

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5827052号
(P5827052)

(45) 発行日 平成27年12月2日(2015.12.2)

(24) 登録日 平成27年10月23日(2015.10.23)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 8/67	(2006.01)
A 61 K 8/73	(2006.01)
A 61 Q 19/00	(2006.01)
A 61 K 31/727	(2006.01)
A 61 K 31/07	(2006.01)
	A 61 K 8/67
	A 61 K 8/73
	A 61 Q 19/00
	A 61 K 31/727
	A 61 K 31/07

請求項の数 7 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-154200 (P2011-154200)
(22) 出願日	平成23年7月12日 (2011.7.12)
(65) 公開番号	特開2012-36176 (P2012-36176A)
(43) 公開日	平成24年2月23日 (2012.2.23)
審査請求日	平成26年5月26日 (2014.5.26)
(31) 優先権主張番号	特願2010-162089 (P2010-162089)
(32) 優先日	平成22年7月16日 (2010.7.16)
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者	000115991 ロート製薬株式会社 大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号
(74) 代理人	100077012 弁理士 岩谷 龍
(72) 発明者	石坂 文子 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
(72) 発明者	丸川 純子 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
(72) 発明者	上谷 亜希子 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

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】外用組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ビタミン A 類及びヘパリン類似物質を含み、ビタミン A 類の含有量が、組成物の全量に対して、0.5 ~ 1 重量 %である、皮膚外用組成物。

【請求項 2】

ビタミン A 類の含有量に対するヘパリン類似物質の含有量が、重量比で、1 : 0.01 ~ 10である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

ヘパリン類似物質の含有量が、組成物の全量に対して、0.01 ~ 5 重量 %である、請求項 1 又は 2 に記載の組成物。

10

【請求項 4】

ビタミン A 類がパルミチン酸レチノールである、請求項 1 ~ 3 の何れかに記載の組成物。

【請求項 5】

皮膚刺激性を抑えながら肌荒れを改善するための、請求項 1 ~ 4 の何れかに記載の組成物。

【請求項 6】

肌荒れが乾皮症又は角化症である、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

ビタミン A 類及びヘパリン類似物質を含む皮膚外用組成物において、ビタミン A 類の含

20

有量を、組成物の全量に対して、0.5～1重量%とする、この組成物のビタミンA類による皮膚刺激性を軽減する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、乾皮症などの肌荒れを予防、治療、又は改善できる外用組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

ビタミンA類は、皮膚や粘膜などの上皮細胞を正常に保ち角化を防止する作用や、抗酸化作用などを有することから、外用剤の有効成分として広く用いられている。 10

特許文献1には、ビタミンAと、粉末の一種または二種以上とを配合した皮膚外用剤が皮膚角化症などの予防、治療や、皮膚老化の防止、回復に優れていることが記載されている。

【0003】

ヘパリン類似物質は、優れた保湿作用、抗炎症作用、血行促進作用などを有することから、外用剤の有効成分として広く用いられている。

特許文献2には、セラミドと、ヘパリン類似物質とを含有する皮膚外用剤が、皮膚の水分保持作用を向上させ、保湿効果を増強させることにより、水分保持機能または皮膚バリア機能を正常化し、水分乾燥肌を効果的に改善することが記載されている。

しかし、これらの文献には、ビタミンA類とヘパリン類似物質を配合した皮膚外用剤が、優れた肌荒れ改善効果を有することは記載されていない。 20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】特開平6-32722号

【特許文献2】特開2009-234957号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、肌荒れ改善効果に優れた外用組成物を提供することを課題とする。 30

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者は上記課題を解決するために研究を重ね、以下の知見を得た。

(i) ビタミンA類とヘパリン類似物質とを含む外用組成物が、荒れた肌に塗布した場合、効果的に荒れた肌を改善する。また、その程度は、ビタミンA類、又はヘパリン類似物質を単独で含む外用組成物と比べて、格段に優れる。

(ii) 荒れ肌にビタミンA類を含む外用組成物を塗布すると、ビタミンA類の濃度にもよるが、皮膚刺激性を有する場合がある。この外用組成物にヘパリン類似物質を配合すると、ビタミンA類による皮膚刺激性が効果的に軽減される。 40

【0007】

本発明は、上記知見に基づき完成されたものであり、下記の外用組成物などを提供する。

項1. ビタミンA類及びヘパリン類似物質を含む、皮膚刺激性を抑えながら肌荒れを改善するための外用組成物。

項2. ビタミンA類の含有量に対するヘパリン類似物質の含有量が、重量比で、1:0.01～1.0である、項1に記載の組成物。

項3. ビタミンA類の含有量が、組成物の全量に対して、0.0001～2重量%である、項1又は2に記載の組成物。

項4. ヘパリン類似物質の含有量が、組成物の全量に対して、0.0001～1.0重量%である、項1～3の何れかに記載の組成物。 50

項 5 . ビタミン A 類がパルミチン酸レチノールである、項 1 ~ 4 の何れかに記載の組成物。

項 6 . 肌荒れが乾皮症又は角化症である、項 1 ~ 5 のいずれかに記載の肌荒れ改善用外用組成物。

項 7 . ビタミン A 類及びヘパリン類似物質を含む肌荒れ改善用外用組成物。

項 8 . 肌荒れが乾皮症又は角化症である、項 7 に記載の肌荒れ改善用外用組成物。

項 9 . 肌荒れ改善がバリア機能の改善である、項 7 又は 8 に記載の肌荒れ改善用外用組成物。

項 10 . 肌荒れ改善が肌のキメの改善である、項 7 又は 8 に記載の肌荒れ改善用外用組成物。

項 11 . ビタミン A 類の含有量に対するヘパリン類似物質の含有量が、重量比で、1 : 0.01 ~ 10 である、項 7 ~ 10 の何れかに記載の組成物。

