

【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17年10月13日(2005.10.13)

【公開番号】特開2001-322930(P2001-322930A)

【公開日】平成13年11月20日(2001.11.20)

【出願番号】特願2000-139353(P2000-139353)

【国際特許分類第7版】

A 6 1 K 31/05
 A 2 3 L 1/30
 A 6 1 K 7/00
 A 6 1 K 7/48
 A 6 1 K 31/7032
 A 6 1 P 17/16
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 39/06

【F I】

A 6 1 K 31/05
 A 2 3 L 1/30 Z
 A 6 1 K 7/00 C
 A 6 1 K 7/00 F
 A 6 1 K 7/48
 A 6 1 K 31/7032
 A 6 1 P 17/16
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 39/06

【手続補正書】

【提出日】平成17年6月6日(2005.6.6)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【書類名】明細書

【発明の名称】活性酸素消去剤及びそれを含有する皮膚外用剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ハイドロキノン、ハイドロキノン配糖体、又はp-アセトキシフェノールからなることを特徴とする、活性酸素消去剤。

【請求項2】 過酸化水素消去用であることを特徴とする、請求項1に記載の活性酸素消去剤。

【請求項3】 請求項1又は2に記載の活性酸素消去剤を含有することを特徴とする、炎症の予防又は改善用の皮膚外用剤。

【請求項4】 請求項1又は2に記載の活性酸素消去剤を含有することを特徴とする、光によるシワ形成の予防又は改善用の皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、活性酸素消去剤、及びそれを含有してなる炎症又は光によるシワ形成の予防又は改善用の皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

生体内に於ける活性酸素の発生は、異物排除作用や病原微生物の除去などの重要な生理活性作用を担う反面、組織の傷害の原因となったり、炎症や老化の原因となったりして、生体に対して種々の悪影響を与えるものであり、このもののコントロールは正常な生命活動を維持してゆく上で重要なテーマである。特に発生した過酸化水素はカタラーゼによる生体内消去以外に有効な消去手段はなく、活性酸素消去能の内、過酸化水素に対する活性酸素消去能に優れる活性酸素消去剤の開発が望まれていた。

【0003】

更に、その原因と治療法が確定していない、アトピー性皮膚炎や化学物質過敏症等の炎症において、この様な活性酸素類がこれら疾病の発症原因となっていることが指摘されており、活性酸素類が生体において過剰に発生しないようにコントロールすることは、この様な疾病の発症抑制には、前記活性酸素の効率的な消去・コントロールが重要であるという認識は共有化されている。

【0004】

更に、光などが過剰に皮膚に照射されて生じるシワの原因としては、光照射によって生じるヒドロキシラジカルや過酸化水素などの活性酸素の皮膚組織への直接の作用と、光照射によって生じる炎症とが相乗的に働くものと考えられており、炎症に悪影響を与えないか、炎症を抑えるような作用を有する活性酸素消去剤は極めて有用な素材であることも認識されているが、この様な特性を有する素材は未だ見つかっていない。

【0005】

一方、ハイドロキノン、ハイドロキノン配糖体、又はp-アセトキシフェノールが過酸化水素などの活性酸素消去作用を有していることは全く知られていなかった。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、この様な状況下為されたものであり、活性酸素消去能、特に過酸化水素に対する活性酸素消去能に優れる活性酸素消去剤、及びそれを含有してなる化粧品、或いは医薬などの皮膚外用剤を提供することを課題とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、この様な状況に鑑みて、活性酸素消去能、特に過酸化水素に対する活性酸素消去能に優れる活性酸素消去剤を求めて鋭意研究努力を重ねた結果、ハイドロキノン、ハイドロキノン配糖体、又はp-アセトキシフェノールが過酸化水素などの活性酸素消去作用を有していることを見いだした。

【0008】

更に検討を重ねた結果、これらのハイドロキノン類を含有する化粧品、或いは医薬などの皮膚外用剤に優れた炎症抑制作用やシワ形成の予防作用を見いだし、発明を完成させるに至った。即ち、本発明は以下に示す技術に関するものである。

