(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2024年10月24日(24.10.2024)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2024/219410 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 8/73 (2006.01) *A61Q 19/00* (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2024/015222

(22) 国際出願日： 2024年4月17日(17.04.2024)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2023-067455 2023年4月17日(17.04.2023) JP

(71) 出願人：ロート製薬株式会社 (**ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.**) [JP/JP]；〒5448666 大阪府大阪市生野区巽西１丁目８番１号 Osaka (JP).

(72) 発明者：児玉 敬(**KODAMA Takashi**)；〒5448666 大阪府大阪市生野区巽西１丁目８番１号 ロート製薬株式会社内 Osaka (JP). ツェ メイン ツェメイ(**TSE Maying Tsemay**)；〒5448666 大阪府大阪市生野区巽西１丁目８番１号 ロート製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人：弁理士法人 津国 (**TSUKUNI & ASSOCIATES**)；〒1020083 東京都千代田区麹町５－３－１ 麹町ビジネスセンター Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能)：AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(54) **Title:** SKIN PERMEATION PROMOTER FOR HYALURONIC ACID, SKIN PERMEATION PROMOTION METHOD FOR HYALURONIC ACID, SKIN PERMEATION INHIBITOR FOR HYALURONIC ACID, AND SKIN PERMEATION INHIBITION METHOD FOR HYALURONIC ACID

(54) 発明の名称： ヒアルロン酸の皮膚浸透促進剤、及びヒアルロン酸の皮膚浸透促進方法、並びにヒアルロン酸の皮膚浸透抑制剤、及びヒアルロン酸の皮膚浸透抑制方法

(57) **Abstract:** The present invention addresses the problem of controlling the skin's permeability of hyaluronic acid. Specifically, a purpose of the present invention is to provide a technology for promoting or inhibiting the skin's permeability of a specific hyaluronic acid, in a skin topical composition. Another purpose of the present invention is to provide a skin topical composition that, by controlling the skin's permeability of hyaluronic acid, provides excellent feelings of use such as feeling of moistness, feeling of plumpness, permeation feeling, skin compatibility, and feeling of wetness. To solve the problem, the present invention is a skin penetration promoter that is for (B) a hyaluronic acid having a weight average molecular weight of at least 1,000,000, a hyaluronic acid derivative, or a salt thereof, and that comprises (A) a hyaluronic acid having a weight average molecular weight of at most 600,000, a hyaluronic acid derivative, or a salt thereof. The present invention is also a skin penetration inhibitor that is for (D) a hyaluronic acid having a weight average molecular weight of at most 100,000, a hyaluronic acid derivative, or a salt thereof, and that comprises (C) a hyaluronic acid having a weight average molecular weight of at least 600,000, a hyaluronic acid derivative, or a salt thereof.

(57) 要約：本発明は、ヒアルロン酸の皮膚浸透性を制御することを課題とし、具体的には、皮膚外用組成物において、特定のヒアルロン酸の皮膚浸透性を促進する、又は抑制するための技術を提供することを目的とする。また、ヒアルロン酸の皮膚浸透性を制御することにより、しっとり感、ふっくら感、浸透感、肌なじみ、濡れ感等の使用感にも優れる皮膚外用組成物を提供することも目的とする。上記課題を解決するための本発明は、（Ａ）重量平均分子量６０万以下のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩を含有する、（Ｂ）重量平均分子量１００万以上のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩の皮膚浸透促進剤である。また、（Ｃ）重量平均分子量６０万以上のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩を含有する、Ｄ）重量平均分子量１０万以下のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩の皮膚浸透抑制剤である。

WO 2024/219410 A1

［続葉有］

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

明　細　書

発明の名称 ：

ヒアルロン酸の皮膚浸透促進剤、及びヒアルロン酸の皮膚浸透促進方法、並びにヒアルロン酸の皮膚浸透抑制剤、及びヒアルロン酸の皮膚浸透抑制方法

技術分野

[0001] 本発明は、ヒアルロン酸の皮膚浸透促進剤、及びヒアルロン酸の皮膚浸透促進方法、並びにヒアルロン酸の皮膚浸透抑制剤、及びヒアルロン酸の皮膚浸透抑制方法に関する。

背景技術

[0002] ヒアルロン酸は、Ｄ－グルクロン酸とＮ－アセチルグルコサミンから構成される二糖単位が直鎖状に連結した構造のムコ多糖類であり、生体内では細胞や線維間を埋める接合物質として真皮に多量に存在し、表皮にも存在する。ヒアルロン酸は高い保水性と粘弾性を有しているため、保湿剤等として医薬品や化粧品の成分として広く用いられている。

[0003] しかし、ヒアルロン酸は極めて高分子量であるため、皮膚外用剤成分として用いる場合、皮膚に浸透し難く、実用上十分にその機能を発揮できない場合がある。そこで、ヒアルロン酸の経皮吸収性を高める試みとして、ヒアルロン酸を低分子化する試み（特許文献１：特表２００２－５３３３７６号公報）、ヒアルロン酸と共に両性界面活性剤を配合する試み（特許文献２：国際公開第２０２２／２５９９０１号）、塩化ナトリウム等の電解質を利用して、ヒアルロン酸のマイナス電荷を見かけ上中和させ、水素結合を優位にすることで、ヒアルロン酸分子の広がりを抑制して微粒子化する試み（特許文献３：国際公開第２０２１／０３３７２５号）等が行われているが、その効果は十分とはいえない。また、従来の低分子化ヒアルロン酸では化粧料配合剤として見た場合、十分な有効性を発揮しないという不都合も指摘されている（特許文献４：特開２０１４－２２７３５０号公報）。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特表２００２－５３３３７６号公報

特許文献2：国際公開第２０２２／２５９９０１号

特許文献3：国際公開第２０２１／０３３７２５号

特許文献4：特開２０１４－２２７３５０号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] このような情況の中、本発明は、ヒアルロン酸の皮膚浸透性を制御することを課題とし、具体的には、皮膚外用組成物において、特定のヒアルロン酸の皮膚浸透性を促進する、又は抑制するための技術を提供することを目的とする。また、ヒアルロン酸の皮膚浸透性を制御することにより、しっとり感、ふっくら感、浸透感、肌なじみ、濡れ感等の使用感にも優れる皮膚外用組成物を提供することも目的とする。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、重量平均分子量６０万以下のヒアルロン酸が重量平均分子量１００万以上のヒアルロン酸の皮膚浸透性を促進すること、一方で重量平均分子量６０万以上のヒアルロン酸は重量平均分子量１０万以下のヒアルロン酸の皮膚浸透性を抑制することを見出した。さらにこのようにヒアルロン酸の皮膚浸透性を制御することにより、しっとり感、ふっくら感、浸透感、肌なじみ、濡れ感等の使用感にも優れる皮膚外用組成物を得ることにも成功し、本発明を完成させた。すなわち、上記課題を解決するための本発明の要旨は以下の通りである。

[0007] ［１］（Ａ）重量平均分子量６０万以下のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩を含有する、（Ｂ）重量平均分子量１００万以上のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩の皮膚浸透促進剤。

［２］（Ａ）成分が、ヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリモニウム、加水

分解ヒアルロン酸、加水分解ヒアルロン酸アルキル（Ｃ１２－１３）グリセリル、及びヒアルロン酸ナトリウムから成る群より選択される少なくとも１種である、［１］に記載の皮膚浸透促進剤。

［３］（Ａ）重量平均分子量６０万以下のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩を用いることを特徴とする、

（Ｂ）重量平均分子量１００万以上のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩の皮膚浸透促進方法。

［４］（Ａ）成分が、ヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリモニウム、加水分解ヒアルロン酸、加水分解ヒアルロン酸アルキル（Ｃ１２－１３）グリセリル、及びヒアルロン酸ナトリウムから成る群より選択される少なくとも１種である、［３］に記載の皮膚浸透促進方法。

［５］（Ｃ）重量平均分子量６０万以上のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩を含有する、

（Ｄ）重量平均分子量１０万以下のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩の皮膚浸透抑制剤。

［６］（Ｃ）成分が、ヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリモニウム、ヒアルロン酸ナトリウムから成る群より選択される少なくとも１種である、［５］に記載の皮膚浸透抑制剤。

［７］（Ｃ）重量平均分子量６０万以上のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩を用いることを特徴とする、

（Ｄ）重量平均分子量１０万以下のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩の皮膚浸透抑制方法。

［８］（Ｃ）成分が、ヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリモニウム、ヒアルロン酸ナトリウムから成る群より選択される少なくとも１種である、［７］に記載の皮膚浸透抑制方法。

［９］（Ｂ）重量平均分子量１００万以上のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩の皮膚浸透促進剤の製造のための、（Ａ）重量平均分子量６０万以下のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩の使用。

［１０］（Ａ）成分が、ヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリモニウム、加水分解ヒアルロン酸、加水分解ヒアルロン酸アルキル（Ｃ１２－１３）グリセリル、及びヒアルロン酸ナトリウムから成る群より選択される少なくとも１種である、［９］に記載の使用。

［１１］（Ｄ）重量平均分子量１０万以下のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩の皮膚浸透抑制剤の製造のための、（Ｃ）重量平均分子量６０万以上のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩の使用。

［１２］（Ｃ）成分が、ヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリモニウム、ヒアルロン酸ナトリウムから成る群より選択される少なくとも１種である、［１１］に記載の使用。

［１３］（Ａ）成分の含有量が、皮膚浸透促進剤の全量に対して０．０００５質量％以上１０．０質量％以下である、［１］に記載の皮膚浸透促進剤。

［１４］（Ａ）成分の含有量が、皮膚浸透促進剤の全量に対して０．００１質量％以上３．０質量％以下である、［１］に記載の皮膚浸透促進剤。

［１５］（Ａ）成分の含有量が、皮膚浸透促進剤の全量に対して０．０５質量％以上１．０質量％以下である、［１］に記載の皮膚浸透促進剤。

［１６］（Ｂ）成分の含有量が、皮膚浸透促進剤の全量に対して０．０００１質量％以上１０．０質量％以下である、［１］に記載の皮膚浸透促進剤。

［１７］（Ｂ）成分の含有量が、皮膚浸透促進剤の全量に対して０．０００５質量％以上５．０質量％以下である、［１］に記載の皮膚浸透促進剤。

［１８］（Ｂ）成分の含有量が、皮膚浸透促進剤の全量に対して０．００１質量％以上３．０質量％以下である、［１］に記載の皮膚浸透促進剤。

［１９］（Ｂ）成分の含有量が、皮膚浸透促進剤の全量に対して０．０５質量％以上１．０質量％以下である、［１］に記載の皮膚浸透促進剤。

［２０］（Ａ）成分の含有濃度（質量％）の（Ｂ）成分の含有濃度（質量％）に対する比（（Ａ）／（Ｂ））が、０．００１以上１０００以下である、［１］に記載の皮膚浸透促進剤。

［２１］（Ａ）成分の含有濃度（質量％）の（Ｂ）成分の含有濃度（質量％

）に対する比（（Ａ）／（Ｂ））が、０．００５以上１００以下である、［１］に記載の皮膚浸透促進剤。

［２２］（Ａ）成分の含有濃度（質量％）の（Ｂ）成分の含有濃度（質量％）に対する比（（Ａ）／（Ｂ））が、０．０１以上５０以下である、［１］に記載の皮膚浸透促進剤。

［２３］（Ａ）成分の含有濃度（質量％）の（Ｂ）成分の含有濃度（質量％）に対する比（（Ａ）／（Ｂ））が、０．０５以上３０以下である、［１］に記載の皮膚浸透促進剤。

［２４］（Ａ）成分の含有濃度（質量％）の（Ｂ）成分の含有濃度（質量％）に対する比（（Ａ）／（Ｂ））が、０．１以上２０以下である、［１］に記載の皮膚浸透促進剤。［２５］（Ａ）成分の含有濃度（質量％）の（Ｂ）成分の含有濃度（質量％）に対する比（（Ａ）／（Ｂ））が、０．２以上１０以下である、［１］に記載の皮膚浸透促進剤。

［２６］（Ａ）成分の含有濃度（質量％）の（Ｂ）成分の含有濃度（質量％）に対する比（（Ａ）／（Ｂ））が、０．５以上５以下である、［１］に記載の皮膚浸透促進剤。［２７］（Ｃ）成分の含有量が、皮膚浸透抑制剤の全量に対して０．００００１質量％以上１０．０質量％以下である、［５］に記載の皮膚浸透抑制剤。

［２８］（Ｃ）成分の含有量が、皮膚浸透抑制剤の全量に対して０．０００１質量％以上５．０質量％以下である、［５］に記載の皮膚浸透抑制剤。

［２９］（Ｃ）成分の含有量が、皮膚浸透抑制剤の全量に対して０．００５質量％以上３．０質量％以下である、［５］に記載の皮膚浸透抑制剤。

［３０］（Ｃ）成分の含有量が、皮膚浸透抑制剤の全量に対して０．０１質量％以上１．０質量％以下である、［５］に記載の皮膚浸透抑制剤。

［３１］（Ｄ）成分の含有量が、皮膚浸透抑制剤の全量に対して０．００００５質量％以上１０．０質量％以下である、［５］に記載の皮膚浸透抑制剤。

［３２］（Ｄ）成分の含有量が、皮膚浸透抑制剤の全量に対して０．０００

１質量％以上５．０質量％以下である、［５］に記載の皮膚浸透抑制剤。

［３３］（Ｄ）成分の含有量が、皮膚浸透抑制剤の全量に対して０．０００５質量％以上３．０質量％以下である、［５］に記載の皮膚浸透抑制剤。

［３４］（Ｄ）成分の含有量が、皮膚浸透抑制剤の全量に対して０．００１質量％以上１．０質量％以下である、［５］に記載の皮膚浸透抑制剤。

［３５］（Ｃ）成分の含有濃度（質量％）の（Ｄ）成分の含有濃度（質量％）に対する比（（Ｃ）／（Ｄ））が、０．００１以上１００以下である、［５］に記載の皮膚浸透抑制剤。

［３６］（Ｃ）成分の含有濃度（質量％）の（Ｄ）成分の含有濃度（質量％）に対する比（（Ｃ）／（Ｄ））が、０．００５以上１００以下である、［５］に記載の皮膚浸透抑制剤。

［３７］（Ｃ）成分の含有濃度（質量％）の（Ｄ）成分の含有濃度（質量％）に対する比（（Ｃ）／（Ｄ））が、０．０１以上５０以下である、［５］に記載の皮膚浸透抑制剤。

［３８］（Ｃ）成分の含有濃度（質量％）の（Ｄ）成分の含有濃度（質量％）に対する比（（Ｃ）／（Ｄ））が、０．０５以上１０以下である、［５］に記載の皮膚浸透抑制剤。

［３９］（Ｃ）成分の含有濃度（質量％）の（Ｄ）成分の含有濃度（質量％）に対する比（（Ｃ）／（Ｄ））が、０．１以上５以下である、［５］に記載の皮膚浸透抑制剤。

発明の効果

[0008] 本発明によると、重量平均分子量６０万以下のヒアルロン酸によって重量平均分子量１００万以上のヒアルロン酸の皮膚浸透性を促進させ、一方で重量平均分子量６０万以上のヒアルロン酸によって重量平均分子量１０万以下のヒアルロン酸の皮膚浸透性を抑制することができることから、複数のヒアルロン酸を適切に組み合わせ、目的に応じてヒアルロン酸の皮膚浸透性を制御して、しっとり感、ふっくら感、浸透感、肌なじみ、濡れ感等の使用感にも優れる皮膚外用組成物を提供することが可能である。

図面の簡単な説明

[0009] [図1-1]図１－１は、蛍光標識ヒアルロン酸ナトリウム（重量平均分子量１２０万）を含有する試験液１－１を３次元培養皮膚モデルに塗布した後の、皮膚組織断片の蛍光顕微鏡画像である。

[図1-2]図１－２は、蛍光標識ヒアルロン酸ナトリウム（重量平均分子量１２０万）を含有する試験液１－２を３次元培養皮膚モデルに塗布した後の、皮膚組織断片の蛍光顕微鏡画像である。

[図1-3]図１－３は、蛍光標識ヒアルロン酸ナトリウム（重量平均分子量１２０万）を含有する試験液１－３を３次元培養皮膚モデルに塗布した後の、皮膚組織断片の蛍光顕微鏡画像である。