項 12 . ビタミン A 類の含有量が、組成物の全量に対して、0.0001 ~ 2 重量 % である、項 7 ~ 11 の何れかに記載の組成物。

項 13 . ヘパリン類似物質の含有量が、組成物の全量に対して、0.0001 ~ 10 重量 % である、項 7 ~ 12 の何れかに記載の組成物。

項 14 . ビタミン A 類がパルミチン酸レチノールである、項 7 ~ 13 の何れかに記載の組成物。

項 15 . ビタミン A 類を含む外用組成物にヘパリン類似物質を添加する、荒れ肌への刺激性の軽減方法。

【発明の効果】

【0008】

本発明の外用組成物は、ビタミン A 類と、ヘパリン類似物質とを共に配合していることにより、例えば乾皮症や角化症のような荒れ肌に対して、角層水分量の増大、経表皮水分喪失量の低減（バリア機能の改善）、肌のキメの正常化又は改善、皮膚所見（皮膚乾燥及び落屑の程度）の改善を導く。さらに、かかる改善は、ビタミン A、ヘパリン類似物質をそれぞれ単独で含む組成物に比べて、格段に優れている。

【0009】

また、一般に、ビタミン A 類を含む外用組成物は、ビタミン A 類の濃度が高いとき、皮膚刺激性を有する場合がある。

この点に関して、正常な皮膚では、表皮の最外層を構成する角質層は、角質細胞が層をなし、それらの細胞間に細胞間脂質や天然保湿成分が存在しており、これにより、外部からの異物の進入を防ぎ、また水分の蒸発を防いでいる（バリア機能）。肌荒れしている場合、例えば、乾皮症や角化症では、このバリア機能が低下し、また角質が乾燥しているため、塗布した組成物が内部まで進入し易く、ビタミン A による刺激を特に感じ易い。本発明の外用組成物は、肌のキメ（角質細胞が並び、細胞間に細胞間脂質及び天然保湿物質が存在する状態）を健やかに整え、バリア機能を改善できると共に、ビタミン A による刺激感をヘパリン類似物質が抑えているため、皮膚刺激を抑制しながら、乾皮症や角化症などの肌荒れを効果的に改善できる。

【0010】

従って、本発明の外用組成物は、乾皮症、角化症などの肌荒れ、詳細には、手指などの肌の荒れ；ひじ、ひざ、かかと、くるぶしの角化症；手足のひび、あかぎれ；小児の乾燥性皮膚；しもやけ；きず、やけどの後の皮膚のしこり、つっぱり；打身、ねんざ後の腫れ、筋肉痛、関節痛、皮脂欠乏症、肥厚性瘢痕、ケロイドなどの改善に有用な組成物である。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図 1】ビタミン A 類及びヘパリン類似物質を含む外用組成物が、角層水分量を増大することを示す図である。

【図 2】ビタミン A 類及びヘパリン類似物質を含む外用組成物が、経表皮水分喪失量を低

10

20

30

40

50

減することを示す図である。

【図3】ビタミンA類及びヘパリン類似物質を含む外用組成物が、肌のキメを整えることを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0012】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明は、ビタミンA類、及びヘパリン類似物質を含む肌荒れ改善用外用組成物を包含する。また、本発明は、ビタミンA類、及びヘパリン類似物質を含む皮膚刺激性を抑えながら肌荒れを改善するための外用組成物を包含する。本発明のこれらの組成物について、以下、説明する。

10

【0013】

ビタミンA類

本発明におけるビタミンA類には、レチノール、レチナール、レチノイン酸、これらのデヒドロ体、これらのエステル、及びプロビタミンAが含まれる。

エステルとしては、酢酸レチノール、プロピオン酸レチノール、酪酸レチノール、オクチル酸レチノール、ラウリル酸レチノール、パルミチン酸レチナール、ステアリン酸レチノール、ミリスチン酸レチノール、オレイン酸レチノール、リノレン酸レチノール、リノール酸レチノール、パルミチン酸レチノール、酢酸レチナール、プロピオン酸レチナール、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、レチノン酸トコフェロール(α、β、γ、δのいずれの異性体であってもよい。)などが挙げられる。プロビタミンAとしては、-カロチン、-カロチン、-カロチン、-カロチン、リコピン、ゼアキサンチン、-クリプトキサンチン、エキネノン等が挙げられる。

20

中でも、レチノール又はレチノイン酸のエステルが好ましく、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、-レチノイン酸トコフェロールがより好ましい。

ビタミンA類は1種を単独で、又は2種以上を組合わせて使用できる。

ビタミンA類は、動物材料などの天然物から単離したもの、化学合成したものの何れであってもよい。また、ビタミンA類は、ビタミンA油の形態で用いることもできる。ビタミンA油は、動物から抽出、精製した天然油でもよく、また、ビタミンA類を植物油などに溶解させたものでもよい。後者の代表例として、日本薬局方記載のビタミンA油(1gにつき30000ビタミンA単位(IU)以上を含む)が挙げられる。

30

【0014】

本発明の外用組成物中のビタミンA類の含有量は、組成物の全量に対して、0.0001重量%以上が好ましく、0.001重量%以上がより好ましく、0.01重量%以上がさらにより好ましい。また、2重量%以下が好ましく、1重量%以下がより好ましく、0.5重量%以下がさらにより好ましい。

上記範囲であれば、ビタミンA類の有する角化抑制作用や抗酸化作用などの生理作用を発揮できると共に、ビタミンA類の過剰使用による副作用(重篤な紅斑などの炎症やステインギングなど)が生じない。

上記のビタミンA類の含有量及び比率は、ビタミンA類がビタミンA油の形態で組成物に含まれる場合は、ビタミンA類を植物油などに溶解させたビタミンA油の重量である。

40

【0015】

ヘパリン類似物質

ヘパリン類似物質は、コンドロイチン多硫酸等の多硫酸化ムコ多糖である。ムコ多糖を構成する单糖1分子当たり平均0.5~5分子、中でも平均0.6~3分子の硫酸基を有するのが好ましい。ヘパリン類似物質には、例えば、ヘパリン；コンドロイチン硫酸D、コンドロイチン硫酸Eのようなコンドロイチン多硫酸などが含まれる。中でも、日本薬局方外医薬品規格に収載されているヘパリン類似物質を好適に使用できる。