【0009】

- (1) ハイドロキノン、ハイドロキノン配糖体、又はp-アセトキシフェノールからなることを特徴とする、活性酸素消去剤。
- (2) 過酸化水素消去用であることを特徴とする、(1)に記載の活性酸素消去剤。
- (3) (1)又は(2)に記載の活性酸素消去剤を含有することを特徴とする、炎症の予防又は改善用の皮膚外用剤。
- (4) (1)又は(2)に記載の活性酸素消去剤を含有することを特徴とする、光によるシワ形成の予防又は改善用の皮膚外用剤。

以下、本発明について、実施の形態を中心に詳細に説明する。

【0010】

【発明の実施の形態】

- (1) 本発明の活性酸素消去剤

本発明の活性酸素消去剤は、ハイドロキノン、ハイドロキノン配糖体、又は p-アセトキシフェノール からなることを特徴とする。ハイドロキノン配糖体としては、グルコシド、マルトシド、リボシド、デオキシリボシド、アラビノシドなどの配糖体類などが好ましく例示できる。

【0011】

これらの配糖体の中でもグルコシドはアルブチンの名で市販されており、このものを使用するのが入手及び活性酸素消去効果の点で特に好ましい。これらハイドロキノン、ハイドロキノン配糖体、又はp-アセトキシフェノールは何れも優れた活性酸素消去作用、取り分け優れた過酸化水素消去作用を有する。

【0012】

本発明の活性酸素消去剤は唯1種を含有させることも出来るし、2種以上を組み合わせて含有させることも出来る。本発明の活性酸素消去剤を皮膚外用剤に含有させる場合、好ましい含有量は、0.001～10重量%であり、更に好ましくは0.01～5重量%である。

【0013】

(2) 本発明の炎症又は光によるシワ形成の予防又は改善用の皮膚外用剤

本発明の炎症又は光によるシワ形成の予防又は改善用の皮膚外用剤は、上記本発明の活性酸素消去剤を含有することを特徴とする。本発明の皮膚外用剤としては、医薬品、化粧品などが例示できるが、特に化粧料が好適なものとして例示できる。

【0014】

これは、本発明の活性酸素消去剤の経皮毒性が極めて低いことと、過酸化水素が皮膚に於いて炎症などの場に出現し、皮膚に対して好ましくない作用を示すため、皮膚においてこれを消去することの効果が極めて大きいためである。特に化粧料に於いては炎症部位にこの様な活性酸素消去剤を投与することにより、炎症を抑える作用を発揮するので特に好適である。この様な炎症としては、日光やけど、アトピー性皮膚炎、化学物質過敏症などが例示できる。

【0015】

本発明の皮膚外用剤に於いては、上記本発明の活性酸素消去剤以外に、医薬或いは化粧料などで通常使用される任意成分を含有することが出来る。かかる任意成分としては、スクワラン、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、ホホバ油、カルナウバワックス、オレイン酸オクチルドデシル等のエステル類、オリーブ油、牛脂、椰子油等のトリグリセライド類、ステアリン酸、オレイン酸、リチノレイン酸等の脂肪酸、オレイルアルコール、ステアシルアルコール、オクチルドデカノール等の高級アルコール、スルホコハク酸エステルやポリオキシエチレンアルキル硫酸ナトリウム等のアニオン界面活性剤類、アルキルベタイン塩等の両性界面活性剤類、ジアルキルアンモニウム塩等のカチオン界面活性剤類、ソルビタン脂肪酸エステル、脂肪酸モノグリセライド、これらのポリオキシエチレン付加物、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脂肪酸エステル等の非イオン界面活性剤類、ポリエチレングリコール、グリセリン、1,3-ブタンジオール等の多価アルコール類、増粘・ゲル化剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤、色材、防腐剤、粉体等を含有することができる。

【0016】

これらの内、特に好ましいものは、多価アルコール類である。これは、炎症によってバリア機能が損なわれた、皮膚の性状を好ましく保つことが出来るためである。これら多価アルコールの好ましい含有量は、総量で化粧料全量に対して0.5～10重量%であり、更に好ましくは1～5重量%である。

【0017】

又、既に生じた炎症を効果的に鎮める意味で、従来より知られている抗炎症成分を含有させることも非常に有利である。この様な抗炎症成分としては、シラカバ抽出物やゴボウコン抽出物と言った生薬成分や皮膚外用医薬であればインドメタシン、スプロフェン、ケトプロフェン、ケトチフェンなどの抗炎症剤が好適に例示でき、これらの抗炎症成分の好

