

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 21 年 7 月 16 日 (2009.7.16)

【公開番号】特開 2007-332089 (P2007-332089A)

【公開日】平成 19 年 12 月 27 日 (2007.12.27)

【年通号数】公開・登録公報 2007-050

【出願番号】特願 2006-167280 (P2006-167280)

【国際特許分類】

A 6 1 K 8/64 (2006.01)

A 6 1 K 8/44 (2006.01)

A 6 1 K 8/34 (2006.01)

A 6 1 K 8/81 (2006.01)

A 6 1 Q 19/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 8/64

A 6 1 K 8/44

A 6 1 K 8/34

A 6 1 K 8/81

A 6 1 Q 19/00

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 37/08

【手続補正書】

【提出日】平成 21 年 5 月 29 日 (2009.5.29)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 2】

近年はストレス過負荷の時代であり、精神ストレスや環境ストレスの急増により、その影響が生体に大きく現れている時代であると言われている。例えば、日本における自殺者の数は 3 万人を大きく上回っており、この背景にも社会的なストレス過負荷状態が存すると言われている。このようなストレスの過負荷は、人体そのものにも影響を与え、その典型的な症状の一つが、皮膚バリア機能の低下と、それに付随して起こるアトピー性皮膚炎の発症であると言える。このような、皮膚バリア機能の低下に引き続いて起こる炎症は、炎症を抗炎症剤で抑えても、その根本原因である皮膚バリア機能の低下が解決していないため、肌があまり良好には移行しない。その為、このような皮膚炎の治癒には多大な時間を要するのが常であった。このような皮膚炎の治癒を促進する目的で、一つの方法として、皮膚上に保湿性の保護膜を構築する方法が考案されている（例えば、特許文献 1、特許文献 2、特許文献 3、特許文献 4 を参照）。このような技術により、皮膚上に保水防護膜を構築し、刺激の要因となる物質と皮膚の接触を抑制し、炎症の進行を防ぐことはできたが、皮膚バリア組織そのものを修復することはできていなかった。即ち、皮膚バリア組織を修復せしめる技術の開発が望まれていたと言える。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

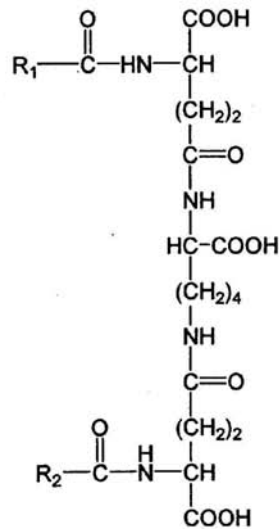
【補正対象項目名】0 0 0 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0009】

【化1】



式1（但し、式中R1、R2はそれぞれ独立に炭素数9～29のアルキル基乃至はアルケニル基を表す。）

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

前記のような方法によって、 - ビス（ - N - （炭素数10～30）アシルグルタミル）リジン

を製造し用いることもできるが、 - ビス（ - N - （炭素数10～30）アシルグルタミル）リジンには既に市販されているものが存し、かかる市販品を購入し利用することもできる。このような市販品としては、「ペリセアル-30」（旭化成株式会社製； - ビス（ - N - ラウロイルグルタミル）リジン）が好適に例示できる。

斯くして得られた - ビス（ - N - （炭素数10～30）アシルグルタミル）リジンは、二分子膜を形成しやすい特性を有し、この作用が損傷された皮膚バリア組織を再構築するのを促進する。このような作用を発揮するためには、 - ビス（ - N - （炭素数10～30）アシルグルタミル）リジンから選択される1種乃至は2種以上を総量で、皮膚外用剤全量に対し、最低量で0.005質量%、より好ましくは0.01質量%、上限値として10質量%、より好ましくは1質量%含有することが好ましい。かかる成分が多すぎると効果が頭打ちになり、徒に処方自由度を制限する場合が存し、少なすぎると前記効果を奏さない場合が存するためである。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0011