ヘパリン類似物質は、ムコ多糖を硫酸化することにより得ることができる。また、ウシ、ブタ等の動物の気管支を含む内臓より水性担体を用いて抽出、精製したり、さらに必要に応じて硫酸化することによっても得ることができる。ヘパリン類似物質は、医薬や化粧

50

品の原料として市販されているので、市販品を利用することもできる。

【0016】

本発明の外用組成物中のヘパリン類似物質の含有量は、組成物の全量に対して、通常、0.005重量%以上であればよく、0.01重量%以上が好ましく、0.05重量%以上がより好ましく、0.1重量%以上がさらにより好ましい。また、通常、10重量%以下であればよく、5重量%以下が好ましく、1重量%以下がより好ましく、0.5重量%以下がさらにより好ましい。

上記範囲であれば、ヘパリン類似物質の有する保湿作用や血行促進作用などの生理作用を発揮でき、また、炎症誘発性が十分に抑制された組成物となる。また、ビタミンA類による荒れ肌への刺激性を十分に抑制することができる。10

また、ビタミンA類の含有量に対するヘパリン類似物質の含有量の比率（ビタミンA類：ヘパリン類似物質）は、重量比で、約1：0.01～10が好ましく、約1：0.05～5がより好ましく、約1：0.1～2がさらにより好ましい。

ビタミンA類の含有量に対するヘパリン類似物質の含有量が上記範囲であれば、角層水分量の増大、経表皮水分喪失量の低減、肌のキメの正常化、皮膚所見（皮膚乾燥及び落屑の程度）の改善などの肌荒れ改善効果を十分に発揮することができる。また、ビタミンA類による荒れ肌への刺激性を十分に抑制することができる。

【0017】

製剤

本発明の外用組成物は、ビタミンA類、及びヘパリン類似物質を、医薬品、医薬部外品、又は化粧品に通常使用される基剤又は担体、及び必要に応じて添加剤と共に混合して、医薬品、医薬部外品、又は化粧品用の外用組成物とすることができます。20

【0018】

<形態>

医薬品用の外用組成物の形態は特に限定されず、例えば、液剤、懸濁剤、乳剤、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、リニメント剤、ローション剤、又はパップ剤などが挙げられる。医薬用の外用組成物は、好ましくは、乳液、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、より好ましくは、乳液、クリーム剤、さらにより好ましくは、乳液の形態で用いられる。かかる形態とすることにより、肌荒れ改善効果を十分に発揮することができる。これらの製剤は、第15改正日本薬局方製剤総則に記載の方法等に従い製造することができる。30

医薬部外品又は化粧品用の外用組成物の形態は特に限定されず、例えば、化粧水、乳液、クリーム、美容液、日焼け止め用化粧料、パック、ハンドクリーム、ボディローション、ボディーケリームのような基礎化粧料；洗顔料、マイク落とし、ボディーシャンプーのような洗浄用化粧料；ファンデーション、化粧下地、リップクリーム、口紅、チークカラーのようなメークアップ化粧料；入浴剤などが挙げられる。医薬部外品又は化粧品用の外用組成物は、好ましくは、乳液、クリーム、美容液、より好ましくは、乳液、クリーム、さらにより好ましくは、乳液の形態で用いられる。かかる形態とすることにより、肌荒れ改善効果を十分に発揮することができる。

【0019】

<基剤又は担体>

基剤又は担体としては、流動パラフィン、スクワラン、ゲル化炭化水素（プラスチベースなど）、オゾケライト、-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；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、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；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4050

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、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トエリスリット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低級アルコール；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、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、ジエチレングリコールモノプロピルエーテル、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のようなグリコールエーテル；ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、グリセリン、イソブレングリコールなどの多価アルコール；水などの水系基剤などが挙げられる。

〔 0 0 2 0 〕

基剤又は担体は、1種を単独で、又は2種以上を組み合わせて使用できる。

【 0 0 2 1 】

< 添加剤 >

本発明の外用組成物には、本発明の効果を損なわない範囲で、医薬品、医薬部外品、又は化粧品に添加される公知の添加剤、例えば、酸化防止剤、界面活性剤、増粘剤、保存剤、pH調整剤、キレート剤、安定化剤、刺激軽減剤、防腐剤、着色剤、香料、パール光沢付与剤等を添加することができる。

酸化防止剤としては、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、ソルビン酸、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸、エリソルビン酸、L-システイン塩酸塩などが挙げられる。

界面活性剤としては、例えば、ソルビタンモノイソステアレート、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノステアレート、ペンタ-2-エチルヘキシル酸ジグリセロールソルビタン、テトラ-2-エチルヘキシル酸ジグリセロールソルビタンのようなソルビタン脂肪酸エステル類；モノステアリン酸プロピレングリコールのようなプロピレングリコール脂肪酸エステル類；ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40（HCO-40）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50（HCO-50）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60（HCO-60）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油80などの硬化ヒマシ油誘導体；モノラウリル酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタン（ポリソルベート20）、モノステアリン酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタン（ポリソルベート60）、モノオレイン酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタン（ポリソルベート80）、イソステアリン酸ポリオキシエチレン（20）ソルビタンのようなポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類；ポリオキシエチレンモノヤシ油脂肪酸グリセリル；グリセリンアルキルエーテル；アルキルグルコシド；ポリオキシエチレンセチルエーテルのようなポリオキシアルキレンアルキルエーテル；ステアリルアミン、オレイルアミンのようなアミン類；ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体、ラウリルPEG-9ポリジメチルシロキシエチルジメチコン、PEG-9ポリジメチルシロキシエチルジメチコンのようなシリコーン系界面活性剤などが挙げられる。

【 0 0 2 2 】

増粘剤としては、例えば、ゲーガム、ローカストビーンガム、カラギーナン、キサンタンガム、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、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、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、ポリエチレングリコール、ベントナイト、（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、（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）コポリマーなどが挙げられる。

【0023】

保存剤としては、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などが挙げられる。

【0024】

pH調整剤としては、無機酸（塩酸、硫酸など）、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など）、無機塩基（水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなど）、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など）などが挙げられる。10