[図2-1]図２－１は、蛍光標識加水分解ヒアルロン酸（重量平均分子量１万）を含有する試験液２－１を３次元培養皮膚モデルに塗布した後の、皮膚組織断片の蛍光顕微鏡画像である。

[図2-2]図２－２は、蛍光標識加水分解ヒアルロン酸（重量平均分子量１万）を含有する試験液２－２を３次元培養皮膚モデルに塗布した後の、皮膚組織断片の蛍光顕微鏡画像である。

[図3-1]図３－１は、蛍光標識加水分解ヒアルロン酸アルキル（Ｃ１２－１３）グリセリル（重量平均分子量１万）を含有する試験液３－１を３次元培養皮膚モデルに塗布した後の、皮膚組織断片の蛍光顕微鏡画像である。

[図3-2]図３－２は、蛍光標識加水分解ヒアルロン酸アルキル（Ｃ１２－１３）グリセリル（重量平均分子量１万））を含有する試験液３－２を３次元培養皮膚モデルに塗布した後の、皮膚組織断片の蛍光顕微鏡画像である。

[図3-3]図３－３は、蛍光標識加水分解ヒアルロン酸アルキル（Ｃ１２－１３）グリセリル（重量平均分子量１万））を含有する試験液３－３を３次元培養皮膚モデルに塗布した後の、皮膚組織断片の蛍光顕微鏡画像である。

発明を実施するための形態

[0010] 以下、本発明について詳細に説明する。

[0011] ＜皮膚浸透促進剤＞

本発明の皮膚浸透促進剤は、（Ａ）重量平均分子量６０万以下のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩（以下、「（Ａ）ヒアルロン酸類」ともいう）を含有する、（Ｂ）重量平均分子量１００万以上のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩（以下、「（Ｂ）ヒアルロン酸類」ともいう）の皮膚浸透促進剤である。本発明の皮膚浸透促進剤は、重量平均分子量が６０万以下のヒアルロン酸等を含有することで、重量平均分子量１００万以上のヒアルロン酸等の皮膚浸透性を顕著に向上させることができる。ヒアルロン酸は極めて高分子量であるため、皮膚外用剤成分として用いる場合、皮膚に浸透し難く、実用上十分にその機能を発揮できない場合がある等の不都合があったが、重量平均分子量が６０万以下のヒアルロン酸等を含有する本発明の皮膚浸透促進剤を用いることで、高分子量のヒアルロン酸等を皮膚の深部まで浸透させることが可能となる。

[0012] （Ｂ）ヒアルロン酸類を含有する皮膚外用組成物に、本発明の皮膚浸透促進剤を配合することで、（Ｂ）ヒアルロン酸類の皮膚浸透性が向上した皮膚外用組成物としてもよい。この場合、本発明の皮膚浸透促進剤は、皮膚外用組成物に対する添加剤として適用することができる。また、皮膚浸透を促進させる対象となる（Ｂ）ヒアルロン酸類を含有する皮膚外用組成物を適用した肌に対して、本発明の皮膚浸透促進剤を別途適用して、（Ｂ）ヒアルロン酸類の皮膚浸透促進効果を得てもよい。この場合、本発明の皮膚浸透促進剤は、皮膚外用組成物として適用することができる。さらに、（Ａ）ヒアルロン酸類を含有する皮膚浸透促進剤中に、皮膚浸透を促進させる対象となる（Ｂ）ヒアルロン酸類も一緒に含有させた形態としてもよい。この場合も、本発明の皮膚浸透促進剤は、皮膚外用組成物として適用することができる。

[0013] 本発明の皮膚浸透促進剤は、（Ａ）ヒアルロン酸類に加えて、上述のとおり（Ｂ）ヒアルロン酸類を含んでもよいし、さらに本発明の効果を損なわない範囲で、また本発明の効果を向上させる目的で、各種任意成分を含んでいてもよい。以下に本発明の皮膚浸透促進剤が含有する各成分等について詳細に説明する。

[0014] なお、本発明において、ヒアルロン酸とは、Ｎ－アセチルグルコサミンとＤ－グルクロン酸（ＧｌｃＮＡｃβ１－４ＧｌｃＡβ１－３）からなる二糖が直鎖上に連結したムコ多糖を指し、それらの塩とは区別される。

[0015] 本発明においてヒアルロン酸塩とは、薬理学的又は生理学的に許容されるヒアルロン酸の塩であればよく、例えば、ナトリウム、カリウムのようなアルカリ金属との塩；カルシウム、マグネシウムのようなアルカリ土類金属との塩、亜鉛、アルミニウムのような金属との塩、アンモニウム塩、塩基性アミノ酸塩、トリエタノールアミンのようなアミン塩等を挙げることができる。

[0016] 本発明においてヒアルロン酸誘導体とは、ヒアルロン酸を母体として考えたとき、官能基の導入、酸化、還元、原子の置換等、母体の構造や性質を大幅に変えない程度の改変がなされた化合物をいう。ヒアルロン酸誘導体としては、例えば、アセチル化ヒアルロン酸、硫酸化ヒアルロン酸、疎水化された加水分解ヒアルロン酸（加水分解ヒアルロン酸アルキル、加水分解ヒアルロン酸グリセリル等）、架橋型ヒアルロン酸、カルボキシメチルヒアルロン酸、ヒアルロン酸アルキレングリコール、ヒアルロン酸シラノール、カチオン化ヒアルロン酸等が挙げられる。

[0017] ヒアルロン酸誘導体の塩は、薬理学的又は生理学的に許容されるものであればよく、例えば、ナトリウム、カリウムのようなアルカリ金属との塩；カルシウム、マグネシウムのようなアルカリ土類金属との塩、亜鉛、アルミニウムのような金属との塩、アンモニウム塩、塩基性アミノ酸塩、トリエタノールアミンのようなアミン塩等を挙げることができる。中でも、ナトリウム塩、カリウム塩、亜鉛塩、アンモニウム塩が好ましく、ナトリウム塩、アンモニウム塩がより好ましい。

[0018] 本発明においては、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸の塩、ヒアルロン酸誘導体及びヒアルロン酸誘導体の塩を含めたものを「ヒアルロン酸類」ということがある。

[0019] 本発明において、重量平均分子量は、サイズ排除クロマトグラフィーによ

り測定される値である。

その条件は、下記の通りである。

カラム：ＴＳＫｇｅｌ　ＧＭＰＷＸＬ　７．８ｍｍ×３０ｃｍ（東ソー株式会社製）

カラム温度：４０℃付近の一定温度

検出器：示差屈折率計

移動相：０．２ｍｏｌ／Ｌ　ＮａＣｌ

流量：０．３ｍＬ／分

注入量：１００μＬ

標準物質：プルラン標準品（ＳＴＡＮＤＡＲＤ　Ｐ－８２、昭和電工株式会社製）

[0020] ［（Ａ）重量平均分子量６０万以下のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体、又はそれらの塩］

本発明の皮膚浸透促進剤が含有する、（Ａ）重量平均分子量６０万以下のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩は、上述のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩において、重量平均分子量が６０万以下のものであれば特に限定されるものではない。

[0021] 本発明の皮膚浸透促進剤が含有する（Ａ）ヒアルロン酸類としては、ヒアルロン酸塩として、例えば、ヒアルロン酸のナトリウム塩、カリウム塩、亜鉛塩、アンモニウム塩が好ましく、ナトリウム塩、アンモニウム塩が好ましい例として挙げられる。

[0022] 本発明の皮膚浸透促進剤が含有する（Ａ）ヒアルロン酸類としては、ヒアルロン酸誘導体として、例えば、アセチル化ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリモニウム、加水分解ヒアルロン酸アルキル（炭素数１２～１３のアルキル基；Ｃ１２－１３）グリセリル、架橋型ヒアルロン酸、カルボキシメチルヒアルロン酸、ヒアルロン酸プロピレングリコール、ヒアルロン酸ジメチルシラノールが挙げられ、より好ましいヒアルロン酸誘導体として、アセチル化ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリモ

ニウム、加水分解ヒアルロン酸アルキル（Ｃ１２－１３）グリセリル、架橋型ヒアルロン酸、ヒアルロン酸プロピレングリコール、ヒアルロン酸ジメチルシラノールが好ましい例として挙げられる。

[0023] アセチル化ヒアルロン酸は、好ましくはヒアルロン酸の水酸基がアセチル化したものである。ヒアルロン酸は構成単位（２糖）あたり４個の水酸基を有しており、アセチル化ヒアルロン酸としては、水酸基の２～４個がアセチル化したものが好ましい。

[0024] 本発明の皮膚浸透促進剤が含有する（Ａ）ヒアルロン酸類としては、ヒアルロン酸誘導体の塩として、例えば、アセチル化ヒアルロン酸ナトリウム、アセチル化ヒアルロン酸カリウム、アセチル化ヒアルロン酸カルシウム、アセチル化ヒアルロン酸マグネシウム、アセチル化ヒアルロン酸亜鉛、アセチル化ヒアルロン酸アンモニウム、ヒアルロン酸クロスポリマーナトリウム、ヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリモニウム等が好ましい例として挙げられる。

[0025] 本発明の皮膚浸透促進剤が含有する（Ａ）ヒアルロン酸類の好ましい具体例としては、加水分解ヒアルロン酸（重量平均分子量１万）、ヒアルロン酸ナトリウム（重量平均分子量６０万）、加水分解ヒアルロン酸ナトリウム（重量平均分子量１万又は２０００）、ヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリモニウム（重量平均分子量６０万）、アセチル化ヒアルロン酸ナトリウム（重量平均分子量１０万）、加水分解ヒアルロン酸アルキル（Ｃ１２－１３）グリセリル（重量平均分子量１万）等が挙げられ、これらのうちヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリモニウム、加水分解ヒアルロン酸、加水分解ヒアルロン酸アルキル（Ｃ１２－１３）グリセリル、及びヒアルロン酸ナトリウムがより好ましい。

[0026] （Ａ）ヒアルロン酸類の市販品としては、アセチル化ヒアルロン酸ナトリウム（商品名）（資生堂株式会社；重量平均分子量１～１０万）、ヒアロベール（商品名）（キユーピー株式会社；重量平均分子量５０～８０万）、ヒアロリペア（商品名）（キユーピー株式会社；重量平均分子量１万以下）、

ヒアルジョン（商品名）（キッコーマンバイオケミファ株式会社；ヒアルロン酸プロピレングリコール）、Ｄ．Ｓ．Ｈ．ＣＮ６（商品名）（ＥＸＳＹＭＯＬ　Ｓ．Ａ．Ｍ；ヒアルロン酸ジメチルシラノール）、Ｄ．Ｓ．Ｈ．ＣＮ（商品名）（ＥＸＳＹＭＯＬ　Ｓ．Ａ．Ｍ；ヒアルロン酸ジメチルシラノール）等が挙げられる。

[0027] 本発明の皮膚浸透促進剤中の（Ａ）ヒアルロン酸類の含有量は、皮膚浸透促進剤の全量に対して、０．０００１質量％以上が好ましく、０．０００５質量％以上がより好ましく、０．００１質量％以上がさらに好ましく、０．０５質量％以上がさらにより好ましい。また、（Ａ）ヒアルロン酸類の含有量は、皮膚浸透促進剤の全量に対して、１０．０質量％以下が好ましく、５．０質量％以下がより好ましく、３．０質量％以下がさらに好ましく、１．０質量％以下がさらにより好ましい。さらに、本発明の皮膚浸透促進剤中の（Ａ）ヒアルロン酸類の含有量は、皮膚浸透促進剤の全量に対して、０．０００５質量％以上１０．０質量％以下であり、０．００５質量％以上５．０質量％以下であることが好ましく、０．００１質量％以上３．０質量％以下であることがより好ましく、０．０５質量％以上１．０質量％以下が特に好ましい。（Ａ）ヒアルロン酸類の含有量を上記範囲内とすることで、（Ｂ）ヒアルロン酸類の皮膚への浸透性を顕著に向上させることができる。なお、（Ａ）ヒアルロン酸類の含有量は、複数種の（Ａ）ヒアルロン酸類を含む場合は、それらの総含有量である。

[0028] ［（Ｂ）重量平均分子量１００万以上のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩］

本発明の皮膚浸透促進剤は、上述の（Ａ）ヒアルロン酸類に加えて、皮膚浸透促進される対象である（Ｂ）重量平均分子量１００万以上のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩を含有していてもよい。（Ｂ）重量平均分子量１００万以上のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩は、上述のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩において、重量平均分子量が１００万以上のものであれば特に限定されるものではない

。

[0029] 本発明の皮膚浸透促進剤が含有する（Ｂ）ヒアルロン酸類としては、ヒアルロン酸塩として、例えば、ヒアルロン酸のナトリウム塩、カリウム塩、亜鉛塩、アンモニウム塩が好ましく、ナトリウム塩、アンモニウム塩が好ましい例として挙げられる。

[0030] 本発明の皮膚浸透促進剤が含有する（Ｂ）ヒアルロン酸類としては、ヒアルロン酸誘導体として、例えば、アセチル化ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリモニウム、架橋型ヒアルロン酸、カルボキシメチルヒアルロン酸、ヒアルロン酸プロピレングリコール、ヒアルロン酸ジメチルシラノールが好ましい例として挙げられ、アセチル化ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリモニウム、架橋型ヒアルロン酸、ヒアルロン酸プロピレングリコール、ヒアルロン酸ジメチルシラノールがより好ましい例として挙げられる。

[0031] アセチル化ヒアルロン酸は、好ましくはヒアルロン酸の水酸基がアセチル化したものである。ヒアルロン酸は構成単位（２糖）あたり４個の水酸基を有しており、アセチル化ヒアルロン酸としては、水酸基の２～４個がアセチル化したものが好ましい。

[0032] 本発明の皮膚浸透促進剤が含有する（Ｂ）ヒアルロン酸類としては、ヒアルロン酸誘導体の塩として、例えば、アセチル化ヒアルロン酸ナトリウム、アセチル化ヒアルロン酸カリウム、アセチル化ヒアルロン酸カルシウム、アセチル化ヒアルロン酸マグネシウム、アセチル化ヒアルロン酸亜鉛、アセチル化ヒアルロン酸アンモニウム、ヒアルロン酸クロスポリマーナトリウム、ヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリモニウム等が好ましい例として挙げられる。

[0033] 本発明の皮膚浸透促進剤が含有する（Ｂ）ヒアルロン酸類の好ましい具体例としては、ヒアルロン酸クロスポリマー（重量平均分子量７００万）、ヒアルロン酸ナトリウム（重量平均分子量１２０万）、カルボキシメチルヒアルロン酸ナトリウム（重量平均分子量１２０万）等が挙げられる。

[0034] （Ｂ）ヒアルロン酸類の市販品としては、ヒアロキャッチ（商品名）（キユーピー株式会社；重量平均分子量８０万～１２０万）、ヒアルジョン（商品名）（キッコーマンバイオケミファ株式会社；ヒアルロン酸プロピレングリコール）、Ｄ．Ｓ．Ｈ．ＣＮ６（商品名）（ＥＸＳＹＭＯＬ　Ｓ．Ａ．Ｍ；ヒアルロン酸ジメチルシラノール）、Ｄ．Ｓ．Ｈ．ＣＮ（商品名）（ＥＸＳＹＭＯＬ　Ｓ．Ａ．Ｍ；ヒアルロン酸ジメチルシラノール）等が挙げられる。

[0035] 本発明の皮膚浸透促進剤が（Ｂ）ヒアルロン酸類を含む場合、皮膚浸透促進剤中の（Ｂ）ヒアルロン酸類の含有量は、皮膚浸透促進剤の全量に対して、０．０００１質量％以上が好ましく、０．０００５質量％以上がより好ましく、０．００１質量％以上がさらに好ましく、０．０５質量％以上がさらにより好ましい。また、（Ｂ）ヒアルロン酸類の含有量は、皮膚浸透促進剤の全量に対して、１０．０質量％以下が好ましく、５．０質量％以下がより好ましく、３．０質量％以下がさらに好ましく、１．０質量％以下がさらにより好ましい。さらに、本発明の皮膚浸透促進剤中の（Ｂ）ヒアルロン酸類の含有量は、皮膚浸透促進剤の全量に対して、０．０００１質量％以上１０．０質量％以下であり、０．０００５質量％以上５．０質量％以下であることが好ましく、０．００１質量％以上３．０質量％以下であることがより好ましく、０．０５質量％以上１．０質量％以下が特に好ましい。（Ｂ）ヒアルロン酸類の含有量を上記範囲内とすることで、（Ａ）ヒアルロン酸類による十分な皮膚浸透促進効果が得られる。なお、（Ｂ）ヒアルロン酸類の含有量は、複数種の（Ｂ）ヒアルロン酸類を含む場合は、それらの総含有量である。