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0011】

（2）本発明の皮膚外用剤の必須成分であるL-カルニチン

本発明の皮膚外用剤は必須成分として、L-カルニチン及び/又はその塩を含有することを特徴とする。L-カルニチンは下記に示す構造を有しており、既に、化粧品用の原料として使用されている。このような市販品を購入して使用することができる。又、試薬としても市販されているのでその入手は容易である。本発明では、かかるL-カルニチンをそ

のまま使用することもできるし、酸などともに塩となし、かかる塩を含有させることもできる。保存においては塩の状態の方が安定性が高いので、塩を用いることが好ましい。塩としては、通常皮膚外用剤で使用されている塩であれば特段の限定なく使用することができ、例えば、硫酸塩、塩酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩などの鉱酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、乳酸塩、酢酸塩等の有機酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等の酸性アミノ酸塩等が好適に例示できる。かかる成分は、前記成分とともに、損傷した皮膚バリア組織を速やかに再生、再構築する作用を有する。同時に皮膚バリア機能の低下に伴って生じた炎症を抑制する作用も有する。このような作用を発揮するためには、L - カルニチン及びノ又はその塩は、L - カルニチン相当量に換算して、皮膚外用剤全量に対して、0.1 ~ 10 質量%含有することが好ましく、0.5 ~ 5 質量%含有することがより好ましい。少なすぎると、前記効果を奏さない場合が存し、多すぎると却って乳化系を損なう場合が存するからである。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

ここで有機変性とは、粘土鉱物の一部に有機化合物の一部を共有結合乃至はイオン結合を介して強固乃至は緩やかな結合を生ぜしめ、有機化合物の性質の一部乃至は全部を粘土鉱物に付与させることを意味し、このような変性としては4級アミノ基と粘土鉱物のアニオン部分を結合させる方法、カルボキシル基と粘土鉱物のカチオン部分を結合させる方法等が例示でき、4級アミノ基と粘土鉱物のアニオン部分を結合させる方法が特に好ましく例示できる。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

本発明の皮膚外用剤は、前記の皮膚バリア機能の再生効果を利用して、皮膚バリア機能の低下した人に適用すべきものであり、適用結果、低下した皮膚バリア機能を向上せしめるためのものである。その為、皮膚バリアが低下した場合に投与するのが好ましい成分を含有することが好ましい。このような成分としては、例えば、多価アルコールが好ましく例示できる。多価アルコールの内では、水分保持性の高いもの、生体適合性が高いもの、抗菌活性が高いものが好適に例示でき、具体的には、グリセリン、1,2 - ペンタンジオール、1,2 - ヘキサンジオール及びジグリセリンから選択される1種乃至は2種以上が好適に例示できる。かかる成分の好ましい含有量は5 ~ 30 質量%であり、より好ましくは、10 ~ 25 質量%である。特に、グリセリンの含有量が、5 ~ 20 質量%であることが好ましく、より好ましくは、15 ~ 20 質量%である。このような形態であることが、皮膚バリア機能の低下した皮膚の上で、皮膚バリア機能補完層が構築できるので好ましい。又、刺激から皮膚を保護する成分、例えば、メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンを構成モノマーとする、ポリマー乃至はコポリマーを含有することが好ましい。このようなポリマー乃至はコポリマーとしては、既に市販されているものが存し、このような市販品を購入し利用することができる。市販品としては、例えば、ポリメタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンである、「リビジュアHM」（日本油脂株式会社製）、メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・メタクリル酸ブチルコポリマーである、「リビジュアPMB」（日本油脂株式会社製）、メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・メタクリル酸ステアリルコポリマーである、「リビジュアNR」（日本油脂株式会社製）等が好適に例示できる。かかる成分の好ましい含有量は、総量で、皮膚外用剤全量に対して、

0.01～5質量%であり、より好ましくは、0.05～1質量%である。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0022