キレート剤としては、EDTA・2ナトリウム塩、EDTA・カルシウム・2ナトリウム塩などが挙げられる。

【0025】

安定化剤としては、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などが挙げられる。

刺激低減剤としては、甘草エキス、アルギン酸ナトリウムなどが挙げられる。

防腐剤としては、安息香酸塩、ソルビン酸塩、デヒドロ酢酸塩、パラオキシ安息香酸エステル、塩化ベンゼトニウム、フェノキシエタノール、グルコン酸クロルヘキシジン等が挙げられる。

【0026】

添加剤は1種を単独で又は2種以上を組み合わせて使用できる。20

【0027】<その他の有効成分>

本発明の外用組成物は、本発明の効果を損なわない範囲で、その他の有効成分を含むことができる。有効成分の具体例としては、例えば、保湿成分、抗炎症成分、抗菌成分、ビタミン類、ペプチド又はその誘導体、アミノ酸又はその誘導体、細胞賦活化成分、老化防止成分、血行促進成分などが挙げられる。

【0028】

保湿成分としては、グリセリン、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ジグリセリントレハロースのような多価アルコール；ヒアルロン酸ナトリウム、ヘパリン類似物質、コンドロイチン硫酸ナトリウム、コラーゲン、エラスチン、ケラチン、キチン、キトサンのような高分子化合物；グリシン、アスパラギン酸、アルギニンのようなアミノ酸；乳酸ナトリウム、尿素、ピロリドンカルボン酸ナトリウムのような天然保湿因子；セラミド、コレステロール、リン脂質のような脂質；カミツレエキス、ハマメリスエキス、チャエキス、シソエキスのような植物抽出エキスなどが挙げられる。30

【0029】

抗炎症成分としては、植物（例えば、コンフリー）に由来する成分、アラントイン、グリチルリチン酸又はその誘導体、酸化亜鉛、塩酸ピリドキシン、酢酸トコフェロール、サリチル酸又はその誘導体、-アミノカプロン酸などが挙げられる。40

【0030】

抗菌成分としては、クロルヘキシジン、サリチル酸、塩化ベンザルコニウム、アクリノール、エタノール、塩化ベンゼトニウム、クレゾール、グルコン酸及びその誘導体、ポビドンヨード、ヨウ化カリウム、ヨウ素、イソプロピルメチルフェノール、トリクロカルバン、トリクロサン、感光素101号、感光素201号、パラベン、フェノキシエタノール、1,2-ペンタンジオール、塩酸アルキルジアミノグリシン等が挙げられる。

【0031】

ビタミン類としては、d 1 - - トコフェロール、酢酸 d 1 - - トコフェロール、コハク酸 d 1 - - トコフェロール、コハク酸 d 1 - - トコフェロールカルシウム等のビタミン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50

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 d₁-トコフェロール、ニコチン酸ベンジル、ニコチン酸メチル、ニコチン酸 - ブトキシエチル、ニコチン酸 1-(4-メチルフェニル)エチル等のニコチン酸類；アスコルビゲン - A、アスコルビン酸ステアリン酸エステル、アスコルビン酸バルミチン酸エステル、ジパルミチン酸 L-アスコルビルなどのビタミン 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などのビタミン D 類；フィロキノン、ファルノキノン等のビタミン K 類、-オリザノール、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、チアミンチオシアノ酸塩、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、ブテロイルグルタミン酸等の葉酸類；ニコチン酸、ニコチン酸アミドなどのニコチン酸類；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-パンテサイン、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、ビオチン等のビオチン類；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等のアスコルビン酸誘導体であるビタミン C 類；カルニチン、フェルラ酸、-リポ酸、オロット酸等のビタミン様作用因子などが挙げられる。
10

【0032】

ペプチド又はその誘導体としては、ケラチン分解ペプチド、加水分解ケラチン、コラーゲン、魚由来コラーゲン、アテロコラーゲン、ゼラチン、エラスチン、エラスチン分解ペプチド、コラーゲン分解ペプチド、加水分解コラーゲン、塩化ヒドロキシプロピルアンモニウム加水分解コラーゲン、エラスチン分解ペプチド、コンキオリン分解ペプチド、加水分解コンキオリン、シルク蛋白分解ペプチド、加水分解シルク、ラウロイル加水分解シルクナトリウム、大豆蛋白分解ペプチド、加水分解大豆蛋白、小麦蛋白、小麦蛋白分解ペプチド、加水分解小麦蛋白、カゼイン分解ペプチド、アシル化ペプチド(パルミトイロオリゴペプチド、パルミトイロペンタペプチド、パルミトイルテトラペプチド等)などが挙げられる。
20

【0033】

アミノ酸又はその誘導体としては、ベタイン(トリメチルグリシン)、プロリン、ヒドロキシプロリン、アルギニン、リジン、セリン、グリシン、アラニン、フェニルアラニン、-アラニン、スレオニン、グルタミン酸、グルタミン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、シスチン、メチオニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、ヒスチジン、タウリン、-アミノ酪酸、-アミノ-ヒドロキシ酪酸、カルニチン、カルノシン、クレアチン等が挙げられる。
30

【0034】

細胞賦活化成分としては、-アミノ酪酸、-アミノプロン酸などのアミノ酸類；レチノール、チアミン、リボフラビン、塩酸ピリドキシン、パントテン酸類などのビタミン類；グリコール酸、乳酸などの-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号などが挙げられる。

老化防止成分としては、パンガミン酸、カイネチン、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。

【0035】

血行促進作用成分としては、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、カラット、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; グルコシルヘスペリジンなどが挙げられる。

【0036】

その他の有効成分は1種を単独で、又は2種以上を組み合わせて使用できる。

【0037】

粘度 10
本発明の外用組成物の粘度は、約10000~60000が好ましく、約20000~45000がより好ましい。かかる粘度は、B形粘度計 RB-80L、M-3ロータを用いて、3 rpm、1分、25°の条件下で測定したときの値である。上記粘度範囲であれば、肌荒れ改善効果を十分に発揮することができる。

