.96	14.36	20.73
	評価		良	良	良	良	良	良	不良	不良	不良

＊添加剤(増粘剤、安定化剤、pH調節剤等)については、適宜添加(添加剤の合計量は3重量%以下)

[0051] 表３に示すように、α値が０°～７°の液状油を使用した場合(製剤１５～２０)、所望の有効成分安定性を達成することができた。他方、α値が９°～２２°の液状油を使用した場合(製剤２１～２３)、所望の安定性を達成することができなかった。

[0052]

[表4]

表4

製剤番号			製剤24	製剤25	製剤26	製剤27	製剤28	製剤29	製剤30	製剤31	製剤32
有効成分	過酸化ベンゾイル		5	5	10	10	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
多価アルコール	グリセリン										15
	1,3-ブチレングリコール		1	1	1	1	1	1	1	1	1
固形油	セトステアリルアルコール(C16&C18)		0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1
液状油(α値)	スクワラン(0°)		3		3		3	3	3	3	1.5
	ミリスチン酸オクチルドデシル(5°)			3		3					
界面活性剤			0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.15
水	精製水		適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
pH							3.25	5.05	5.86	6.98	
安定性試験(50℃)	安息香酸量(%)	開始時	0.25	0.23	0.23	0.22	0.24	0.23	0.23	0.26	0.19
		1W	1.36	2.14	0.84	1.22	3.03	3.30	3.32	4.76	2.53
		2W	2.74	4.27	1.62	2.30	6.61	7.05	7.47	9.08	5.98
	評価		良	良	良	良	良	良	良	良	良

＊添加剤(増粘剤、安定化剤、pH調節剤等)については、適宜添加(添加剤の合計量は3重量%以下)

[0053] 表４に示す通り、過酸化ベンゾイルの量を５％又は１０％に増やした場合(

製剤２４～２７)、又はｐＨ値を変更した場合(製剤２８～３１)の場合、又は多価アルコールの量を増やし、界面活性剤の量を変更した場合(製剤３２)も、所望の安定性を達成することができた。なお、ｐＨ値が上がるにつれ、安定性が低下する(有効成分の分解物である安息香酸の量が増える)傾向がみられたが、ｐＨ７程度までであれば、所望の安定性を達成することができた。

[0054]

[表5]

表5

製剤番号			製剤33	製剤34	製剤35	製剤36	製剤37	製剤38	製剤39	製剤40	製剤40A	製剤40B
有効成分	過酸化ベンゾイル		2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
多価アルコール	1,3-ブチレングリコール		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
固形油	セトステアリルアルコール(C16&C18)		0.5	1	2	3	1	0.5	1	0.5	0.4	0.4
液状油(α値)	スクワラン(0°)		0.5	0.5	0.5	0.5	3	4.5	4.5	6	0.4	1
界面活性剤			0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
水	精製水		適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
安定性試験(50°C)	安息香酸量(%)	開始時	0.24	0.24	0.23	0.24	0.22	0.22	0.22	0.23	0.19	0.19
		1W	2.01	2.10	2.92	3.18	2.57	2.51	2.88	2.67	1.96	2.02
		2W	4.06	4.88	8.53	10.92	5.83	5.55	6.86	6.70	4.17	4.42
	評価		良	良	良	不良	良	良	良	良	良	良

＊添加剤(増粘剤、安定化剤、pH調節剤等)については、適宜添加(添加剤の合計量は3重量%以下)

[0055] 表５に示す通り、固形油の量が増えるにつれ(製剤３３～３６)、過酸化ベンゾイルの安定性は低下する傾向が観察され、固形油が３％になると(製剤３６)、所望の安定性を達成することができなかった。他方、固形油が１％以下の製剤(製剤３７～４０)は、液状油を６％まで増加させた場合でも所望の安定性を示した。また、固形油の量が少ない製剤(製剤４０Ａ及び４０Ｂ)は、安息香酸量が５％未満となり、非常に高い安定性を示した。

[0056] ［実施例３］

固形油と液状油の量が異なる各製剤(乳剤性ローション剤)を調製し、保湿能試験及び安定性試験を行った。結果を表６に示す。各試験方法は実施例１及び実施例２で記載した通りである。

[0057]

[表6]

表6

製剤番号			製剤41	製剤42	製剤43	製剤44	製剤45	製剤46	製剤47
有効成分	過酸化ベンゾイル		2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
多価アルコール	1,3-ブチレングリコール		1	1	1	1	1	1	1
固形油	セトステアリルアルコール(C16&C18)		0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	1.5	0.5
液状油(α値)	スクワラン(0°)		0.5	2	4	8	10	5	2.5
界面活性剤			0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
水	精製水		適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
保湿能	水分蒸散抑制率(%)		27.96	35.73	36.48	43.53	48.79	44.54	38.23
	評価		良	良	良	良	良	良	良
安定性試験(50°C)	安息香酸量(%)	開始時	0.24	0.19	0.18	0.19	0.19	0.19	0.19
		1W	2.01	2.05	2.41	2.65	2.79	3.28	2.12
		2W	4.06	4.49	5.42	6.67	7.77	8.54	4.76
	評価		良	良	良	良	良	良	良

＊添加剤(増粘剤、安定化剤、pH調節剤等)については、適宜添加(添加剤の合計量は3重量%以下)