[0036] 本発明の皮膚浸透促進剤が（Ｂ）ヒアルロン酸類を含む場合、皮膚浸透促進剤中の（Ａ）ヒアルロン酸類の含有濃度と（Ｂ）ヒアルロン酸類の含有濃度の比は、（Ａ）ヒアルロン酸類の含有濃度（質量％）の（Ｂ）ヒアルロン酸類の含有濃度（質量％）に対する比（（Ａ）ヒアルロン酸類の含有濃度（質量％）／（Ｂ）ヒアルロン酸類の含有濃度（質量％））が、０．００１以

上１０００以下であり、０．００５以上１００以下であることが好ましく、０．０１以上５０以下であることがより好ましく、０．０５以上３０以下であることがさらに好ましく、０．１以上２０以下であることが特に好ましく、０．２以上１０以下であることがより特に好ましく、０．５以上５以下であることがさらに特に好ましい。（Ａ）ヒアルロン酸類の含有濃度（質量％）の（Ｂ）ヒアルロン酸類の含有濃度（質量％）に対する比を上記範囲内とすることで、（Ａ）ヒアルロン酸類による十分な皮膚浸透促進効果が得られる。

[0037] ［その他のヒアルロン酸類］

本発明の皮膚浸透促進剤は、（Ａ）ヒアルロン酸類、又は（Ａ）ヒアルロン酸類と（Ｂ）ヒアルロン酸類に加えて、これら以外のヒアルロン酸類を含んでいてもよい。その他のヒアルロン酸類の種類は特に限定されない。

[0038] ［溶媒］

本発明の皮膚浸透促進剤は、水、アルコール、親水性有機溶媒、脂肪酸、高級脂肪酸エステル類、グリセライド又は疎水性有機溶媒、或いは、これらの混和し得る混合溶媒を含んでもよい。

[0039] 溶媒は、本発明の皮膚浸透促進剤において基剤又は担体として機能するものが好ましく、水等の水系溶媒、流動パラフィン、スクワラン、ワセリン、ゲル化炭化水素（プラスチベース等）、オゾケライト、α－オレフィンオリゴマー、軽質流動パラフィンのような炭化水素；ポリメチルシルセスキオキサン等のメチルポリシロキサン、架橋型メチルポリシロキサン、高重合メチルポリシロキサン、環状シリコーン、アルキル変性シリコーン、架橋型アルキル変性シリコーン、アミノ変性シリコーン、ポリエーテル変性シリコーン、ラウリルジメチコンポリグリセリン－３クロスポリマー等のポリグリセリン変性シリコーン、架橋型ポリエーテル変性シリコーン、架橋型アルキルポリエーテル変性シリコーン、シリコーン・アルキル鎖共変性ポリエーテル変性シリコーン、シリコーン・アルキル鎖共変性ポリグリセリン変性シリコーン、ポリエーテル変性分岐シリコーン、ポリグリセリン変性分岐シリコーン

、アクリルシリコン、フェニル変性シリコーン、シリコーンレジンのようなシリコーン油；セタノール、セトステアリルアルコール、ステアリルアルコール、ベヘニルアルコールのような高級アルコール；エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースのようなセルロース誘導体；ポリビニルピロリドン；カラギーナン；ポリビニルブチラート；ポリエチレングリコール；ジオキサン；ブチレングリコールアジピン酸ポリエステル；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、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸セチル、パルミチン酸オクチル、イソノナン酸イソノニル、テトラ２－エチルヘキサン酸ペンタエリスリット、トリ２－エチルヘキサン酸グリセリル、ホホバ油のようなエステル類；デキストリン、マルトデキストリンのような多糖類；エタノール、イソプロパノールのようなアルコール等が挙げられる。これらのうち、水系溶媒が好ましく、水が特に好ましい。本発明の皮膚浸透促進剤が水を含有する場合、その配合量は、皮膚への使用感や本発明の効果を考慮して適宜選択できるが、本発明の皮膚浸透促進剤の全体に対して例えば０．００１質量％～９９．９９質量％、好ましくは０．０１質量％～９９．９質量％、より好ましくは０．１質量％～９５質量％であり、最も好ましくは１質量％～９０質量％である。

[0040] ［油分］

本発明の皮膚浸透促進剤は、油分を含まないか、又はその含有量が、皮膚外用組成物の全量に対して、１０質量％以下である。油分含有量は、皮膚浸透促進剤の全量に対して、５質量％以下が好ましく、３質量％以下がより好ましく、２質量％以下がさらに好ましく、１質量％以下がさらにより好ましい。この範囲であれば、本発明の皮膚浸透促進剤が含有するヒアルロン酸類の皮膚への浸透性の観点からも好ましい。

[0041] 本発明において、油分は２５℃で液状又は流動状の油性物質である。本発明における油分は、２５℃で液状、流動状、又は半固形状の油性物質であることが好ましく、２５℃で液状、流動状、半固形状、又は固形状の油性物質

であることがより好ましい。固形とは２５℃で流動性がないものをいい、半固形とは２５℃～４５℃の融点を有するものをいい、液状とは２５℃で流動性があるものをいう。油性物質としては、炭化水素類、ろう類、シリコーン類、高級アルコール類、高級脂肪酸類、油脂類、エステル類等が挙げられる。なお、これらの油性物質は、上記溶媒とは異なる目的で配合されるものである。

[0042] 炭化水素類としては、流動パラフィン、流動イソパラフィン、スクワラン、ワセリン、パラフィン、マイクロクリスタリンワックス、ポリブテン、ポリエチレン末、ゲル化炭化水素（プラスチベース等）、オゾケライト、α－オレフィンオリゴマー、軽質流動パラフィン、軽質イソ流動パラフィン、イソドデカン、イソヘキサデカン等が挙げられる。中でも流動パラフィン、流動イソパラフィン、スクワラン、ワセリン、ゲル化炭化水素（プラスチベース等）、α－オレフィンオリゴマー、軽質流動パラフィン、軽質イソ流動パラフィンが好ましく、流動パラフィン、流動イソパラフィン、スクワラン、α－オレフィンオリゴマー、軽質流動パラフィン、軽質イソ流動パラフィンがより好ましい。

[0043] ロウ類としては、ホホバ油、ミツロウ、キャンデリラロウ、コメヌカロウ、綿ロウ、カルナウバロウ、ラノリン、液状ラノリン、還元ラノリン等が挙げられる。中でもホホバ油、ミツロウ、キャンデリラロウ、コメヌカロウが好ましく、ホホバ油が特に好ましい。

[0044] シリコーン類としては、メチルポリシロキサン、架橋型メチルポリシロキサン、高重合メチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン等のフェニル変性シリコーン、デカメチルシクロペンタシロキサン等の環状シリコーン、メチルハイドロジェンポリシロキサン、メチルトリメチコン、ジメチコノール、ジメチコノールクロスポリマー、カプリリルメチコン等のアルキル変性シリコーン、架橋型アルキル変性シリコーン、アミノ変性シリコーン、ポリエーテル変性シリコーン、ポリグリセリン変性シリコーン、架橋型ポリエーテル変性シリコーン、架橋型アルキルポリエーテル変性シリコーン、

シリコーン・アルキル鎖共変性ポリエーテル変性シリコーン、シリコーン・アルキル鎖共変性ポリグリセリン変性シリコーン、ポリエーテル変性分岐シリコーン、ポリグリセリン変性分岐シリコーン、アクリルシリコン、フェニル変性シリコーン、シリコーンレジン等が挙げられる。中でもメチルポリシロキサン、架橋型メチルポリシロキサン、高重合メチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、デカメチルシクロペンタシロキサンが好ましい。

[0045] 高級アルコール類としては、飽和又は不飽和、直鎖又は分岐の炭素数８～２２の高級アルコールが挙げられる。具体的には、カプリルアルコール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セタノール、セトステアリルアルコール、ステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、オクチルドデカノール、イソステアリルアルコール、フィトステロール、コレステロール、オレイルアルコール等が挙げられる。中でもセタノール、セトステアリルアルコール、ステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、オクチルドデカノール、イソステアリルアルコールが好ましく、オクチルドデカノール、イソステアリルアルコールがより好ましい。

[0046] 高級脂肪酸類としては、飽和又は不飽和、直鎖又は分岐の炭素数８～２２の高級アルコールが挙げられる。具体的には、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、及びベヘン酸等が挙げられる。中でも、イソステアリン酸、ステアリン酸、ベヘン酸が好ましく、イソステアリン酸がより好ましい。

[0047] 油脂類としては、アボガド油、アマニ油、ツバキ油、マカデミアナッツ油、ククイナッツ油、ヘーゼルナッツ油、トウモロコシ油、オリーブ油、サフラワー油、キョウニン油、シナモン油、ホホバ油、ブドウ種子油、ヒマワリ油、アーモンド油、メドウフォーム油、サザンカ油、ナタネ油、ゴマ油、カカオ脂、ヤシ油、硬化ヤシ油、パーム油、パーム核油、モクロウ核油、モクロウ、小麦胚芽油、米胚芽油、米ヌカ油、綿実油、大豆油、落花生油、茶実

油、月見草油、シア脂、硬化油、オレンジラフィー油、馬油等が挙げられる。中でもアボガド油、マカデミアナッツ油、オリーブ油、ブドウ種子油、ヒマワリ油、アーモンド油、メドウフォーム油、ゴマ油、パーム油、パーム核油、米胚芽油、米ヌカ油、大豆油、月見草油、シア脂、オレンジラフィー油が好ましい。

[0048] エステル類としては、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、パルミチン酸イソプロピル、パルミチン酸セチル、イソノナン酸イソノニル、アジピン酸ジイソプロピル、オレイン酸デシル、オレイン酸オレイル、オレイン酸イソデシル、ジメチルオクタン酸ヘキシルデシル、セバシン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジ－２－エチルヘキシル、ミリスチン酸２－ヘキシルデシル、パルミチン酸２－エチルヘキシル、アジピン酸ジイソプロピル、イソノナン酸イソトリデシル、乳酸セチル、イソステアリン酸イソステアリル、１２－ヒドロキシステアリン酸コレステリル、ステアリン酸コレステリル、オレイン酸コレステリル、マカデミアナッツ脂肪酸フィトステリル、オレイン酸フィトステリル、パルミチン酸デキストリン、ステアリン酸イヌリン、水素添加ホホバ油、ジ－２－エチルヘキシル酸エチレングリコール、ジペンタエリスリトール脂肪酸エステル、ジカプリン酸ネオペンチルグリコール、トリメリト酸トリ２－エチルヘキシル、トリメリト酸トリトリデシル、トリ－２－エチルヘキシル酸トリメチロールプロパン、トリイソステアリン酸トリメチロールプロパン、テトラ－２－エチルヘキサン酸ペンタエリスリトール、トリ－２－エチルヘキサン酸グリセリン、トリイソステアリン酸トリメチロールプロパン、ジイソステアリン酸ポリグリセリル、）モノイソステアリン酸ポリグリセリル、トリ（カプリル酸／カプリン酸）グリセリル、トリ（カプリル酸／カプリン酸／ミリスチン酸／ステアリン酸）グリセリル、オレイン酸オレイル、ラウロイルグルタミン酸ジ（フィトステリル／オクチルドデシル）、ラウロイルグルタミン酸ジ（オクチルドデシル／フィトステリル／ベヘニル）、クエン酸トリエチル、ダイマージリノール酸（フィトステリル／イソステアリル／セチル／ステアリル／ベヘニル）、

ダイマージリノール酸ダイマージリノレイル、トリポリヒドロキシステアリン酸ジペンタエリスリチル、トリ（ベヘン酸／イソステアリン酸／エイコサン二酸）グリセリル、リンゴ酸ジイソステアリル、クエン酸トリエチル等が挙げられる。中でも、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、パルミチン酸イソプロピル、イソノナン酸イソノニル、オレイン酸オレイル、セバシン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジ－２－エチルヘキシル、パルミチン酸２－エチルヘキシル、アジピン酸ジイソプロピル、イソノナン酸イソトリデシル、イソステアリン酸イソステアリル、１２－ヒドロキシステアリン酸コレステリル、ステアリン酸コレステリル、オレイン酸コレステリル、マカデミアナッツ脂肪酸フィトステリル、オレイン酸フィトステリル、パルミチン酸デキストリン、ステアリン酸イヌリン、水素添加ホホバ油、ジ－２－エチルヘキシル酸エチレングリコール、ジペンタエリスリトール脂肪酸エステル、ジカプリン酸ネオペンチルグリコール、トリメリト酸トリ２－エチルヘキシル、トリメリト酸トリトリデシル、トリ－２－エチルヘキシル酸トリメチロールプロパン、トリイソステアリン酸トリメチロールプロパン、テトラ－２－エチルヘキサン酸ペンタエリスリトール、トリ－２－エチルヘキサン酸グリセリン、トリイソステアリン酸トリメチロールプロパン、ジイソステアリン酸ポリグリセリル、）モノイソステアリン酸ポリグリセリル、トリ（カプリル酸／カプリン酸）グリセリル、トリ（カプリル酸／カプリン酸／ミリスチン酸／ステアリン酸）グリセリル、オレイン酸オレイル、ラウロイルグルタミン酸ジ（フィトステリル／オクチルドデシル）、ラウロイルグルタミン酸ジ（オクチルドデシル／フィトステリル／ベヘニル）、クエン酸トリエチル、ダイマージリノール酸（フィトステリル／イソステアリル／セチル／ステアリル／ベヘニル）、ダイマージリノール酸ダイマージリノレイル、トリポリヒドロキシステアリン酸ジペンタエリスリチル、トリ（ベヘン酸／イソステアリン酸／エイコサン二酸）グリセリルが好ましい。

[0049] 本発明の皮膚浸透促進剤において、油分は、１種又は２種以上を使用できる。

[0050] ［任意成分］

本発明の皮膚浸透促進剤は、本発明の効果を向上させる目的で上述の（Ａ）～（Ｂ）成分に加えて、ビタミン類、アルカンジオール、多価アルコール、グリコールエーテル、増粘剤等を含んでもよい。また、これら以外にも、本発明の効果を損なわない範囲でその他の成分を含んでいてもよい。なお、これらの成分は、それぞれ１種単独で使用してもよく、また２種以上を任意に組み合わせて使用してもよい。また、各成分として具体的に例示されている化合物が重複している場合には、いずれかの成分として含まれていればよい。

[0051] （ビタミン類）

上記ビタミン類としては、例えば、レチノール、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール等のレチノール誘導体、レチナール、レチノイン酸、レチノイン酸メチル、レチノイン酸エチル、レチノイン酸レチノール、ｄ－δ－トコフェリルレチノエート、α－トコフェリルレチノエート、β－トコフェリルレチノエート等のビタミンＡ類；β－カロチン、α－カロチン、γ－カロチン、δ－カロチン、リコピン、ゼアキサンチン、クリプトキサンチン、エキネノン等のプロビタミンＡ類；δ－トコフェロール、α－トコフェロール、β－トコフェロール、コハク酸ｄｌ－α－トコフェロール、コハク酸ｄｌ－α－トコフェロールカルシウム、δ－トコフェロール、ニコチン酸トコフェロール等のビタミンＥ類；リボフラビン、フラビンモノヌクレオチド、フラビンアデニンジヌクレオチド、リボフラビン酪酸エステル、リボフラビンテトラ酪酸エステル、リボフラビン５’－リン酸エステルナトリウム、リボフラビンテトラニコチン酸エステル等のビタミンＢ２類；ニコチン酸メチル、ニコチン酸、ニコチン酸アミド等のニコチン酸類；ステアリン酸アスコルビル、ジパルミチン酸Ｌ－アスコルビル、テトライソパルミチン酸アスコルビル（テトラ２－ヘキシルデカン酸アスコルビル）、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、デヒドロアスコルビン酸、アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム、アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム、アスコ