【0038】

pH
本発明の外用組成物のpHは、約4~9が好ましく、約5~8がより好ましい。上記pH範囲であれば、安定な製剤を調製できる。

【0039】

使用方法 20
本発明の外用組成物は、使用対象の皮膚の状態、年齢、性別などによって異なるが、例えば以下の方法とすればよい。

即ち、1日数回(例えば、約1~5回、好ましくは1~3回)、適量(例えば、約0.05~5g)を皮膚に塗布すればよい。また、ビタミンA類の1日使用量が、好ましくは約0.1~200mg、より好ましくは約1~100mgとなるように組成物を塗布すればよく、ヘパリン類似物質の1日使用量が、好ましくは約0.01~100mg、より好ましくは約0.3~75mgとなるように組成物を塗布すればよく、塗布期間は、例えば約1~14日間、好ましくは約3~14日間とすればよい。

本発明の外用組成物は、手指などの肌荒れ; ひじ、ひざ、かかと、くるぶしの角化症; 手足のひび、あかぎれ; 乾皮症; 小児の乾燥性皮膚; しもやけ; きず、やけどの後の皮膚のしこり、つっぱり; 打身、ねんざ後の腫れ、筋肉痛、関節痛、皮脂欠乏症、肥厚性瘢痕、ケロイドなどの予防、治療、又は改善のために好適に使用できる。従って、健常人の他、これらの皮膚症状を有する人が好適な使用対象となる。

【実施例】

【0040】

以下、本発明を実施例を挙げてより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

(1) 肌荒れ改善効果の評価

外用組成物の調製

表1に記載の処方に従って、実施例1の外用組成物を製造した。具体的には、パルミチン酸レチノール、濃グリセリン、1,3-ブチレングリコール、無水エタノール、パルミチン酸イソプロピル、ジメチルポリシロキサン、セタノール、ポリソルベート60、モノステアリン酸ソルビタン及びパラオキシ安息香酸エチルを約70%まで加温溶解し、混合溶液Aを調製した。ヘパリン類似物質、カルボキシビニルポリマー、エデト酸ナトリウム水和物及び水を約70%まで加温溶解し、混合溶液Bを調製した。混合溶液A及びBを均一に混合後、冷却し、さらにトリエタノールアミンを添加して、乳液状の外用組成物を得た。得られた組成物の粘度を、B形粘度計 RB-80L、M-3ロータを用いて、3 rpm、1分、25°の条件下で測定したところ、30000~35000Pa·sであった。

【0041】

【表1】

	実施例1
パルミチン酸レチノール	0.5
ヘパリン類似物質	0.3
濃グリセリン	5
1,3-ブチレングリコール	2.5
無水エタノール	5
パルミチン酸イソプロピル	8
ジメチルポリシロキサン	1
セタノール	1.0
ポリソルベート60	1.2
トリエタノールアミン	適量
モノステアリン酸ソルビタン	0.4
カルボキシビニルポリマー	0.3
パラオキシ安息香酸エステル	0.15
エデト酸ナトリウム水和物	0.05
水	残量

各成分の配合量の単位は、全て重量%である。

【0042】

評価方法及び評価結果

乾皮症を有する成人女性10名の前腕部に、実施例1の組成物の適量を、1日1~数回、2週間塗布した。塗布前、塗布開始5日後及び14日後に、以下の(1-1)~(1-4)の評価を行った。

【0043】

(1-1) 角層水分量

塗布前、塗布開始5日後及び14日後に、角層水分量を、Corneometer [登録商標] CM825を用いて測定した。結果を図1に示す。

図1から明らかなように、実施例1の組成物が角層水分量を増大することが分かった。

【0044】

(1-2) 経表皮水分喪失量

塗布前、塗布開始5日後及び14日後に、経表皮水分喪失量を、Tewameter [登録商標] TM300を用いて測定した。結果を図2に示す。

図2から明らかなように、実施例1の組成物が経表皮水分喪失量を低減することが分かった。

【0045】

(1-3) 皮膚表面の拡大画像

塗布前、塗布開始14日後に、デジタルマイクロスコープ(VHX-900:キーエンス社製)により皮膚表面の拡大画像を撮影した。結果を図3に示す。

図3から明らかなように、実施例1の組成物が肌のキメを整えることが分かった。

【0046】

(1-4) 皮膚所見

塗布前、塗布開始5日後及び14日後に、医師による皮膚所見の観察を行った。皮膚所見として、皮膚乾燥及び落屑の程度を、以下の表2の基準に従い評価した。結果を表3に示す。

10

20

30

40

50

表3より、塗布前は軽度～中程度（平均2.1）の皮膚乾燥が、塗布開始5日後には、なし～軽微（平均0.4）に改善し、さらに塗布開始14日後には、全被験者で消失した。また、塗布前は軽微～軽度（平均1.7）の落屑が、塗布開始5日後には、なし～軽微（平均0.2）に改善し、さらに塗布開始14日後には、全被験者で消失した。

【0047】

【表2】

皮膚乾燥／落屑の程度	評点
なし	0
軽微	1
軽度	2
中等度	3
高度	4

10

【0048】

【表3】

	皮膚乾燥			落屑		
	塗布前	塗布開始 5日後	塗布開始 14日後	塗布前	塗布開始 5日後	塗布開始 14日後
被験者1	2	0	0	1	0	0
被験者2	2	0	0	2	0	0
被験者3	2	1	0	2	0	0
被験者4	2	1	0	2	0	0
被験者5	2	0	0	2	0	0
被験者6	2	0	0	2	0	0
被験者7	2	1	0	2	1	0
被験者8	2	0	0	1	0	0
被験者9	2	0	0	1	0	0
被験者10	3	1	0	2	1	0
平均	2.1	0.4	0	1.7	0.2	0

20

【0049】

(2) 皮膚刺激性改善効果の評価外用組成物の調製

下記表4に示す組成の外用組成物を調製した。即ち、基剤として、白色ワセリン、軽質流動パラフィン、ステアリルアルコール、セタノール、ポリソルベート60、モノステアリン酸ソルビタン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50、及び精製水を混合した組成物を用い、これに、ビタミンA油（パルミチン酸レチノール100万IU/g含有）、ヘパリン類似物質、又はこれらの両者を配合した組成物を調製した。