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0022】

本発明の皮膚外用剤には、前記の成分以外に、本発明の皮膚外用剤においては、通常皮膚外用剤で使用される任意成分を含有することができる。本発明の皮膚外用剤においては、かかる成分以外に、通常皮膚外用剤で使用される任意成分を含有することが出来る。このような任意成分としては、例えば、マカデミアナッツ油、アボガド油、トウモロコシ油、オリーブ油、ナタネ油、ゴマ油、ヒマシ油、サフラワー油、綿実油、ホホバ油、ヤシ油、パーム油、液状ラノリン、硬化ヤシ油、硬化油、モクロウ、硬化ヒマシ油、ミツロウ、キャンデリラロウ、カルナウバロウ、イボタロウ、ラノリン、還元ラノリン、硬質ラノリン、ホホバロウ等のオイル、ワックス類；流動パラフィン、スクワラン、プリスタン、オゾケライト、パラフィン、セレシン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス等の炭化水素類；オレイン酸、イソステアリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ベヘン酸、ウンデシレン酸等の高級脂肪酸類；セチルアルコール、ステアリルアルコール、イソ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、ミリスチルアルコール、セトステアリルアルコール等の高級アルコール等；イソオクタン酸セチル、ミリスチン酸イソプロピル、イソステアリン酸ヘキシルデシル、アジピン酸ジイソプロピル、セバチン酸ジ-2-エチルヘキシル、乳酸セチル、リンゴ酸ジイソステアリル、ジ-2-エチルヘキサン酸エチレングリコール、ジカプリン酸ネオペンチルグリコール、ジ-2-ヘプチルウンデカン酸グリセリン、トリ-2-エチルヘキサン酸グリセリン、トリ-2-エチルヘキサン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ンエリトリット等の合成エステル油類；ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、ジフェニルポリシロキサン等の鎖状ポリシロキサン；オクタメチルシクロテトラシロキサン、デカメチルシクロペンタシロキサン、ドデカメチルシクロヘキサンシロキサン等の環状ポリシロキサン；アミノ変性ポリシロキサン、ポリエーテル変性ポリシロキサン、アルキル変性ポリシロキサン、フッ素変性ポリシロキサン等の変性ポリシロキサン等のシリコーン油等の油剤類；脂肪酸セッケン（ラウリン酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム等）、ラウリル硫酸カリウム、アルキル硫酸トリエタノールアミンエーテル等のアニオン界面活性剤類；塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化ベンザルコニウム、ラウリルアミンオキサライド等のカチオン界面活性剤類；イミダゾリン系両性界面活性剤（2-ココイル-2-イミダゾリニウムヒドロキサイド-1-カルボキシエチロキシ2ナトリウム塩等）、ベタイン系界面活性剤（アルキルベタイン、アミドベタイン、スルホベタイン等）、アシルメチルタウリン等の両性界面活性剤類；ソルビタン脂肪酸エステル類（ソルビタンモノステアレート、セスキオレイン酸ソルビタン等）、グリセリン脂肪酸類（モノステアリン酸グリセリン等）、プロピレングリコール脂肪酸エステル類（モノステアリン酸プロピレングリコール等）、硬化ヒマシ油誘導体、グリセリンアルキルエーテル、POEソルビタン脂肪酸エステル類（POEソルビタンモノオレート、モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン等）、POEソルビット脂肪酸エステル類（POE-ソルビットモノラレート等）、POEグリセリン脂肪酸エステル類（POE-グリセリンモノイソステアレート等）、POE脂肪酸エステル類（ポリエチレングリコールモノオレート、POEジステアレート等）、POEアルキルエーテル類（POE2-オクチルドデシルエーテル等）、POEアルキルフェニルエーテル類（POEノニルフェニルエーテル等）、プルロニック型類、POE・POPアルキルエーテル類（POE・POP2-デシルテトラデシルエーテル等）、テトロニック類、POEヒマシ油・硬化ヒマシ油誘導体（POEヒマシ油、POE硬化ヒマシ油等）、ショ糖脂肪酸エステル、アルキルグルコシド等の非イオン界面活性剤類；ポ