ルビン酸グルコシド、３－Ｏ－エチルアスコルビン酸等のビタミンＣ類；メチルヘスペリジン、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール等のビタミンＤ類；フィロキノン、ファルノキノン等のビタミンＫ類；ジベンゾイルチアミン、ジベンゾイルチアミン塩酸塩、チアミン塩酸塩、チアミンセチル塩酸塩、チアミンチオシアン酸塩、チアミンラウリル塩酸塩、チアミン硝酸塩、チアミンモノリン酸塩、チアミンリジン塩、チアミントリリン酸塩、チアミンモノリン酸エステルリン酸塩、チアミンモノリン酸エステル、チアミンジリン酸エステル、チアミンジリン酸エステル塩酸塩、チアミントリリン酸エステル、チアミントリリン酸エステルモノリン酸塩等のビタミンＢ１類；塩酸ピリドキシン、酢酸ピリドキシン、塩酸ピリドキサール、５’－リン酸ピリドキサール、塩酸ピリドキサミン等のビタミンＢ６類、シアノコバラミン、ヒドロキソコバラミン、デオキシアデノシルコバラミン等のビタミンＢ１２類；葉酸、プテロイルグルタミン酸等の葉酸類；パントテン酸、パントテン酸カルシウム、パントテニルアルコール（パンテノール）、Ｄ－パンテテイン、Ｄ－パンテチン、補酵素Ａ、パントテニルエチルエーテル等のパントテン酸類；ビオチン、ビオシチン等のビオチン類；そのほか、カルニチン、フェルラ酸、α－リポ酸、オロット酸、γ－オリザノール等のビタミン様作用因子等が挙げられる。これらのうち、本発明の皮膚浸透促進剤の効果の観点から、ビタミンＣ類が好ましい。なお、ビタミンＣ類のうち、ビタミンＣ誘導体の一部は、生体内で酵素によりビタミンＣに変換されて作用する。

[0052] ビタミン類を配合する場合、その使用量は、使用感を考慮して適宜選択できるが、本発明の皮膚浸透促進剤の全体に対して、例えば０．００１質量％～３０質量％、好ましくは０．０１質量％～２５質量％、より好ましくは０．１～２０質量％である。

[0053] （アルカンジオール）

本発明の皮膚浸透促進剤は、炭素数５～１０のアルカンジオールを含んでいてもよい。アルカンジオールとしては、炭素数５～１０のものが好ましく

、炭素数５～８のものがより好ましく、炭素数５～６のものがさらに好ましい。また、アルカンジオールは、１，２－アルカンジオールであることが好ましい。

[0054] 炭素数５～１０のアルカンジオールとしては、１，２－ペンタンジオール、１，２－ヘキサンジオール、１，２－ヘプタンジオール、１，２－オクタンジオール、１，２－ノナンジオール、１，２－デカンジオールが挙げられる。中でも１，２－ペンタンジオール、１，２－ヘキサンジオール、１，２－オクタンジオールが好ましく、１，２－ペンタンジオール、１，２－ヘキサンジオールがより好ましく、１，２－ペンタンジオールがさらに好ましい。

[0055] 炭素数５～１０のアルカンジオールの市販品としては、ＨＹＤＲＯＬＩＴＥ－５、ＨＹＤＲＯＬＩＴＥ－５　Ｇｒｅｅｎ（シムライズ（株）製）、ＫＭＯ－６（大阪有機化学工業製）、マイクロケア　Ｅｍｏｌｌｉｅｎｔ　ＰＴＧＪ、マイクロケアＥｍｏｌｌｉｅｎｔ　ＨＸＤ（ＴＨＯＲ製）等が挙げられる。

[0056] 炭素数５～１０のアルカンジオールは、１種又は２種以上を使用できる。

[0057] 本発明の皮膚浸透促進剤における１，２－アルカンジオールの含有量は、０．００１質量％～２０質量％であることが好ましく、０．０１質量％～１５質量％であることがより好ましく、０．１質量％～１０質量％であることがさらに好ましい。アルカンジオールの含有量は、複数種のアルカンジオールを含む場合は、それらの総含有量である。

[0058]（多価アルコール）

本発明の皮膚浸透促進剤は、多価アルコールをさらに含むことができる。本発明の皮膚浸透促進剤に用いられる多価アルコールとしては、化粧品、医薬部外品又は医薬品の多価アルコールとして使用されるものを制限なく使用できる。例えば、グリコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、イソプロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、１，３－ブ

チレングリコール、ペンチレングリコール等）、グリセリン、ジグリセリン、トリグリセリン、ポリグリセリン、ソルビトール、アルカンジオール（プロパンジオール、３－メチル－１，３－ブタンジオール、ペンタンジオール等）等が挙げられる。これらのうち、使用感等も考慮した製剤化の観点から、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、ペンチレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、ソルビトール、アルカンジオール（プロパンジオール、ペンタンジオール、ヘキサンジオール）等が好ましく、ジプロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ペンチレングリコールがより好ましい。

[0059] 多価アルコールの含有量は、本発明の皮膚浸透促進剤中、０．０１質量％～９９．９質量％が好ましく、０．１質量％～７５質量％がより好ましく、０．５質量％～５０質量％がさらにより好ましい。上記範囲であれば、本発明の効果に加え、皮膚浸透促進剤に保湿力と良好な使用感を付与できる。

[0060]（グリコールエーテル）

本発明の皮膚浸透促進剤は、グリコールエーテルをさらに含むことができる。本発明の皮膚浸透促進剤に用いられるグリコールエーテルとしては、化粧品、医薬部外品又は医薬品のグリコールエーテルとして使用されるものを制限なく使用できる。例えば、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、及びエチレングリコールモノプロピルエーテルのようなエチレングリコール系のグリコールエーテル；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エチルエーテル、及びジエチレングリコールモノプロピルエーテルのようなジエチレングリコール系のグリコールエーテル；プロピレングリコールモノエチルエーテル、及びプロピレングリコールモノプロピルエーテルのようなプロピレングリコール系のグリコールエーテル；並びにジプロピレングリコールモノエチルエーテル、及びジプロピレングリコールモノプロピルエーテルのようなジプロピレングリコール系のグリコールエーテル等が挙げられる。中でも、エチレングリコール系、及びジエチレングリコール系のグリコールエーテルが

好ましく、エチレングリコールモノメチルエーテル、及びジエチレングリコールモノエチルエーテルがより好ましく、ジエチレングリコールモノエチルエーテルが特に好ましい。

[0061] グリコールエーテルの含有量は、本発明の皮膚浸透促進剤中、０．０１質量％～９７質量％が好ましく、０．１質量％～５０質量％がより好ましく、０．５質量％～３０質量％がさらにより好ましい。上記範囲であれば、本発明の効果に加え、皮膚浸透促進剤に保湿力と良好な使用感を付与できる。

[0062] （増粘剤）

本発明の皮膚浸透促進剤は、さらに増粘剤を含むことできる。これにより、肌なじみがよく、使用感に優れる皮膚浸透促進剤とすることができる。このような増粘剤として、化粧品、医薬部外品又は医薬品の増粘剤として使用されるものを制限なく使用できる。例えば、寒天、ジェランガム、グアーガム、ローカストビーンガム、カラギーナン、キサンタンガム、デキストラン、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシエチルセルロース、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、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルメチルエーテル、カルボキシビニルポリマー、アクリル酸メタクリル酸アルキル共重合体、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、ベントナイト、デキストリン脂肪酸エステル、ペクチン、（アクリル酸ヒドロキシエチル／アクリロイルジメチルタウリンＮａ）コポリマー、ジメチルジステアリルアンモニウムヘクトライト、（アクリロイルジメチルタウリンアンモニウム／ビニルピロリドン）コポリマー、（アクリロイルジメチルタウリンアンモニウムメタクリル酸ベヘネス－２５）クロスコポリマー、（アクリロイルジメチルタウリンアンモニウム／メタクリル酸ステアレス－２５）クロスポリマー、ジステアリン酸ポリエチレングリコール、トリイソステアリン酸エチレングリコール、トリイソス

テアリン酸ポリオキシエチレン（２０）メチルグルコシド等が挙げられる。これらのうち、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシエチルセルロース、キサンタンガム、アクリル酸メタクリル酸アルキル共重合体、（アクリル酸ヒドロキシエチル／アクリロイルジメチルタウリンＮａ）コポリマー、及び（アクリロイルジメチルタウリンアンモニウム／ビニルピロリドン）コポリマーがより好ましい。

[0063] 増粘剤の含有量は、本発明の皮膚浸透促進剤中、０．０００１質量％～２０質量％が好ましく、０．００１質量％～１０質量％がより好ましく、０．０５質量％～５質量％がさらに好ましい。増粘剤の含有量が上記範囲であれば、肌なじみがよく、使用感に優れる皮膚浸透促進剤とすることができる。

[0064] （その他の成分）

本発明の皮膚浸透促進剤には、上述の成分以外にも、他の有用な作用を付加するため、紫外線散乱成分、紫外線吸収成分、ＤＮＡ損傷の予防及び／又は修復作用を有する成分、ブライトニング成分、抗炎症成分、細胞賦活化成分、収斂成分、抗酸化成分、老化防止成分、保湿成分、角質柔軟成分、血行促進成分等の各種成分を、１種又は２種以上組み合わせて配合してもよい。これらの各成分としては、医薬品、医薬部外品、化粧品分野等において使用され得るも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。また、以下の複数の成分に該当するものは、それらのうちの任意の効能の成分として添加できるものとする。

[0065] 上記紫外線散乱成分としては、例えば、酸化亜鉛、酸化チタン、酸化鉄、酸化セリウム、酸化ジルコニウム、ケイ酸チタン、ケイ酸亜鉛、無水ケイ酸、ケイ酸セリウム、含水ケイ酸等の無機化合物や、それらの無機化合物を含水ケイ酸、水酸化アルミニウム、マイカやタルク等の無機粉体で被覆したり、ポリアミド、ポリエチレン、ポリエステル、ポリスチレン、ナイロン等の樹脂粉体に複合化したもの、さらにシリコン油や脂肪酸アルミニウム塩等で

処理したもの等が挙げられる。中でも、酸化亜鉛、酸化チタン、酸化鉄等の無機化合物や、これらの無機化合物を水酸化アルミニウム、含水ケイ酸、マイカやタルク等の無機粉体やシリコン油で被覆したものが好ましい。

[0066] 上記紫外線吸収成分としては、例えば、パラメトキシケイ皮酸２－エチルヘキシル、２－［４－（ジエチルアミノ）－２－ヒドロキシベンゾイル］安息香酸ヘキシルエステル、２，４，６－トリス［４－（２－エチルヘキシルオキシカルボニル）アニリノ］－１，３，５－トリアジン、ジメトキシベンジリデンオキソイミダゾリジンプロピオン酸２－エチルヘキシル、２，４－ビス－［｛４－（２－エチルヘキシルオキシ）－２－ヒドロキシ｝－フェニル］－６－（４－メトキシフェニル）－１，３，５－トリアジン等が挙げられる。

[0067] 上記ブライトニング成分としては、例えば、ハイドロキノン；プラセンタ；アルブチン；コウジ酸；エラグ酸；フィチン酸；トラネキサム酸；４－ｎ－ブチルレゾルシノール；カミツレエキス；ビタミンＡ又はその誘導体、パントテン酸又はその誘導体等のビタミン類等が挙げられる。更に、ブライトニング作用を有する植物成分をブライトニング成分として用いてもよく、かかる植物成分としては、イリス（アイリス）、アーモンド、アロエ、イチョウ、ウーロン茶、エイジツ、オウゴン、オウレン、オトギリソウ、オドリコソウ、海藻、カッコン、クチナシ、クジン、クロレラ、ゴバイシコムギ、コメ、コメハイガ、オリザノール、コメヌカ、サイシン、サンショウ、シソ、シャクヤク、センキュウ、ソウハクヒ、ダイズ、納豆、茶、トウキ、トウキンセンカ、ニンニク、ハマメリス、ベニバナ、ボタンピ、ヨクイニン、トウキ、アメジスト、アセンヤク、アセビワラビ、イヌマキ、エノキ、カキ（Ｄｉｏｓｐｙｒｏｓ　ｋａｋｉ）、キササゲ、クロマメ、ゲンチアナ、ゲンジン、サルサ、サヤインゲンショクマ、ジュウロウ、セージ、ゼンコ、ダイコン、ツツジ、ツクシハギ、トシン、ニガキ、パセリ、ヒイラギ、ホップ、マルバハギ、チョウジ、カンゾウ、グレープフルーツ等に由来する成分が挙げられる。好ましくは、イリス（アイリス）、アロエ、イチョウ、ウーロン茶

、エイジツ、オウゴン、オウレン、オトギリソウ、オドリコソウ、海藻、カッコン、クチナシ、クジン、ゴバイシ、コムギ、コメ、コメヌカ、サイシン、サンショウ、シソ、シャクヤク、センキュウ、ソウハクヒ、茶、トウキ、トウキンセンカ、ハマメリス、ベニバナ、ボタンピ、ヨクイニン、アメジスト、アセンヤク、エノキ、カキ（Ｄｉｏｓｐｙｒｏｓ　ｋａｋｉ）、キササゲ、クロマメ、ゲンチアナ、サルサ、サヤインゲン、ジュウロウ、セージ、ゼンコ、ダイコン、ツツジ、ツクシハギ、トシン、ニガキ、パセリ、ヒイラギ、ホップ、チョウジ、カンゾウ、グレープフルーツ及びトウキ由来成分であり、より好ましくは、イリス（アイリス）、アロエ、イチョウ、エイジツ、オゴン、オウレン、オトギリソウ、クチナシ、クジン、コメ、コメヌカ、サイシン、シャクヤク、センキュウ、ソウハクヒ、茶、トウキ、トウキンセンカ、ハマメリス、ベニバナ、ボタンピ、アメジスト、アセンヤク、エノキ、カキ（Ｄｉｏｓｐｙｒｏｓ　ｋａｋｉ）、セージ、ダイコン、ツツジ、パセリ、ホップ、カンゾウ、グレープフルーツ及びヨクイニン由来成分が挙げられる。これらのうち、イリス（アイリス）由来成分であるイリス根エキス、海藻由来成分である、褐藻エキス、カラフトコンブエキス、及びアロエエキスがさらに好ましい。これらの植物成分を本発明の皮膚浸透促進剤に用いる場合、植物成分の形態は特に制限されないが、通常は植物エキス（植物抽出物）や精油等の態様で使用することができる。なお、上記植物成分中に記載の（　）内は、その植物の学名、別名又は生薬名である。

[0068] 上記抗炎症成分としては、例えば、アラントイン、カラミン、トラネキサム酸、グリチルリチン酸若しくはその誘導体又はそれらの塩、グリチルレチン酸若しくはその誘導体又はそれらの塩、酸化亜鉛、アズレン、酢酸トコフェロール、塩酸ピリドキシン、メントール、カンフル、テレピン油、インドメタシン、サリチル酸又はその誘導体等が挙げられる。好ましくはグリチルリチン酸若しくはその誘導体又はそれらの塩（例えば、グリチルリチン酸ジカリウム等）、グリチルレチン酸若しくはその誘導体又はそれらの塩、又は酸化亜鉛である。

[0069] 上記細胞賦活化成分としては、例えば、γ－アミノ酪酸、ε－アミノカプロン酸等のアミノ酸類：グリコール酸、乳酸等のα－ヒドロキシ酸類：タンニン、フラボノイド、サポニン、アラントイン、感光素３０１号等が挙げられる。

[0070] 上記収斂成分としては、例えば、ミョウバン、クロロヒドロキシアルミニウム、塩化アルミニウム、アラントインアルミニウム塩、硫酸亜鉛、硫酸アルミニウムカリウム等の金属塩；タンニン酸、クエン酸、乳酸、コハク酸等の有機酸を挙げることができる。

[0071] 上記抗酸化成分としては、例えば、ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシトルエン、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、フラボノイド、グルタチオン、グルタチオンペルオキシダーゼ、グルタチオン－Ｓ－トランスフェラーゼ、カタラーゼ、スーパーオキサイドジスムターゼ、チオレドキシン、タウリン、チオタウリン、ヒポタウリン、Ｌ－システイン塩酸塩、アスタキサンチン等が挙げられる。

[0072] 上記老化防止成分としては、例えば、パンガミン酸、ウルソール酸、ウコンエキス、スフィンゴシン誘導体、ケイ素、ケイ酸、Ｎ－メチル－Ｌ－セリン、メバロノラクトン等が挙げられる。