30

基剤の処方は、油性薬物と水性薬物を共に配合でき、古くから軟膏の基剤として多く用いられる日局親水軟膏を基本に設計した。但し、ビタミンA油、及びヘパリン類似物質を配合したため、日局親水軟膏そのままでは製剤の乳化状態や経時安定性を保てなかったことから、医薬品添加物原料の範囲内で油剤及び乳化剤を変更し、製剤の乳化状態や経時安定性を保つことができる本処方を採用した。

40

【0050】

【表4】

(単位：重量%)

成分名	試験製剤			
	基剤 (コントロール)	ビタミンA油	ヘパリン類似物質	ビタミンA油+ヘパリン類似物質
ビタミンA油 (パルミチン酸レチノール、100万IU/g)	0	0.5	0.0	0.5
ヘパリン類似物質	0	0	0.3	0.3
白色ワセリン	20	20	20	20
軽質流動パラフィン	20	20	20	20
ステアリルアルコール	5	5	5	5
セタノール	5	5	5	5
ポリソルベート60	3	3	3	3
モノステアリン酸ソルビタン	2	2	2	2
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50	1	1	1	1
精製水	44	43.5	43.7	43.2
総量	100	100	100	100

10

20

【0051】

評価方法及び評価結果

Hos:HR-1系雌性マウス(7週齢)の背部に、アセトン及びジエチルエーテル混液に浸した脱脂綿を当て、その後に水に浸した脱脂綿を背部に当てて処理した(A/E処理)。この処理を各群とも1日2回、3日間行なってドライスキンモデルを作製した。

被験物質の投与は3日目のA/E処理後より開始し、1日2回50mL、2日間連続でマウスの背部に塗布した。マウスの群構成は、1群7匹とし、薬剤無塗布群(ノーマル)、基剤群(コントロール)、ビタミンA油群、ヘパリン類似物質群、ビタミンA油+ヘパリン類似物質群の5群とした。

30

塗布開始2日目(48時間後)の皮膚刺激性を下記表5に従って、評点をつけた。

【0052】

【表5】

皮膚症状	評点
刺激性なし	0
ごくわずかな紅斑	1
弱い紅斑	2
明らかな紅斑	3
中から強度の紅斑	4

40

結果を以下の表6に示す。

【0053】

【表6】

各群		薬剤 無塗布 (ノーマル)	基剤 (コントロール)	ビタミンA 油	ヘパリン 類似物質	ビタミンA油 +ヘパリン 類似物質
個体 評点	1	0	0	2	0	1
	2	0	0	3	0	1
	3	0	0	3	0	1
	4	0	0	3	0	2
	5	0	0	2	0	2
	6	0	0	2	0	0
	7	0	0	3	0	1
平均値		0.0	0.0	2.6	0.0	1.1
標準誤差		0.0	0.0	0.2	0.0	0.3

ビタミンA油(パルミチン酸レチノール)による皮膚刺激が、ヘパリン類似物質の添加により効果的に抑制されたことが分かる。

処方例

本発明の外用組成物の処方例を以下に示す。処方例中の数値の単位は「重量%」である

。

【0054】

【表7】

	処方例						
	1	2	3	4	5	6	7
ビタミンA油 (パルミチン酸レチノール, 100万IU/g)	0.5	0.1	0.5	0.1	0.5	—	—
ビタミンA油 (δ-レチノイン酸トコフェロール, 100万IU/g)	—	—	—	—	—	0.5	0.2
ビタミンA油 (酢酸レチノール、100万IU/g)	—	—	—	—	—	—	—
ヘパリン類似物質	0.3	0.3	0.4	0.3	0.3	0.3	0.25
白色ワセリン	20	20	20	20	20	20	20
軽質流動パラフィン	20	20	20	20	20	20	20
ステアリルアルコール	5	5	5	5	5	5	5
セタノール	5	5	5	5	5	5	5
ポリソルベート60	3	3	3	3	3	3	3
モノステアリン酸ソルビタン	2	2	2	2	2	2	2
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	1	1	1	1	1	1	1
精製水	残量						
合計	100	100	100	100	100	100	100

【0055】

10

20

30

40

【表8】

	処方例						
	8	9	10	11	12	13	14
ビタミンA油 (パルミチン酸レチノール, 100万IU/g)	—	—	—	—	—	—	—
ビタミンA油 (δ-レチノイン酸トコフェロール, 100万IU/g)	0.3	0.05	—	—	—	—	—
ビタミンA油 (酢酸レチノール、100万IU/g)	—	—	0.03	0.05	0.1	0.5	0.3
ヘパリン類似物質	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.1	0.1
白色ワセリン	20	20	20	20	20	20	20
軽質流動パラフィン	20	20	20	20	20	20	20
ステアリルアルコール	5	5	5	5	5	5	5
セタノール	5	5	5	5	5	5	5
ポリソルベート60	3	3	3	3	3	3	3
モノステアリン酸ソルビタン	2	2	2	2	2	2	2
ホリオキシエチレン硬化ヒマツ油	1	1	1	1	1	1	1
精製水	残量	残量	残量	残量	残量	残量	残量
合計	100	100	100	100	100	100	100

【0056】

【表9】

	処方例					
	15	16	17	18	19	20
ビタミンA油 (パルミチン酸レチノール, 100万IU/g)	0.5	0.2	0.5	0.1	0.5	—
ビタミンA油 (δ-レチノイン酸トコフェロール, 100万IU/g)	—	—	—	—	—	0.5
ヘパリン類似物質	0.3	0.3	0.4	0.3	0.3	0.3
軽質流動パラフィン	10	10	10	10	10	10
パルミチン酸イソプロピル	8	8	8	8	8	8
濃グリセリン	5	5	5	5	5	5
無水エタノール	5	5	5	5	5	5
ステアリルアルコール	5	5	5	5	5	5
1,3-ブチレングリコール	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
ポリソルベート60	2	2	2	2	2	2
ジメチルポリシロキサン	1	1	1	1	1	1
セタノール	1	1	1	1	1	1
モノステアリン酸ソルビタン	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
カルボキシビニルポリマー	0.3	0.1	0.2	0.3	0.5	0.3
トリエタノールアミン	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
酢酸トコフェロール	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
パラオキシ安息香酸メチル	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
パラオキシ安息香酸プロピル	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
精製水	残量	残量	残量	残量	残量	残量
合計	100	100	100	100	100	100