リエチレングリコール、1,3-ブチレングリコール、エリスリトール、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、イソプレングリコール、2,4-ヘキサジオール、1,2-オクタジオール等の多価アルコール類；ピロリドンカルボン酸ナトリウム、乳酸、乳酸ナトリウム等の保湿成分類；表面を処理されていても良い、マイカ、タルク、カオリン、合成雲母、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、無水ケイ酸（シリカ）、酸化アルミニウム、硫酸バリウム等の粉体類、；表面を処理されていても良い、ベンガラ、黄酸化鉄、黒酸化鉄、酸化コバルト、群青、紺青、酸化チタン、酸化亜鉛の無機顔料類；表面を処理されていても良い、雲母チタン、魚鱗箔、オキシ塩化ビスマス等のパール剤類；レーキ化されていても良い赤色202号、赤色228号、赤色226号、黄色4号、青色404号、黄色5号、赤色505号、赤色230号、赤色223号、橙色201号、赤色213号、黄色204号、黄色203号、青色1号、緑色201号、紫色201号、赤色204号等の有機色素類；ポリエチレン末、ポリメタクリル酸メチル、ナイロン粉末、オルガノポリシロキサンエラストマー等の有機粉体類；パラアミノ安息香酸系紫外線吸収剤；アントラニル酸系紫外線吸収剤；サリチル酸系紫外線吸収剤；桂皮酸系紫外線吸収剤；ベンゾフェノン系紫外線吸収剤；糖系紫外線吸収剤；2-(2'-ヒドロキシ-5'-*t*-オクチルフェニル)ベンゾトリアゾール、4-メトキシ-4'-*t*-ブチルジベンゾイルメタン等の紫外線吸収剤類；エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類；ビタミンA又はその誘導体、ビタミンB₆塩酸塩、ビタミンB₆トリパルミテート、ビタミンB₆ジオクタノエート、ビタミンB₂又はその誘導体、ビタミンB₁₂、ビタミンB₁₅又はその誘導体等のビタミンB類； α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、ビタミンEアセテート等のビタミンE類、ビタミンD類、ビタミンH、パントテン酸、パンテチン、ピロロキノリンキノン等のビタミン類等；フェノキシエタノール等の抗菌剤などが好ましく例示できる。本発明の皮膚外用剤は、これらの成分を常法に従って処理することにより製造できる。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0028

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0028】

【表2】

表2 検体	TEWL
化粧料1	23.5 \pm 10.2
比較例1	38.7 \pm 21.3
比較例2	41.4 \pm 25.6
対照	44.9 \pm 29.1

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0030

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0030】

【表 3】

成分	質量%
イ	
「ベントン38V」	2
「シリコーンKF6017」	4
(信越化学株式会社製；ポリオキシエチレン変性メチルポリシロキサン)	
「シリコーンKF995」	20
(信越化学株式会社製；デカメチルシクロペンタシロキサン)	
グリセリン	18
1, 2-ペンタンジオール	2
フェノキシエタノール	0.5
ロ	
塩化L-カルニチン（アルドリッチ社製）	1
水	50.3
表4に記載の成分	0.1
ハ	
0.1%水酸化ナトリウム水溶液	2
「ペリセアL-30」	0.1
計	100

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0031

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0031】

【表 4】

検体	成分	TEWL
化粧品2	「リピジュアPMB」	27.3±10.9
化粧品3	「リピジュアNR」	26.1±10.2
化粧品4	ポリグルコシルエチルメタクリレート	32.3±15.5
化粧品1	「リピジュアHM」	24.8±11.6

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0032

【補正方法】削除

【補正の内容】

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0033

【補正方法】削除

【補正の内容】