[0073] 上記保湿成分としては、例えば、アラニン、セリン、ロイシン、イソロイシン、スレオニン、グリシン、トリメチルグリシン、プロリン、ヒドロキシプロリン、グルコサミン、テアニン等のアミノ酸及びその誘導体；グリセリン等の多価アルコール；ソルビトール等の糖アルコール；レシチン、水素添加レシチン等のリン脂質；乳酸、ピロリドンカルボン酸ナトリウム、尿素等のＮＭＦ由来成分、ラベンダー油、アッケシソウエキス等の植物由来成分等が挙げられる。

[0074] 上記角質柔軟成分としては、例えば、ラノリン、尿素、フィチン酸、乳酸、乳酸塩、グリコール酸、サリチル酸、リンゴ酸、クエン酸等が挙げられる。

[0075] 上記血行促進成分としては、例えば、植物（例えば、オタネニンジン、ア

シタバ、アルニカ、イチョウ、ウイキョウ、エンメイソウ、オランダカシ、カミツレ、ローマカミツレ、カロット、ゲンチアナ、ゴボウ、コメ、サンザシ、シイタケ、セイヨウサンザシ、セイヨウネズ、センキュウ、センブリ、タイム、チョウジ、チンピ、トウキ、トウニン、トウヒ、ニンジン、ニンニク、ブッチャーブルーム、ブドウ、ボタン、マロニエ、メリッサ、ユズ、ヨクイニン、ローズマリー、ローズヒップ、チンピ、トウキ、トウヒ、モモ、アンズ、クルミ、トウモロコシ）に由来する成分；ニコチン酸トコフェロール、グルコシルヘスペリジン、ヘスペリジンが挙げられる。

[0076] また本発明の皮膚浸透促進剤には、上記各成分に加えてその用途あるいは剤形に応じて、医薬品、医薬部外品、又は化粧品等の分野に通常使用される添加剤を適宜配合してもよい。配合できる添加剤としては、特に制限されないが、例えば、界面活性剤、保存剤、ｐＨ調整剤、キレート剤、安定化剤、刺激軽減剤、着色剤、分散剤、香料等の添加剤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種以上を任意に組み合わせて配合することができる。またこれらの使用量は、従来公知の範囲から本発明の効果を損なわない範囲で、適宜決定することができる。

[0077] 上記界面活性剤としては、例えば、ステアリン酸ソルビタン、ステアリン酸ＰＥＧソルビタン、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノイソステアレート及びソルビタンモノラウレート等のソルビタンエステル；ＰＯＥ－ソルビタンモノオレエート；ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（ＨＣＯ－１０）；グリセリンモノオレエート、グリセリンモノステアレート、及びグリセリンモノミリステート等のグリセリン脂肪酸エステル；モノイソステアリルグリセリルエーテルやモノミリスチルグリセリルエーテル等のグリセリンアルキルエーテル；ステアリン酸ポリグリセリド、イソステアリン酸ポリグリセリル－１０、ジグリセリルモノステアレート、デカグリセリルデカステアレート、デカグリセリルデカイソステアレート、及びジグリセリルジイソステアレート等のポリグリセリン脂肪酸エステル等の各種非イオン界面活性剤：あるいはレシチン、水素添加レシチン、サポニン、サーファクチンナト

リウム、コレステロール、胆汁酸等の天然由来の界面活性剤等を例示することができる。

[0078] 上記保存剤としては、例えば、安息香酸、安息香酸ナトリウム、デヒドロ酢酸、デヒドロ酢酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸イソブチル、パラオキシ安息香酸イソプロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ベンジル、パラオキシ安息香酸メチル、フェノキシエタノール等が挙げられる。

[0079] 上記ｐＨ調整剤としては、例えば、無機酸（塩酸、硫酸等）、有機酸（乳酸、乳酸ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム、コハク酸、コハク酸ナトリウム等）、無機塩基（水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等）、有機塩基（トリエタノールアミン、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等）等が挙げられる。

[0080] 上記キレート剤としては、例えば、エチレンジアミン４酢酸（エデト酸）、エチレンジアミン４酢酸塩（ナトリウム塩（エデト酸ナトリウム：日本薬局方、ＥＤＴＡ－２Ｎａ等）、カリウム塩等）、フィチン酸、グルコン酸、ポリリン酸、メタリン酸等が挙げられる。中でも、エデト酸ナトリウムが好ましい。

[0081] 上記安定化剤としては、例えば、硫酸マグネシウム、ポリアクリル酸ナトリウム、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール等が挙げられる。

[0082] 上記刺激低減剤としては、例えば、甘草エキス、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム等が挙げられる。

[0083] 上記着色剤としては、無機顔料、天然色素等が挙げられる。

[0084] 上記分散剤としては、例えば、ピロリン酸ナトリウム、ヘキサメタリン酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルビニルエーテル／無水マレイン酸架橋コポリマー、有機酸等が挙げられる。

[0085] ［ｐＨ］

本発明の皮膚浸透促進剤は、通常ｐＨ２．０～９．０の液性を備えていれ

ばよいが、皮膚や粘膜に対する低刺激性、及び皮膚使用感のよさという観点から、好ましくはｐＨ３．０～８．５、より好ましくはｐＨ３．５～８．０である。

[0086] ［性状・製剤］

本発明の皮膚浸透促進剤の性状は、特に限定されず、液体状、流動状、又は半固形状とすることができる。また製剤形態としては、例えば、液剤、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、乳液、軟膏剤、ゲル剤、リニメント剤、ローション剤、不織布に薬液を含浸させたシート剤等の製剤とすることができる。中でも、乳剤、クリーム剤、乳液、軟膏剤、ゲル剤、ローション剤が好適であり、クリーム剤、乳液、軟膏剤、ゲル剤が特に好適である。

[0087] なお、本発明の皮膚浸透促進剤を充填する容器としては、公知の形状の容器を制限なく使用できる。容器の素材も特に限定されず、例えば、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート、ポリアリレート、ポリカーボネート、ポリエチレン、ポリプロピレンのようなプラスチック製やガラス製等の素材の容器に充填して提供されることもできる。容器としては、特にポリエチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート、又はポリアリレートを素材とする容器が好ましい。

[0088] ［皮膚浸透促進剤の製造方法］

本発明の皮膚浸透促進剤は、（Ａ）ヒアルロン酸類、又は（Ａ）ヒアルロン酸類及び（Ｂ）ヒアルロン酸類、並びに上述したその他の成分を適宜選択して配合することにより製造することができる。本発明の皮膚浸透促進剤の製造方法は特に制限されず、上記成分を、常法により溶媒中で混合することにより製造することができる。

[0089] 上述の説明から理解されるとおり、本発明は、「（Ｂ）重量平均分子量１００万以上のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩の皮膚浸透促進剤の製造のための、（Ａ）重量平均分子量６０万以下のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩の使用。」もその範囲に含むものである。上記使用においては、（Ａ）成分が、ヒアルロン酸ヒドロキシプロピルト

リモニウム、加水分解ヒアルロン酸、加水分解ヒアルロン酸アルキル（Ｃ１２－１３）グリセリル、及びヒアルロン酸ナトリウムから成る群より選択される少なくとも１種であることが好ましい。上記皮膚浸透促進剤については、皮膚浸透促進剤の項の説明をそのまま適用できる。

[0090] ＜皮膚浸透促進方法＞

本発明は、（Ａ）重量平均分子量６０万以下のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩を用いることを特徴とする、（Ｂ）重量平均分子量１００万以上のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩の皮膚浸透促進方法も含む。本発明の皮膚浸透促進方法によると、重量平均分子量が６０万以下のヒアルロン酸等を用いることで、重量平均分子量１００万以上のヒアルロン酸等の皮膚浸透性を顕著に向上させることができる。ヒアルロン酸は極めて高分子量であるため、皮膚外用剤成分として用いる場合、皮膚に浸透し難く、実用上十分にその機能を発揮できない場合がある等の不都合があったが、本発明の方法によって、重量平均分子量が６０万以下のヒアルロン酸等を用いることで、高分子量のヒアルロン酸等を皮膚の深部まで浸透させることが可能となる。

[0091] 本発明の皮膚浸透促進方法は、上述の本発明の皮膚浸透促進剤を用いて重量平均分子量１００万以上のヒアルロン酸等の皮膚浸透性を促進させる方法である。本発明の皮膚浸透促進剤については、皮膚浸透促進剤の項の説明をそのまま適用できる。

[0092] ＜皮膚浸透抑制剤＞

本発明の皮膚浸透抑制剤は、（Ｃ）重量平均分子量６０万以上のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩（以下、「（Ｃ）ヒアルロン酸類」とのいう）を含有する、（Ｄ）重量平均分子量１０万以下のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩（以下、「（Ｄ）ヒアルロン酸類」とのいう）の皮膚浸透抑制剤である。本発明の皮膚浸透抑制剤は、重量平均分子量が６０万以上のヒアルロン酸等を含有することで、重量平均分子量１０万以下のヒアルロン酸等の皮膚浸透性を顕著に抑制することができる。ヒア

ルロン酸は極めて高分子量であるため、皮膚外用剤成分として用いる場合、皮膚に浸透し難く、実用上十分にその機能を発揮できない場合がある等の不都合があった。そのため、ヒアルロン酸を低分子化して浸透性を向上させる試みが行われている。しかし、重量平均分子量１０万以下のヒアルロン酸は、皮膚浸透性には優れるものの、皮膚表面領域に留まる時間が短くなる場合があり、重量平均分子量１０万以下のヒアルロン酸を含む外用剤等を適用後、比較的早期に皮膚表面が乾燥してしまうという不都合があった。本発明の皮膚浸透抑制剤を用いると、重量平均分子量１０万以下のヒアルロン酸の皮膚の深部への浸透を抑制することができるため、皮膚表面付近に重量平均分子量１０万以下のヒアルロン酸を留めることができ、皮膚表面の乾燥の問題を解決することができる。

[0093] （Ｄ）ヒアルロン酸類を含有する皮膚外用組成物に、本発明の皮膚浸透抑制剤を配合することで、（Ｄ）ヒアルロン酸類の皮膚浸透性が低下した皮膚外用組成物としてもよい。この場合、本発明の皮膚浸透抑制剤は、皮膚外用組成物に対する添加剤として適用することができる。また、皮膚浸透を抑制させる対象となる（Ｄ）ヒアルロン酸類を含有する皮膚外用組成物を適用した肌に対して、本発明の皮膚浸透抑制剤を別途適用して、（Ｄ）ヒアルロン酸類の皮膚浸透抑制効果を得てもよい。この場合、本発明の皮膚浸透抑制剤は、皮膚外用組成物として適用することができる。さらに、（Ｃ）ヒアルロン酸類を含有する皮膚浸透抑制剤中に、皮膚浸透を抑制させる対象となる（Ｄ）ヒアルロン酸類も一緒に含有させた形態としてもよい。この場合も、本発明の皮膚浸透抑制剤は、皮膚外用組成物として適用ことができる。

[0094] 本発明の皮膚浸透抑制剤は、（Ｃ）ヒアルロン酸類に加えて、上述のとおり（Ｄ）ヒアルロン酸類を含んでもよいし、さらに本発明の効果を損なわない範囲で、また本発明の効果を向上させる目的で、各種任意成分を含んでいてもよい。以下に本発明の皮膚浸透抑制剤が含有する各成分等について詳細に説明する。

[0095] ［（Ｃ）重量平均分子量６０万以上のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体、

又はそれらの塩］

本発明の皮膚浸透抑制剤が含有する、（Ｃ）重量平均分子量６０万以上のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩は、上述のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩において、重量平均分子量が６０万以上のものであれば特に限定されるものではない。

[0096] 本発明の皮膚浸透抑制剤が含有する（Ｃ）ヒアルロン酸類としては、ヒアルロン酸塩として、例えば、ヒアルロン酸のナトリウム塩、カリウム塩、亜鉛塩、アンモニウム塩が好ましく、ナトリウム塩、アンモニウム塩が好ましい例として挙げられる。

[0097] 本発明の皮膚浸透抑制剤が含有する（Ｃ）ヒアルロン酸類としては、ヒアルロン酸誘導体として、例えば、アセチル化ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリモニウム、架橋型ヒアルロン酸、カルボキシメチルヒアルロン酸、ヒアルロン酸プロピレングリコール、ヒアルロン酸ジメチルシラノール等が挙げられ、より好ましいヒアルロン酸誘導体として、ヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリモニウム、架橋型ヒアルロン酸、ヒアルロン酸プロピレングリコール、ヒアルロン酸ジメチルシラノールが挙げられる。

[0098] アセチル化ヒアルロン酸は、好ましくはヒアルロン酸の水酸基がアセチル化したものである。ヒアルロン酸は構成単位（２糖）あたり４個の水酸基を有しており、アセチル化ヒアルロン酸としては、水酸基の２～４個がアセチル化したものが好ましい。

[0099] 本発明の皮膚浸透抑制剤が含有する（Ｃ）ヒアルロン酸類としては、ヒアルロン酸誘導体の塩として、例えば、アセチル化ヒアルロン酸ナトリウム、アセチル化ヒアルロン酸カリウム、アセチル化ヒアルロン酸カルシウム、アセチル化ヒアルロン酸マグネシウム、アセチル化ヒアルロン酸亜鉛、アセチル化ヒアルロン酸アンモニウム、ヒアルロン酸クロスポリマーナトリウム、ヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリモニウム等が好ましい例として挙げられる。

[0100] 本発明の皮膚浸透抑制剤が含有する（Ｃ）ヒアルロン酸類の好ましい具体

例としては、ヒアルロン酸ナトリウム（重量平均分子量６０万、１２０万）、ヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリモニウム（重量平均分子量６０万）、ヒアルロン酸クロスポリマーナトリウム（重量平均分子量７００万）、カルボキシメチルヒアルロン酸ナトリウム（重量平均分子量１２０万）等が挙げられる。

[0101] （Ｃ）ヒアルロン酸類の市販品としては、ヒアロベール（商品名）（キユーピー株式会社；重量平均分子量５０～８０万）、ヒアロキャッチ（商品名）（キユーピー株式会社；重量平均分子量８０万～１２０万）、ヒアルジョン（商品名）（キッコーマンバイオケミファ株式会社；ヒアルロン酸プロピレングリコール）、Ｄ．Ｓ．Ｈ．ＣＮ６（商品名）（ＥＸＳＹＭＯＬ　Ｓ．Ａ．Ｍ；ヒアルロン酸ジメチルシラノール）、Ｄ．Ｓ．Ｈ．ＣＮ（商品名）（ＥＸＳＹＭＯＬ　Ｓ．Ａ．Ｍ；ヒアルロン酸ジメチルシラノール）等が挙げられる。

[0102] 本発明の皮膚浸透抑制剤中の（Ｃ）ヒアルロン酸類の含有量は、皮膚浸透抑制剤の全量に対して、０．００００５質量％以上が好ましく、０．０００１質量％以上がより好ましく、０．００５質量％以上がさらに好ましく、０．００１質量％以上がさらにより好ましい。また、（Ｃ）ヒアルロン酸類の含有量は、皮膚浸透抑制剤の全量に対して、１０．０質量％以下が好ましく、５．０質量％以下がより好ましく、３．０質量％以下がさらに好ましく、１．０質量％以下がさらにより好ましい。さらに、本発明の皮膚浸透抑制剤中の（Ｃ）ヒアルロン酸類の含有量は、皮膚浸透抑制剤の全量に対して、０．００００１質量％以上１０．０質量％以下であり、０．０００１質量％以上５．０質量％以下であることが好ましく、０．００５質量％以上３．０質量％以下であることがより好ましく、０．０１質量％以上１．０質量％以下が特に好ましい。（Ｃ）ヒアルロン酸類の含有量を上記範囲内とすることで、（Ｄ）ヒアルロン酸類の皮膚への浸透性を効果的に抑制することができる。なお、（Ｃ）ヒアルロン酸類の含有量は、複数種の（Ｃ）ヒアルロン酸類を含む場合は、それらの総含有量である。

[0103] [（Ｄ）重量平均分子量１０万以下のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体、又はそれらの塩]

本発明の皮膚浸透抑制剤は、上述の（Ｃ）ヒアルロン酸類に加えて、皮膚浸透抑制される対象である（Ｄ）重量平均分子量１０万以下のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩を含有していてもよい。（Ｄ）重量平均分子量１０万以下のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩は、上述のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩において、重量平均分子量が１０万以下のものであれば特に限定されるものではない。