【0057】

10

20

30

40

【表10】

	処方例					
	21	22	23	24	25	26
ビタミンA油 (パルミチン酸レチノール、100万IU/g)	—	—	—	0.5	0.5	0.5
ビタミンA油 (δ-レチノイン酸トコフェロール、100万IU/g)	0.2	—	—	—	—	—
ビタミンA油 (酢酸レチノール、100万IU/g)	—	0.05	0.1	—	—	—
ヘパリン類似物質	0.1	0.3	0.5	0.3	0.3	0.4
ジフェンヒドラミン				1		
塩酸ジフェンヒドラミン						1
アスコルビン酸					5	
アスコルビン酸ナトリウム					3	
グリチルレチン酸				0.1		
リドカイン				1		
パンテノール					1	
アラントイン						0.5
クロタミトン				5		
サリチル酸				1		
イソプロピルメチルフェノール						0.1
軽質流動パラфин	10	10	10	10	10	10
パルミチン酸イソプロピル	8	8	8	8	8	8
濃グリセリン	5	5	5	5	5	5
無水エタノール	5	5	5	5	5	5
ステアリルアルコール	5	5	5	5	5	5
1,3ブチレングリコール	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
ポリソルベート60	2	2	2	2	2	2
ジメチルポリシロキサン	1	1	1	1	1	1
セタノール	1	1	1	1	1	1
モノステアリン酸ソルビタン	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
カルボキシビニルポリマー	0.8	1	0.3	0.3	0.1	0.2
トリエタノールアミン	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
酢酸トコフェロール	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
パラオキシ安息香酸メチル	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
パラオキシ安息香酸プロピル	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
精製水	残量	残量	残量	残量	残量	残量
合計	100	100	100	100	100	100

【0058】

実施例1(乳液)

第1剤

ヘパリン類似物質	0.3
ビタミンA油(パルミチン酸レチノール、100万IU/g)	0.5
モノステアリン酸ソルビタン	0.6
イソステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン(20.EO.)	0.8
カルボキシビニルポリマー	0.2
1,3-ブチレングリコール	3
ジプロピレングリコール	3

10

20

30

40

50

エデト酸ナトリウム	0.05	
ベヘニルアルコール	0.3	
ステアリルアルコール	0.4	
トリ(カプリル・カプリン酸)グリセリル	4	
オレフィンオリゴマー	8	
トリ(カプリル・カプリン・ミリスチン・ステアリン酸)グリセリド	0.5	
ヒアルロン酸Na	0.01	
ジブチルヒドロキシトルエン	0.1	
pH調整剤	適量	
防腐剤	適量	10
精製水	残量	

ガラス製容器にそれぞれ収容した。

【0059】

実施例2(ゲル化粧水)

ヘパリン類似物質	0.3	
ビタミンA油(-レチノイン酸トコフェロール、100万IU/g)	0.5	
イソステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン(20.EO.)	0.6	
カルボキシビニルポリマー	0.15	
ヒドロキシエチルセルロース	0.1	
ジプロピレングリコール	3	20
グリセリン	5	
エデト酸ナトリウム	0.05	
トリ(カプリル・カプリン酸)グリセリル	3	
ブチルヒドロキシアニソール	0.1	
pH調整剤	適量	
防腐剤	適量	
精製水	残量	

製剤を調製し、ポリエチレン容器に収容した。

【0060】

実施例3(ゲル美容液)

ヘパリン類似物質	0.3	30
ビタミンA油(パルミチン酸レチノール、100万IU/g)	0.5	
モノイソステアリン酸ソルビタン	0.4	
イソステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン(20.EO.)	0.4	
カルボキシビニルポリマー	0.3	
キサンタンガム	0.05	
ジプロピレングリコール	3	
グリセリン	5	
エデト酸ナトリウム	0.05	
アセチル化ヒアルロン酸ナトリウム	0.01	40
ベヘニルアルコール	0.2	
メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・ブチルメタクリレートコポリマー	2	
ステアリルアルコール	0.3	
トリ(カプリル・カプリン酸)グリセリル	3	
酢酸トコフェロール	0.05	
pH調整剤	適量	
防腐剤	適量	
精製水	残量	

製剤を調製し、ポリエチレンテレフタレート容器に収容した。

【0061】

実施例4(クリーム)

ヘパリン類似物質	0.3	
ビタミンA油(パルミチン酸レチノール、100万IU/g)	0.5	
グリチルリチン酸ジカリウム	0.05	
月見草油	3	
ライチ種子エキス	0.1	
- リポ酸	0.01	
加水分解大豆タンパク	0.1	
ブドウ種子エキス	0.005	10
チガヤ根エキス	0.001	
アルテミアエキス	0.5	
パラメトキシケイ皮酸2-エチルヘキシリ	10	
ジエチルアミノヒドロキシベンゾイル安息香酸ヘキシリ	5	
2,4,6-トリス[4-(2-エチルヘキシリオキシカルボニル)アニリノ]1,3,5-トリアジン	3	
シリコーン被覆酸化亜鉛	5	
シリコーン被覆酸化チタン	1	
無機化合物被覆酸化亜鉛	0.05	
グリセリン	5	20
1,3-ブチレングリコール	2	
ラウリルPEG-9ポリジメチルシロキシエチルジメチコン	1	
PEG-9ポリジメチルシロキシエチルジメチコン	1	
トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル	1.5	
メチルポリシロキサン	3	
デカメチルシクロペニタシロキサン	30	
メチルシロキサン網状重合体	5	
アクリル酸アルキル共重合体メチルポリシロキサンエステル	0.1	
アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体	0.05	
マイカ	2	30
キレート剤	適量	
ヒアルロン酸ナトリウム	0.05	
酢酸トコフェロール	0.05	
防腐剤(パラオキシ安息香酸プロピル、フェノキシエタノール)	適量	
pH調整剤	適量	
香料	適量	
水	残部	