[0058] 表６に示す通り、液状油の量を０．５％から１０％に増量するにつれて(製剤４１～４５)、水分蒸散抑制率が高まる(保湿能が向上する)傾向がみられた。他方、液状油の量が増えるにつれ、安定性が徐々に低下する傾向がみられたが、液状油の量を１０％まで増量しても、所望の安定性を達成することができた。また、固形油１．５％、液状油５％の製剤(製剤４６)、及び固形油０．５％、液状油２．５％の製剤(製剤４７)も所望の保湿能と安定性の両方を達成することができた。

[0059] ［実施例４］

固形油の種類が異なる製剤(乳剤性ローション剤)を調製し、安定性試験を行った。結果を表７に示す。試験方法は実施例２で記載した通りである。

[0060] [表7]

表7

製剤番号			製剤48	製剤49	製剤50
有効成分	過酸化ベンゾイル		2.5	2.5	2.5
多価アルコール	グリセリン		5	5	5
	1,3-ブチレングリコール		1	1	1
固形油	ステアリン酸(C18)		1.8		
	パラフィン			1.8	
	サラシミツロウ				1.8
液状油(α値)	スクワラン(0°)		3	3	3
界面活性剤			0.3	0.3	0.3
水	精製水		適量	適量	適量
安定性試験(50℃)	安息香酸量(%)	開始時	0.28	0.27	0.28
		1W	4.21	2.49	2.19
		2W	8.89	4.93	5.23
	評価		良	良	良

＊添加剤(増粘剤、安定化剤、pH調節剤等)については、適宜添加(添加剤の合計量は3重量%以下)

[0061] 表７に示す通り、固形油として脂肪酸(製剤４８)、炭化水素(製剤例４９)、及びロウ(製剤例５０)を用いた場合も、所望の安定性を達成することができた。

[0062] ［実施例５］

液状油の種類が異なる製剤(乳剤性ローション剤)を調製し、保湿能試験を行った。結果を表８に示す。試験方法は実施例１で記載した通りである。

[0063]

[表8]

表8

製剤番号		製剤51	製剤52	製剤53	製剤54
有効成分	過酸化ベンゾイル	2.5	2.5	2.5	2.5
多価アルコール	1,3-ブチレングリコール	1	1	1	1
固形油	セトステアリルアルコール(C16&C18)	0.5	0.5	0.5	0.5
液状油（α値）	流動パラフィン(0°)	3			
	軽質流動パラフィン(0°)		3		
	ミリスチン酸オクチルドデシル(5°)			3	
	2-エチルヘキサン酸セチル(7°)				3
界面活性剤		0.3	0.3	0.3	0.3
水	精製水	適量	適量	適量	適量
保湿能	水分蒸散抑制率(%)	32.91	26.31	26.74	27.15
	評価	良	良	良	良

＊添加剤（増粘剤、安定化剤、pH調節剤等）については、適宜添加（添加剤の合計量は3重量%以下）

[0064] 表８に示す通り、α値が０°、５°、又は７°の液状油を用いた場合も、所望の保湿能を達成することができた。

請求の範囲

[請求項1] （Ａ）過酸化ベンゾイル、

（Ｂ）０．３～１２．５重量％の、α値が０～８°である少なくとも１種の液状油、

（Ｃ）０．３～２．５重量％の少なくとも１種の固形油、

（Ｄ）少なくとも１種の水性溶媒、及び

（Ｅ）少なくとも１種の界面活性剤

を含有する、皮膚用の乳剤性外用組成物。

[請求項2] 有効成分として過酸化ベンゾイルのみを含む、請求項１に記載の乳剤性外用組成物。

[請求項3] 液状油（Ｂ）が、スクワラン、流動パラフィン、軽質流動パラフィン、ミリスチン酸オクチルドデシル、オレイン酸デシル、及び２-エチルヘキサン酸セチルからなる群より選択される、請求項１又は２に記載の乳剤性外用組成物。

[請求項4] 固形油（Ｃ）が、炭素数１６以上の脂肪族アルコール、ステアリン酸、パラフィン、及びサラシミツロウからなる群より選択される、請求項１～３のいずれか１項に記載の乳剤性外用組成物。

[請求項5] 液状油（Ｂ）の含有率が、０．５～１０重量％であり、

固形油（Ｃ）の含有率が、０．３～１．４重量％である、

請求項１～４のいずれか１項に記載の乳剤性外用組成物。

[請求項6] 水性溶媒（Ｄ）が、（ｄ１）５～３０重量％の多価アルコール、及び（ｄ２）５０重量％以上の水からなる、請求項１～５のいずれか１項に記載の乳剤性外用組成物。

[請求項7] 液状油（Ｂ）として、０．３～１２．５重量％のスクワラン、

固形油（Ｃ）として、０．３～２．５重量％の、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール、及びセチルアルコールからなる群より選択される脂肪族アルコール、

水性溶媒（Ｄ）として、（ｄ１）５～３０重量％の多価アルコール、及

び(ｄ２)５０重量％以上の水

を含む、請求項１に記載の乳剤性外用組成物。

[請求項8] 液状油(Ｂ)として、１．５～５重量％のスクワラン、

固形油(Ｃ)として、０．３～０．９重量％の、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール、及びセチルアルコールからなる群より選択される脂肪族アルコール、

水性溶媒(Ｄ)として、(ｄ１)１０～２５重量％の多価アルコール、及び(ｄ２)６５重量％以上の水

を含み、成分(Ａ)～(Ｅ)以外の成分の総含有率が５重量％以下である、請求項１に記載の乳剤性外用組成物。

[請求項9] 有効成分として過酸化ベンゾイルのみを含む、請求項７又は８に記載の乳剤性外用組成物。