[0104] 本発明の皮膚浸透抑制剤が含有する（Ｄ）ヒアルロン酸類としては、ヒアルロン酸塩として、例えば、ヒアルロン酸のナトリウム塩、カリウム塩、亜鉛塩、アンモニウム塩が好ましく、ナトリウム塩、アンモニウム塩が好ましい例として挙げられる。

[0105] 本発明の皮膚浸透抑制剤が含有する（Ｄ）ヒアルロン酸類としては、ヒアルロン酸誘導体として、例えば、アセチル化ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリモニウム、加水分解ヒアルロン酸アルキル（炭素数１２～１３のアルキル基；Ｃ１２－１３）グリセリル、架橋型ヒアルロン酸、カルボキシメチルヒアルロン酸、ヒアルロン酸プロピレングリコール、ヒアルロン酸ジメチルシラノールが挙げられ、より好ましいヒアルロン酸誘導体として、アセチル化ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリモニウム、加水分解ヒアルロン酸アルキル（Ｃ１２－１３）グリセリル、架橋型ヒアルロン酸、ヒアルロン酸プロピレングリコール、ヒアルロン酸ジメチルシラノールが好ましい例として挙げられる。

[0106] アセチル化ヒアルロン酸は、好ましくはヒアルロン酸の水酸基がアセチル化したものである。ヒアルロン酸は構成単位（２糖）あたり４個の水酸基を有しており、アセチル化ヒアルロン酸としては、水酸基の２～４個がアセチル化したものが好ましい。

[0107] 本発明の皮膚浸透抑制剤が含有する（Ｄ）ヒアルロン酸類としては、ヒアルロン酸誘導体の塩として、例えば、アセチル化ヒアルロン酸ナトリウム、

アセチル化ヒアルロン酸カリウム、アセチル化ヒアルロン酸カルシウム、アセチル化ヒアルロン酸マグネシウム、アセチル化ヒアルロン酸亜鉛、アセチル化ヒアルロン酸アンモニウム、ヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリモニウム等が好ましい例として挙げられる。

[0108] 本発明の皮膚浸透抑制剤が含有する（Ｄ）ヒアルロン酸類の好ましい具体例としては、加水分解ヒアルロン酸（重量平均分子量１万）、加水分解ヒアルロン酸ナトリウム（重量平均分子量１万又は２０００）、アセチル化ヒアルロン酸ナトリウム（重量平均分子量１０万）、加水分解ヒアルロン酸アルキル（Ｃ１２－１３）グリセリル（重量平均分子量１万）等が挙げられ、これらのうち加水分解ヒアルロン酸、加水分解ヒアルロン酸ナトリウム、加水分解ヒアルロン酸アルキル（Ｃ１２－１３）グリセリルがより好ましい。

[0109] （Ｄ）ヒアルロン酸類の市販品としては、アセチル化ヒアルロン酸ナトリウム（商品名）（資生堂株式会社；重量平均分子量１～１０万）、ヒアロリペア（商品名）（キユーピー株式会社；重量平均分子量１万以下）、ヒアルジョン（商品名）（キッコーマンバイオケミファ株式会社；ヒアルロン酸プロピレングリコール）、Ｄ．Ｓ．Ｈ．ＣＮ６（商品名）（ＥＸＳＹＭＯＬ Ｓ．Ａ．Ｍ；ヒアルロン酸ジメチルシラノール）、Ｄ．Ｓ．Ｈ．ＣＮ（商品名）（ＥＸＳＹＭＯＬ Ｓ．Ａ．Ｍ；ヒアルロン酸ジメチルシラノール）等が挙げられる。

[0110] 本発明の皮膚浸透抑制剤が（Ｄ）ヒアルロン酸類を含む場合、皮膚浸透抑制剤中の（Ｄ）ヒアルロン酸類の含有量は、皮膚浸透抑制剤の全量に対して、０．００００５質量％以上が好ましく、０．０００１質量％以上がより好ましく、０．００５質量％以上がさらに好ましく、０．００１質量％以上がさらにより好ましい。また、（Ｄ）ヒアルロン酸類の含有量は、皮膚浸透抑制剤の全量に対して、１０．０質量％以下が好ましく、５．０質量％以下がより好ましく、３．０質量％以下がさらに好ましく、１．０質量％以下がさらにより好ましい。さらに、本発明の皮膚浸透抑制剤中の（Ｄ）ヒアルロン酸類の含有量は、皮膚浸透抑制剤の全量に対して、０．００００５質量％以

上１０．０質量％以下であり、０．０００１質量％以上５．０質量％以下であることが好ましく、０．０００５質量％以上３．０質量％以下であることがより好ましく、０．００１質量％以上１．０質量％以下が特に好ましい。（Ｄ）ヒアルロン酸類の含有量を上記範囲内とすることで、（Ｃ）ヒアルロン酸類による十分な皮膚浸透抑制効果が得られる。なお、（Ｄ）ヒアルロン酸類の含有量は、複数種の（Ｄ）ヒアルロン酸類を含む場合は、それらの総含有量である。

[0111] 本発明の皮膚浸透抑制剤が（Ｄ）ヒアルロン酸類を含む場合、皮膚浸透抑制剤中の（Ｃ）ヒアルロン酸類の含有濃度と（Ｄ）ヒアルロン酸類の含有濃度の比は、（Ｃ）ヒアルロン酸類の含有濃度（質量％）の（Ｄ）ヒアルロン酸類の含有濃度（質量％）に対する比（（Ｃ）ヒアルロン酸類の含有濃度（質量％）／（Ｄ）ヒアルロン酸類の含有濃度（質量％））が、０．００１以上１００以下であり、０．００５以上１００以下であることが好ましく、０．０１以上５０以下であることがより好ましく、０．０５以上１０以下であることがさらに好ましく、０．１以上５以下であることが特に好ましい。（Ｃ）ヒアルロン酸類の含有濃度（質量％）の（Ｃ）ヒアルロン酸類の含有濃度（質量％）に対する比を上記範囲内とすることで、（Ｃ）ヒアルロン酸類による十分な皮膚浸透抑制効果が得られる。

[0112] ［その他のヒアルロン酸類］

本発明の皮膚浸透抑制剤は、（Ｃ）ヒアルロン酸類、又は（Ｃ）ヒアルロン酸類と（Ｄ）ヒアルロン酸類に加えて、これら以外のヒアルロン酸類を含んでいてもよい。その他のヒアルロン酸類の種類は特に限定されない。

[0113] 本発明の皮膚浸透抑制剤は、上述の成分に加えて、本発明の皮膚浸透促進剤と同様に、本発明の効果を損なわない範囲で、また本発明の効果を向上する目的で、溶媒、油分、任意成分、その他の成分、添加剤を含んでもよい。これらの成分の詳細な説明は皮膚浸透促進剤の項における記載において「皮膚浸透促進剤」を「皮膚浸透抑制剤」と読みかえた上でそのまま適用できる。

[0114] ［ｐＨ］

本発明の皮膚浸透抑制剤は、通常ｐＨ２．０～９．０の液性を備えていればよいが、皮膚や粘膜に対する低刺激性、及び皮膚使用感のよさという観点から、好ましくはｐＨ３．０～８．５、より好ましくはｐＨ３．５～８．０である。

[0115] ［性状・製剤］

本発明の皮膚浸透抑制剤の性状は、特に限定されず、液体状、流動状、又は半固形状とすることができる。また製剤形態としては、例えば、液剤、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、乳液、軟膏剤、ゲル剤、リニメント剤、ローション剤、不織布に薬液を含浸させたシート剤等の製剤とすることができる。中でも、乳剤、クリーム剤、乳液、軟膏剤、ゲル剤、ローション剤が好適であり、クリーム剤、乳液、軟膏剤、ゲル剤が特に好適である。

[0116] なお、本発明の皮膚浸透抑制剤を充填する容器については、上述の本発明の皮膚浸透促進剤の項の説明を、「皮膚浸透促進剤」を「皮膚浸透抑制剤」と読みかえた上でそのまま適用できる。

[0117] ［皮膚浸透抑制剤の製造方法］

本発明の皮膚浸透抑制剤は、（Ｃ）ヒアルロン酸類、又は（Ｃ）ヒアルロン酸類及び（Ｄ）ヒアルロン酸類、並びに上述したその他の成分を適宜選択して配合することにより製造することができる。本発明の皮膚浸透抑制剤の製造方法は特に制限されず、上記成分を、常法により溶媒中で混合することにより製造することができる。

[0118] 上述の説明から理解されるとおり、本発明は、「（Ｄ）重量平均分子量１０万以下のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩の皮膚浸透抑制剤の製造のための、（Ｃ）重量平均分子量６０万以上のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩の使用。」もその範囲に含むものである。上記使用においては、（Ｃ）成分が、ヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリモニウム、ヒアルロン酸ナトリウムから成る群より選択される少なくとも１種であることが好ましい。上記皮膚浸透抑制剤については、皮膚浸透抑制剤

の項の説明をそのまま適用できる。

[0119] ＜皮膚浸透抑制方法＞

本発明は、（Ｃ）重量平均分子量６０万以上のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩を用いることを特徴とする、（Ｄ）重量平均分子量１０万以下のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩の皮膚浸透抑制方法も含む。本発明の皮膚浸透抑制方法によると、重量平均分子量が６０万以上のヒアルロン酸等を用いることで、重量平均分子量１０万以下のヒアルロン酸等の皮膚浸透性を効果的に抑制することができる。ヒアルロン酸は極めて高分子量であるため、皮膚外用剤成分として用いる場合、皮膚に浸透し難く、実用上十分にその機能を発揮できない場合がある等の不都合があった。そのため、ヒアルロン酸を低分子化して浸透性を向上させる試みが行われている。しかし、重量平均分子量１０万以下のヒアルロン酸は、皮膚浸透性には優れるものの、皮膚表面領域に留まる時間が短くなる場合があり、重量平均分子量１０万以下のヒアルロン酸を含む外用剤等を適用後、比較的早期に皮膚表面が乾燥してしまうという不都合があった。本発明の皮膚浸透抑制方法を用いると、重量平均分子量１０万以下のヒアルロン酸の皮膚の深部への浸透を抑制することができるため、皮膚表面付近に重量平均分子量１０万以下のヒアルロン酸を留めることができ、皮膚表面の乾燥の問題を解決することができる。

[0120] 本発明の皮膚浸透抑制方法は、上述の本発明の皮膚浸透抑制剤を用いて重量平均分子量１０万以下のヒアルロン酸等の皮膚浸透性を抑制する方法である。本発明の皮膚浸透抑制剤については、皮膚浸透抑制剤の項の説明をそのまま適用できる。

実施例

[0121] 以下に本発明を実施例に基づいてさらに詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

[0122] １．ヒアルロン酸の浸透性評価試験１

［ヒアルロン酸類の浸透制御剤（浸透促進剤、浸透抑制剤）の調製］

下記の表１～表３に記載の処方に従い、常法によって各組成物（試験液）を調製した。各表中の数値の単位は質量（％）である。表１の各試験液のヒアルロン酸ナトリウム（重量平均分子量１２０万）、表２の各試験液の加水分解ヒアルロン酸（重量平均分子量１万）、表３の加水分解ヒアルロン酸アルキル（Ｃ１２－１３）グリセリル（重量平均分子量１万）は、フルオレセインアミン標識処理を行ったものである。

[0123] [表1]

成分	試験液 1-1	試験液 1-2	試験液 1-3
ヒアルロン酸ナトリウム(重量平均分子量 120 万)	0.5	0.5	0.5
ヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリモニウム (重量平均分子量 60 万)	–	0.5	–
加水分解ヒアルロン酸(重量平均分子量 1 万)	–	–	0.5
ステアリン酸グリセリル	6	6	6
イソステアリン酸 PEG-20 ソルビタン	6	6	6
トリ(カプリル酸/カプリン酸)グリセリル	11	11	11
水	残量	残量	残量
合計	100	100	100

[0124] [表2]

成分	試験液 2-1	試験液 2-2
加水分解ヒアルロン酸(重量平均分子量 1 万)	0.5	0.5
ヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリモニウム (重量平均分子量 60 万)	–	0.5
ステアリン酸グリセリル	4	4
イソステアリン酸 PEG-20 ソルビタン	4	4
トリ(カプリル酸/カプリン酸)グリセリル	9	9
水	残量	残量
合計	100	100

[0125]

[表3]

成分	試験液3-1	試験液3-2	試験液3-3
加水分解ヒアルロン酸アルキル(C12-13) グリセリル (重量平均分子量1万)	0.5	0.5	0.5
ヒアルロン酸ナトリウム(重量平均分子量120万)	–	0.5	–
ヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリモニウム (重量平均分子量60万)	–	–	0.5
ステアリン酸グリセリル	5	5	5
イソステアリン酸PEG-20ソルビタン	5	5	5
トリ(カプリル酸/カプリン酸)グリセリル	11	11	11
水	残量	残量	残量
合計	100	100	100

[0126] ［ヒアルロン酸の浸透性評価］

３次元培養皮膚モデル（ＬａｂＣｙｔｅ　ＥＰＩ－ＭＯＤＥＬ１２、株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング製）を２４時間培養した後（前培養）、各試験液を表面に塗布し、閉鎖条件にて３０分間静置した後、皮膚モデルの表面をリン酸緩衝生理食塩水で洗浄し、表面に残った試験液を除去した。皮膚モデルの組織をホルマリンで２４時間固定し、蛍光顕微鏡を用いて組織片の画像を取得した。その結果を、図１－１～３－３に示す。各図は、それぞれ試験液１－１～３－３に対応する。

[0127] 図１－１～１－３に示すとおり、組成物中の重量平均分子量１２０万のヒアルロン酸ナトリウムの皮膚浸透性は、重量平均分子量６０万のヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリモニウム、重量平均分子量１万の加水分解ヒアルロン酸を配合することで促進した。特に重量平均分子量１万の加水分解ヒアルロン酸を配合することで、重量平均分子量１２０万のヒアルロン酸ナトリウムの皮膚浸透性が顕著に促進した。また、図２－１～２－２に示すとおり、組成物中の重量平均分子量１万の加水分解ヒアルロン酸の皮膚浸透性は、重量平均分子量６０万のヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリモニウムを配合することで約半分に抑制された。さらに、図３－１～３－３に示すとおり、組成物中の加水分解ヒアルロン酸アルキル（Ｃ１２－１３）グリセリルの皮膚浸透性は、重量平均分子量１２０万のヒアルロン酸ナトリウム、重量平

均分子量６０万のヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリモニウムを配合することで、抑制された。

[0128] ２．ヒアルロン酸の浸透性評価試験２

［ヒアルロン酸類の浸透制御剤（浸透促進剤、浸透抑制剤）の調製］

下記の表４に記載の処方に従い、常法によって各組成物（試験液）を調製した。各表中の数値の単位は質量（％）である。

[0129] [表4]

成分	試験液 4-1	試験液 4-2	試験液 4-3
ヒアルロン酸ナトリウム(重量平均分子量 120 万)	0.1	0.1	−
ヒアルロン酸ナトリウム(重量平均分子量 60 万)	−	0.06	0.1
ブチレングリコール	5	5	5
メチルパラベン	0.1	0.1	0.1
水	残量	残量	残量
合計	100	100	100
しっとり感	4.0	4.7	3.7
ふっくら感	4.0	4.8	3.7

[0130] ［ヒアルロン酸の浸透性評価］

専門パネル６名が、各組成物のしっとり感、ふっくら感を評価基準に従って評価した。評価結果を表４に示す。

[0131] （しっとり感の評価）

各試験液１ｇを指で腕に塗布し、指に液のすべりを感じなくなってから、塗布部のしっとり感を評価した。試験液４－１を４点として、試験液４－１と比べてしっとり感を全く感じない場合を１点、試験液４－１と比べてしっとり感を強く感じる場合を７点とした。専門パネルの点数の平均を試験液のしっとり感とした。

[0132] （ふっくら感の評価）

各試験液１ｇを指で腕に塗布した。指に液のすべりを感じなくなってから、塗布部を指で押して、肌のふっくら感を評価した。試験液４－１を４点として、試験液４－１と比べてふっくら感を全く感じない場合を１点、試験液４－１と比べてふっくら感を最も感じる場合を７点とした。専門パネルの点