【0062】

実施例5(乳液)

ヘパリン類似物質	0.3	40
ビタミンA油(パルミチン酸レチノール、100万IU/g)	0.5	
モノステアリン酸ソルビタン	0.6	
イソステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン(20.EO.)	0.8	
カルボキシビニルポリマー	0.2	
1,3-ブチレングリコール	3	
ジプロピレングリコール	3	
大豆加水分解物	0.01	
エデト酸ナトリウム	0.05	
ベヘニルアルコール	0.3	
ステアリルアルコール	0.4	50

トリ(カプリル・カプリン酸)グリセリル	4
オレフィンオリゴマー	8
トリ(カプリル・カプリン・ミリスチン・ステアリン酸)グリセリド	0.5
亜硫酸水素ナトリウム	0.1
pH調整剤	適量
防腐剤	適量
精製水	残量

製剤を調製し、ポリプロピレン容器に収容した。

【0063】

<u>実施例6(クリーム)</u>	10
ヘパリン類似物質	0.3
ビタミンA油(酢酸レチノール、100万IU/g)	0.5
モノステアリン酸ソルビタン	1.2
イソステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン(20.E.O.)	1.2
アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体	0.4
プルラン	0.2
加水分解コラーゲン	0.05
ヒドロキシエチルセルロース	0.05
1,3-ブチレングリコール	10
グリセリン	10
エデト酸ナトリウム	0.05
ベヘニルアルコール	2
トリ(カプリル・カプリン酸)グリセリル	8
ポリメタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン	5
ホホバ油	5
トリ(カプリル・カプリン・ミリスチン・ステアリン酸)グリセリド	3
アスコルビン酸	0.1
pH調整剤	適量
防腐剤	適量
精製水	残量

【0064】

<u>実施例7(クリーム)</u>	30
ヘパリン類似物質	0.3
ビタミンA油(パルミチン酸レチノール、100万IU/g)	0.5
アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体	0.1
キサンタンガム	0.05
モノステアリン酸ポリグリセリル	1.5
モノステアリン酸グリセリン	2.1
1,3-ブチレングリコール	3
グリセリン	5
ジプロピレングリコール	2
エデト酸ナトリウム	0.05
ベヘニルアルコール	1.5
セタノール	1.5
スクワラン	5
トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル	5
シア脂	2
pH調整剤	適量
防腐剤	適量
精製水	残量

【0065】

実施例8(クリーム)

ヘパリン類似物質	0.3	
ビタミンA油(パルミチン酸レチノール、100万IU/g)	0.5	
アスコルビン酸2-グルコシド	0.5	
モノステアリン酸グリセリン	1.6	
モノステアリン酸ポリグリセリル	2.0	
キサンタンガム	0.1	
1,3-ブチレングリコール	5	
グリセリン	5	10
ジプロピレングリコール	2	
エデト酸ナトリウム	0.05	
ベヘニルアルコール	2	
スクワラン	5	
トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル	5	
トリ(カプリル・カプリン・ミリスチン・ステアリン酸)グリセリド	3	
pH調整剤	適量	
防腐剤	適量	
精製水	残量	

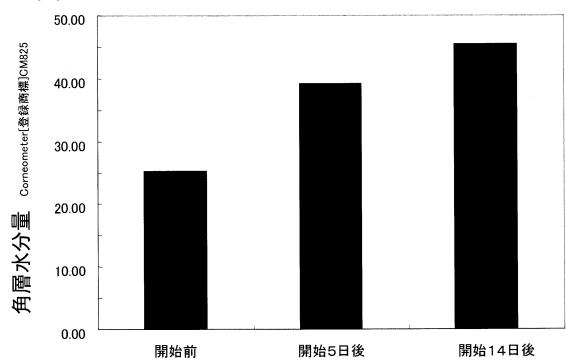
【産業上の利用可能性】

20

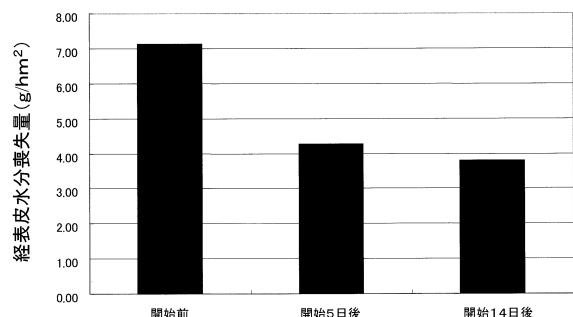
【0066】

本発明の外用組成物は、手指などの肌荒れ；ひじ、ひざ、かかと、くるぶしの角化症；手足のひび、あかぎれ；乾皮症；小児の乾燥性皮膚；しもやけ；きず、やけどの後の皮膚のしこり、つっぱり；打身、ねんざ後の腫れ、筋肉痛、関節痛、皮脂欠乏症、肥厚性瘢痕、ケロイドなどの予防、治療、又は改善剤として好適に使用できる。また、本発明の外用組成物は、皮膚刺激性が少ない、有用な組成物である。

【図1】



【図2】



【図3】

開始前



開始
14日後



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 17/12 (2006.01)	A 6 1 P 17/12
A 6 1 P 17/16 (2006.01)	A 6 1 P 17/16

審査官 今村 明子

(56)参考文献 特開2004-307491(JP, A)
特開2006-312603(JP, A)
特開平08-157337(JP, A)
特開2006-290787(JP, A)
特開2007-153773(JP, A)
特開2005-263689(JP, A)
特開平09-052848(JP, A)
特開平04-169512(JP, A)
特開2000-204020(JP, A)
特開2003-292414(JP, A)
特開平07-138125(JP, A)
国際公開第1997/002803(WO, A1)
特開2012-036174(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 8 / 0 0 - 8 / 9 9
A 6 1 Q 1 / 0 0 - 9 0 / 0 0
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I)