数の平均を試験液のふっくら感とした。

[0133] 表４に示すとおり、重量平均分子量１２０万のヒアルロン酸ナトリウム及び重量平均分子量６０万のヒアルロン酸ナトリウムを含有する組成物は、重量平均分子量１２０万のヒアルロン酸ナトリウムを含有する組成物や重量平均分子量６０万のヒアルロン酸ナトリウムを含有する組成物よりしっとり感及びふっくら感を強く感じた。このことから組成物中の重量平均分子量１２０万のヒアルロン酸ナトリウムの皮膚浸透性が、重量平均分子量６０万のヒアルロン酸ナトリウムを配合することで促進したことにより、塗布後の肌のしっとり感及びふっくら感が向上したものと考えられる。

[0134] ３．ヒアルロン酸の浸透性評価試験３

［ヒアルロン酸類の浸透制御剤（浸透促進剤、浸透抑制剤）の調製］

下記の表５に記載の処方に従い、常法によって各組成物（試験液）を調製した。各表中の数値の単位は質量（％）である。

[0135] [表5]

成分	試験液 5-1	試験液 5-2
ヒアルロン酸ナトリウム(重量平均分子量 120 万)	−	0.1
加水分解ヒアルロン酸アルキル(C12-13) グリセリル (重量平均分子量 1 万)	0.1	0.1
ブチレングリコール	5	5
メチルパラベン	0.1	0.1
水	残量	残量
合計	100	100
浸透感	6.0	2.3

[0136] ［ヒアルロン酸の浸透性評価］

専門パネル３名が、各組成物の浸透感を評価基準に従って評価した。評価結果を表５に示す。

[0137] （浸透感の評価）

各組成物２ｇを腕の１６ｃｍ^{2}の領域に塗布した。２分間塗布を行い、肌内部への組成物の浸透感を評価した。浸透感を全く感じない場合を１点、浸透感を強く感じる場合を７点とした。専門パネルの点数の平均を各組成物の浸

透感とした。

[0138] 表５に示すとおり、重量平均分子量１万のヒアルロン酸アルキル（Ｃ１２－１３）グリセリル及び重量平均分子量１２０万のヒアルロン酸ナトリウムを含有する組成物は、重量平均分子量１万のヒアルロン酸アルキル（Ｃ１２－１３）グリセリルを含有する組成物より浸透感を低く感じた。このことから組成物中の重量平均分子量１万のヒアルロン酸アルキル（Ｃ１２－１３）グリセリルの皮膚浸透性は、重量平均分子量１２０万のヒアルロン酸ナトリウムを配合することで抑制され、塗布後の肌への浸透感が低下したものと考えられる。

[0139] ４．ヒアルロン酸の浸透性評価試験４

［ヒアルロン酸類の浸透制御剤（浸透促進剤、浸透抑制剤）の調製］

下記の表６に記載の処方に従い、常法によって各組成物（試験液）を調製した。各表中の数値の単位は質量（％）である。

[0140] [表6]

成分	試験液 6-1	試験液 6-2
ヒアルロン酸ナトリウム(重量平均分子量 60 万)	–	0.1
ヒアルロン酸ナトリウム(重量平均分子量 1 万)	0.1	0.1
ブチレングリコール	5	5
メチルパラベン	0.1	0.1
水	残量	残量
合計	100	100
肌なじみ	6.0	1.7
濡れ感	1.0	5.3

[0141] ［ヒアルロン酸の浸透性評価］

専門パネル３名が、浸透感を評価基準に従って評価した。評価結果を表６に示す。

[0142] （肌なじみの評価）

各組成物３ｇを腕に塗布し、肌なじみを評価した。肌になじまないと感じる場合を１点、肌になじんだと感じる場合を７点とした。専門パネルの点数の平均を試験液の肌なじみとした。

[0143] （濡れ感の評価）

各組成物２ｇを指で腕に塗布した。塗布を開始してから２分後に塗布部の表面の濡れ感を評価した。組成物が肌表面で膜を張って存在している感覚を指に感じることを濡れ感とした。濡れ感を全く感じない場合を１点、濡れ感を強く感じる場合を７点とした。専門パネルの点数の平均を各組成物の濡れ感とした。

[0144] 表６に示すとおり、重量平均分子量１万のヒアルロン酸ナトリウム及び重量平均分子量６０万のヒアルロン酸ナトリウムを含有する組成物は、重量平均分子量１万のヒアルロン酸ナトリウムを含有する組成物より肌なじみが低く、濡れ感が高かった。このことから組成物中の重量平均分子量１万のヒアルロン酸ナトリウムの皮膚浸透性が、重量平均分子量６０万のヒアルロン酸ナトリウムを配合することで抑制されたことにより、塗布後の肌なじみが低下すると共に濡れ感が増したものと考えられる。

産業上の利用可能性

[0145] 本発明によると、重量平均分子量６０万以下のヒアルロン酸によって重量平均分子量１００万以上のヒアルロン酸の皮膚浸透性を促進させ、一方で重量平均分子量６０万以上のヒアルロン酸によって重量平均分子量１０万以下のヒアルロン酸の皮膚浸透性を抑制することができることから、複数のヒアルロン酸を適切に組み合わせ、目的に応じてヒアルロン酸の皮膚浸透性を制御して、しっとり感、ふっくら感、浸透感、肌なじみ、濡れ感等の使用感にも優れる皮膚外用組成物を提供することが可能である。

請求の範囲

[請求項1] （Ａ）重量平均分子量６０万以下のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩を含有する、

（Ｂ）重量平均分子量１００万以上のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩の皮膚浸透促進剤。

[請求項2] （Ａ）成分が、ヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリモニウム、加水分解ヒアルロン酸、加水分解ヒアルロン酸アルキル（Ｃ１２－１３）グリセリル、及びヒアルロン酸ナトリウムから成る群より選択される少なくとも１種である、請求項１に記載の皮膚浸透促進剤。

[請求項3] （Ａ）重量平均分子量６０万以下のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩を用いることを特徴とする、

（Ｂ）重量平均分子量１００万以上のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩の皮膚浸透促進方法。

[請求項4] （Ａ）成分が、ヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリモニウム、加水分解ヒアルロン酸、加水分解ヒアルロン酸アルキル（Ｃ１２－１３）グリセリル、及びヒアルロン酸ナトリウムから成る群より選択される少なくとも１種である、請求項３に記載の皮膚浸透促進方法。

[請求項5] （Ｃ）重量平均分子量６０万以上のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩を含有する、

（Ｄ）重量平均分子量１０万以下のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩の皮膚浸透抑制剤。

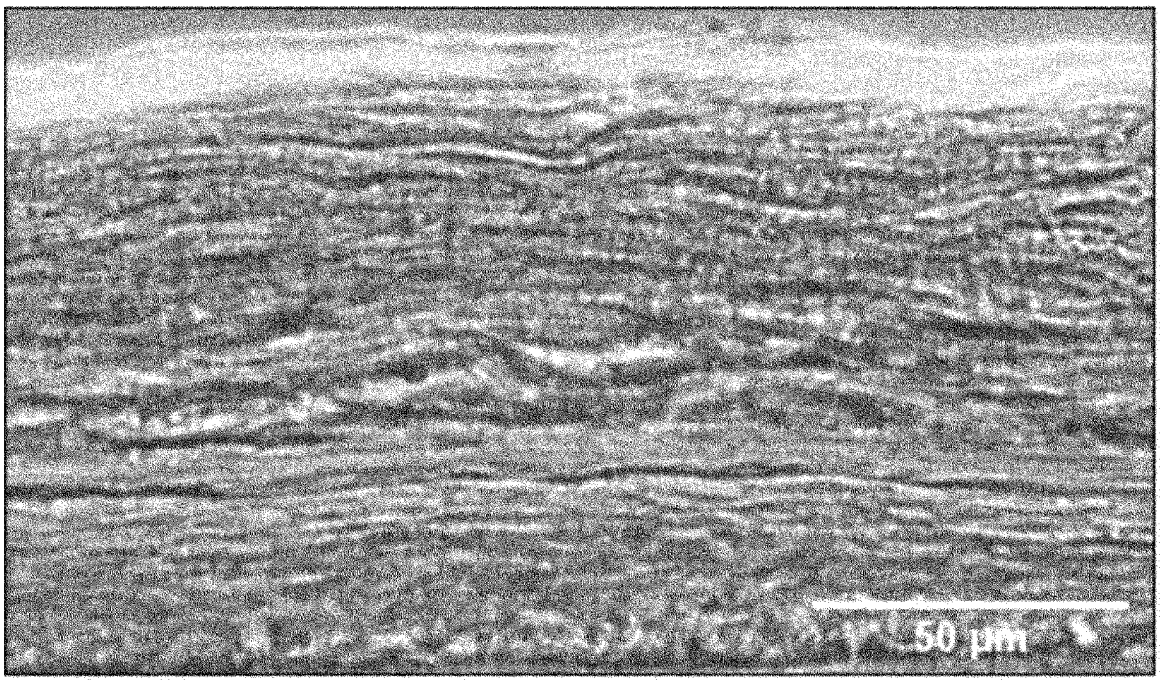
[請求項6] （Ｃ）成分が、ヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリモニウム、ヒアルロン酸ナトリウムから成る群より選択される少なくとも１種である、請求項５に記載の皮膚浸透抑制剤。

[請求項7] （Ｃ）重量平均分子量６０万以上のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩を用いることを特徴とする、

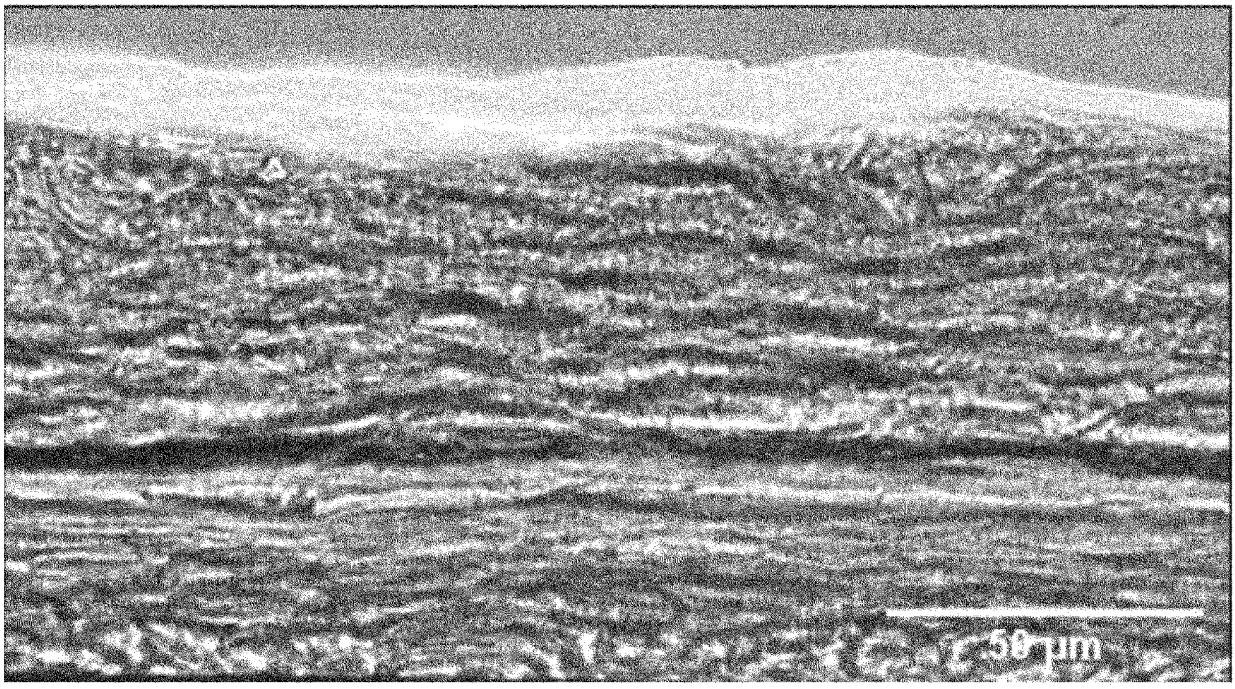
（Ｄ）重量平均分子量１０万以下のヒアルロン酸、ヒアルロン酸誘導体又はそれらの塩の皮膚浸透抑制方法。

[請求項8] （Ｃ）成分が、ヒアルロン酸ヒドロキシプロピルトリモニウム、ヒアルロン酸ナトリウムから成る群より選択される少なくとも１種である、請求項７に記載の皮膚浸透抑制方法。

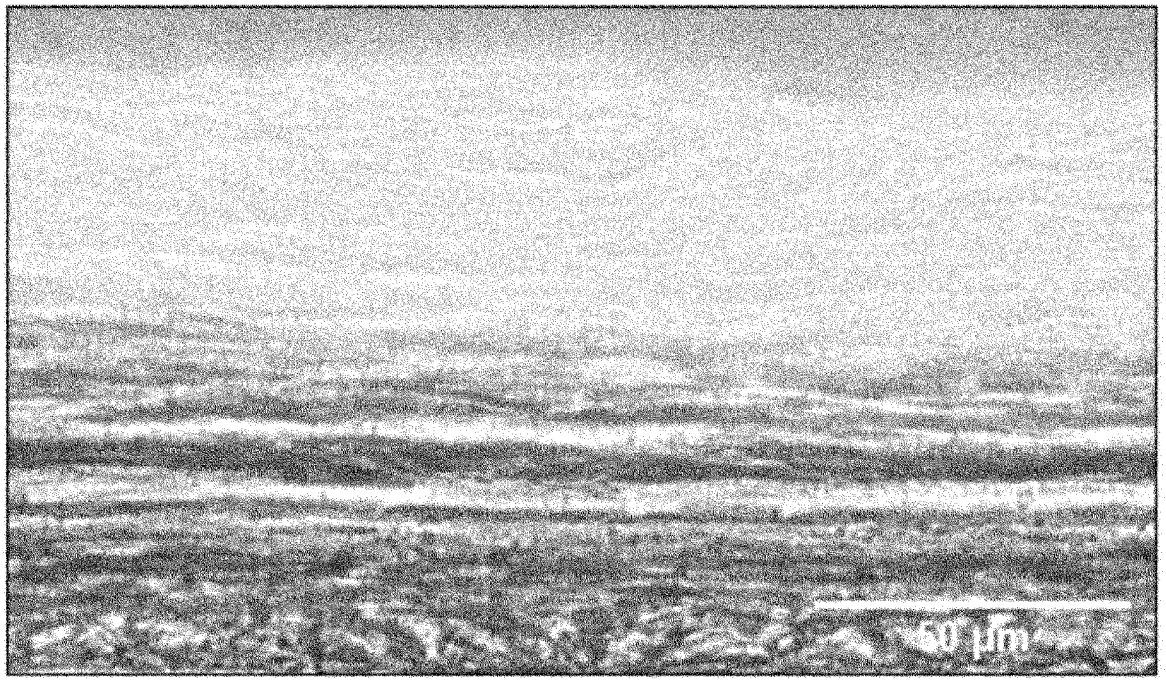
[図1-1]



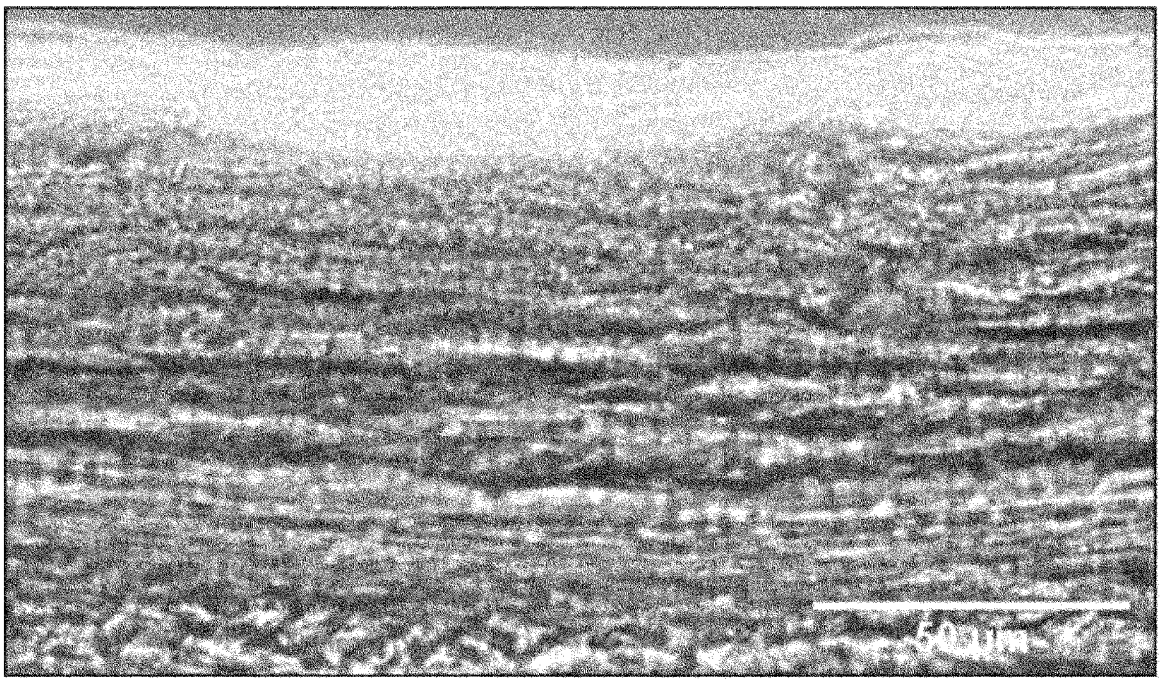
[図1-2]



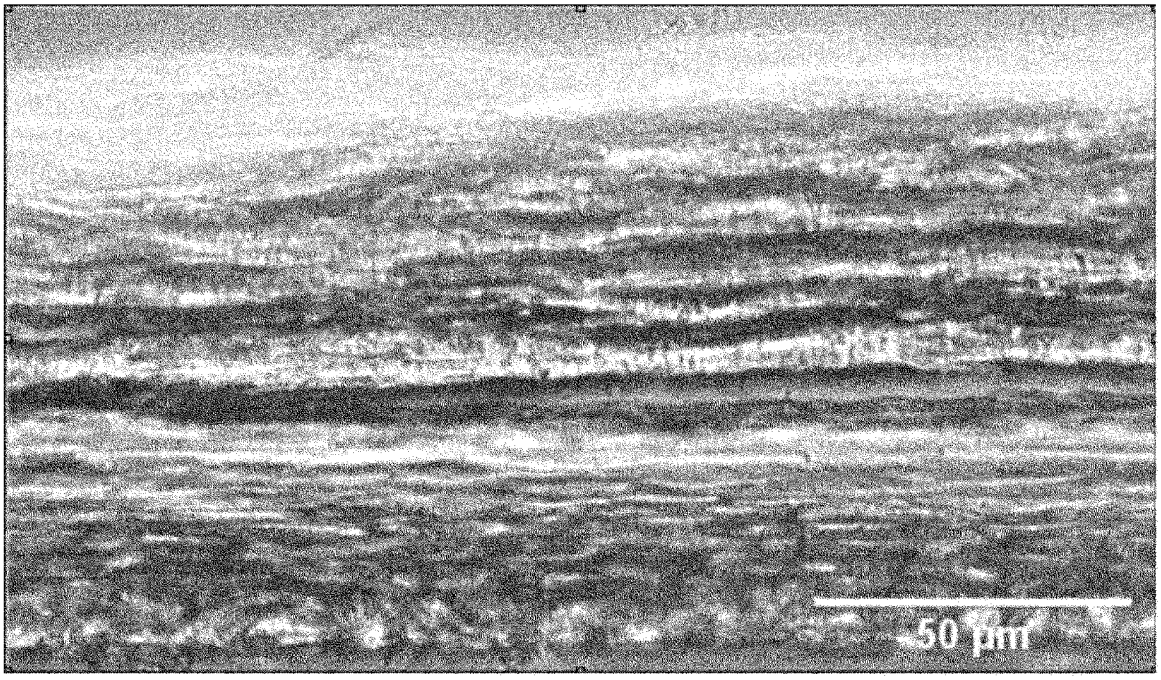
[図1-3]



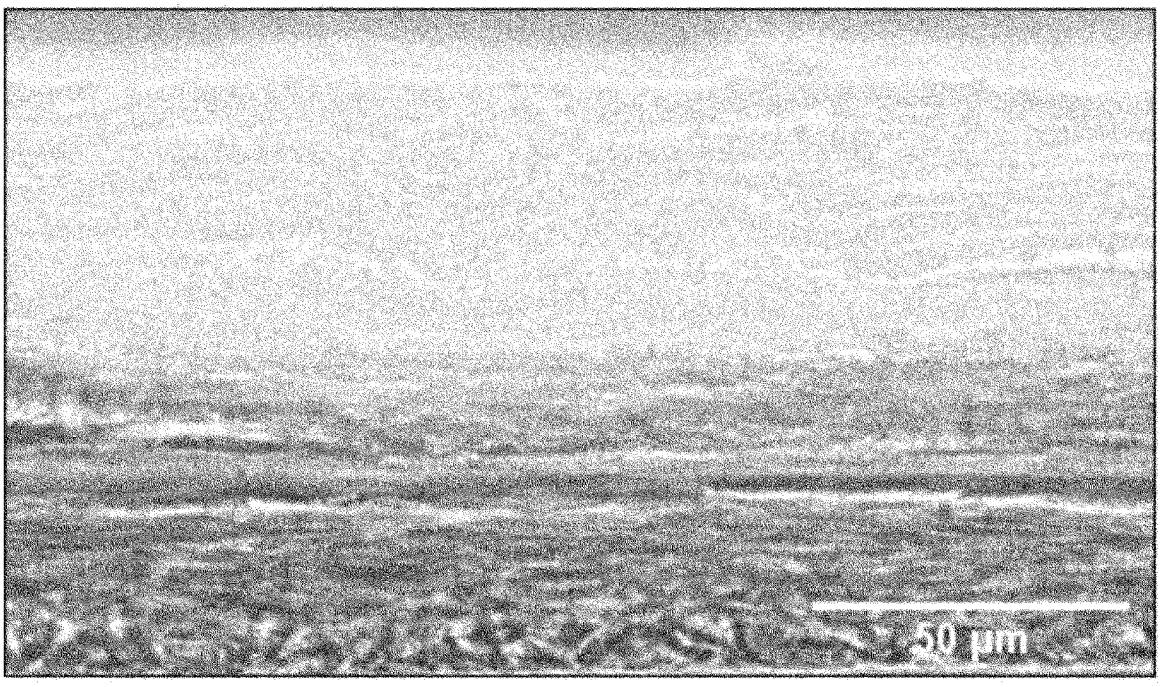
[図2-1]



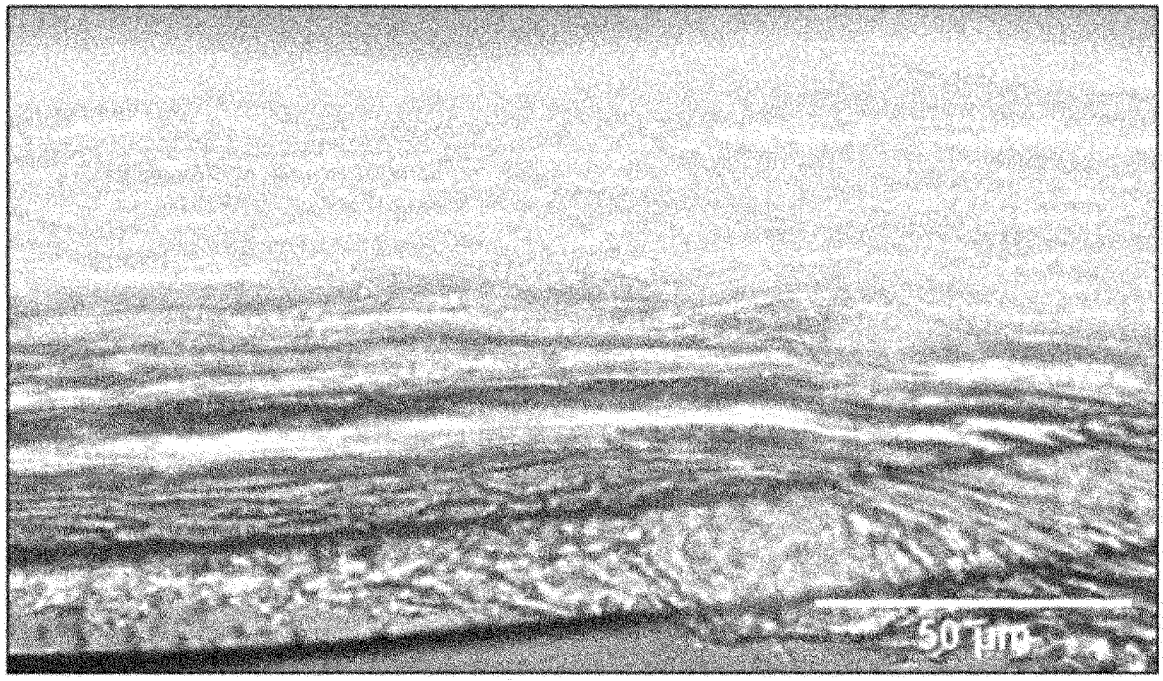
[図2-2]



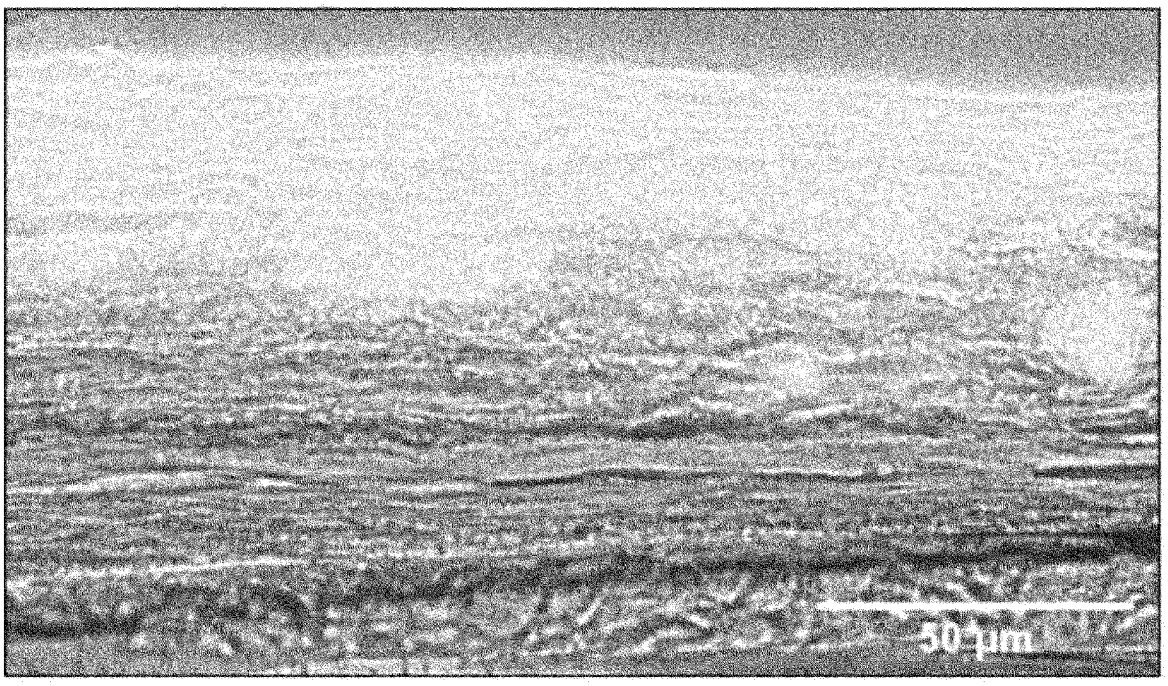
[図3-1]



[図3-2]



[図3-3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2024/015222

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 8/73(2006.01)i; ***A61Q 19/00***(2006.01)i
FI: A61K8/73; A61Q19/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K8/73; A61Q19/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2024
Registered utility model specifications of Japan 1996-2024
Published registered utility model applications of Japan 1994-2024

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2021-169433 A (ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 28 October 2021 (2021-10-28) claims, paragraphs [0011]-[0034], [0109], examples 1-28, treatment examples 1-3	1-8
X	JP 2016-166133 A (KEWPIE CORPORATION) 15 September 2016 (2016-09-15) claims, paragraphs [0001], [0018], [0020], examples 1-7	1-8
X	WO 2022/044781 A1 (NIHON KOLMAR CO., LTD.) 03 March 2022 (2022-03-03) claims, paragraphs [0013]-[0022], examples 1-16	1-8
X	JP 5066342 B2 (KEWPIE CORPORATION) 07 November 2012 (2012-11-07) claims, paragraphs [0015], [0038], [0044]-[0048], [0067]-[0068], [0073]-[0074], [0081], examples 1-5, sample I, test examples 2-7, 9-14	1-8
X	WO 2019/044519 A1 (DAINICHISEIKA COLOR & CHEMICALS MFG. CO., LTD.) 07 March 2019 (2019-03-07) claims, paragraphs [0012], [0017]-[0021], examples 1, 3, 5, fig. 2-3	1-8

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 June 2024	**25 June 2024**

Name and mailing address of the ISA/JP	Authorized officer
Japan Patent Office (ISA/JP) **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2024/015222

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2022/110550 A1 (BLOOMAGE BIOTECHNOLOGY CORPORATION LIMITED) 02 June 2022 (2022-06-02) claims, p. 4, line 6-11, examples 1-13	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2024/015222

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP 2021-169433 A	28 October 2021	(Family: none)	
JP 2016-166133 A	15 September 2016	(Family: none)	
WO 2022/044781 A1	03 March 2022	JP 2022-39549 A	
JP 5066342 B2	07 November 2012	JP 2007-297460 A	
WO 2019/044519 A1	07 March 2019	US 2021/0154126 A1 claims, paragraphs [0014], [0025]-[0029], examples 1, 3, 5, fig. 2-3 EP 3680255 A1 CN 111051351 A KR 10-2020-0041343 A AU 2018326846 A1 CA 3074674 A1 SG 11202001216W A TW 201919575 A JP 2019-44086 A	
WO 2022/110550 A1	02 June 2022	JP 2023-552126 A CN 112402280 A KR 10-2023-0107323 A	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2024/015222

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K 8/73(2006.01)i; A61Q 19/00(2006.01)i
FI: A61K8/73; A61Q19/00

B.　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K8/73; A61Q19/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２４年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２４年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２４年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X	JP 2021-169433 A (ロート製薬株式会社) 28.10.2021 (2021-10-28) 特許請求の範囲，［００１１］－［００３４］，［０１０９］，実施例１－２８，処方例１－３	1-8
X	JP 2016-166133 A (キユーピー株式会社) 15.09.2016 (2016-09-15) 特許請求の範囲，［０００１］，［００１８］，［００２０］，実施例１－７	1-8
X	WO 2022/044781 A1 (日本コルマー株式会社) 03.03.2022 (2022-03-03) 請求の範囲，［００１３］－［００２２］，実施例１－１６	1-8
X	JP 5066342 B2 (キユーピー株式会社) 07.11.2012 (2012-11-07) 特許請求の範囲，［００１５］，［００３８］，［００４４］－［００４８］，［００６７］－［００６８］，［００７３］－［００７４］，［００８１］，実施例１－５，サンプルＩ，試験例２－７，９－１４	1-8
X	WO 2019/044519 A1 (大日精化工業株式会社) 07.03.2019 (2019-03-07) 請求の範囲，［００１２］，［００１７］－［００２１］，実施例１，３，５，図２－３	1-8

☑ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
“D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
11.06.2024	25.06.2024

名称及びあて先

日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）

上坊寺　宏枝 4Z 9834

電話番号 03-3581-1101 内線 3483

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X	WO 2022/110550 A1 (BLOOMAGE BIOTECHNOLOGY CORPORATION LIMITED) 02.06.2022 (2022-06-02) 特許請求の範囲，第４頁第６行－第１１行，実施例１－１３	1-8

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2024/015222

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2021-169433 A	28.10.2021	（ファミリーなし）	
JP 2016-166133 A	15.09.2016	（ファミリーなし）	
WO 2022/044781 A1	03.03.2022	JP 2022-39549 A	
JP 5066342 B2	07.11.2012	JP 2007-297460 A	
WO 2019/044519 A1	07.03.2019	US 2021/0154126 A1 特許請求の範囲，［００１４］，［００２５］－［００２９］，実施例１，３，５，図２－３ EP 3680255 A1 CN 111051351 A KR 10-2020-0041343 A AU 2018326846 A1 CA 3074674 A1 SG 11202001216W A TW 201919575 A JP 2019-44086 A	
WO 2022/110550 A1	02.06.2022	JP 2023-552126 A CN 112402280 A KR 10-2023-0107323 A	