ましい含有量は、0.001～1重量％であり、更に好ましい含有量は0.01～0.1重量％である。

【0018】

本発明の化粧料や皮膚外用医薬などの皮膚外用剤は、かかる必須成分と任意成分とを常法に従って処理することにより製造することが出来る。本発明の皮膚外用剤の剤形としては、乳液、クリーム、ローション、ゲル何れもが適用可能であり、これらの中では粘度の高い（粘度1000～20000センチ・ストークス）乳化タイプのエッセンスの形態が、局所投与しやすいことから特に好ましい。

【0019】

かくして得られた本発明の炎症存在下使用用の皮膚外用剤は、アトピー性皮膚炎や化学物質過敏症などの体内に発生した活性酸素に起因する炎症を和らげる作用を有するため、この様な炎症下の肌の手入れやこの様な炎症の鎮静を予防、抑制、改善する作用を有する。

【0020】

更に、この様な活性酸素が原因となって起こる炎症などが更に引き起こす、しわや弾力喪失を防ぐことができる。更に、活性酸素と炎症とが相乗的にその形成に関わっている光の照射によって生じるシワに対しては特に好適に予防的作用を示す。

【0021】

【実施例】

以下に、実施例を挙げて本発明について更に詳細に説明をするが、本発明がこれら実施例にのみ限定されないことは言うまでもない。

【0022】

<実施例1>

活性酸素消去剤の過酸化水素抑制作用

従来あるローダミン蛍光法を利用して、本発明の活性酸素消去剤の過酸化水素消去能を調べた。即ち、無蛍光のローダミンは過酸化水素の存在下、ペルオキシダーゼによって酸化し、蛍光を発する。その蛍光強度は過酸化水素の量に比例するため、この原理を利用して、過酸化水素消去活性を測定した。

【0023】

2 μ Mに調製した過酸化水素溶液500 μ lを遮光瓶にとり、本発明の種々の濃度の活性酸素消去剤を含有する水溶液500 μ l、ホースラディッシュペルオキシターゼ（SIGMA社製・P8000）6.4 unit/1000 μ l、9 μ Mに調製したDHR123（和光純薬（株）製）を1000 μ l加え、37℃、暗所にて30分間インキュベート後、励起波長488 nm、蛍光波長530 nmを測定した。全て0.1 Mリン酸緩衝液（pH 7.4）に溶解した。

【0024】

結果を表1に示す。過酸化水素消去活性は、IC50値（ μ M）として求めた。この結果から本発明の活性酸素消去剤であるハイドロキノン、ハイドロキノン配糖体が優れた過酸化水素消去活性を有していることが判る。

【0025】

【表1】

検体	過酸化水素消去活性
アルブチン	0.20
ハイドロキノンマルトシド	0.18
ハイドロキノン	1.03
p-アセトキシフェノール (アセチルハイドロキノン)	21.22

【0026】

<実施例 2>

ヘアレスマウス 1 群 5 匹を使用して、紫外線による、しわモデルでの、シワ形成抑制作用を調べた。即ちヘアレスマウスは、本発明の活性酸素消去剤を 0.1% 含有した 50% エタノール水溶液を 0.1 ml 塗布して処理した後、MED の 1/3 倍量の紫外線（BLB ランプ；東芝株式会社製）を照射した。

【0027】

この作業を 5 回／1 週間の割合で 24 週行い、皮膚のしわの状態を、紫外線照射を行い、サンプル投与を行わなかった対照群の平均的な水準と比べて++：非常にしわが少ない、+：明確にしわの減少が認められる、±：何となくしわが少ないように感じられる、-：同程度のしわの基準で評価した。結果を表 2 に示す。これより、本発明の活性酸素消去剤は、紫外線しわモデルにおいてしわ形成の予防作用があることがわかる。

【0028】

【表 2】

検体	シワ形成抑制活性
アルブチン	++
ハイドロキノンマルトシド	++
ハイドロキノン	+～++
p-アセトキシフェノール (アセチルハイドロキノン)	+

【0029】

<実施例 3>

炎症への作用

ハートレー系白色種モルモット（雌性、300～350 g）60 匹の背部を剃毛し、3 cm 3 cm の照射部位を設けた。この部位に紫外線を照射し、炎症を起こさせた。（MED の約 1.5 倍量の照射）照射後 24 時間に皮膚反応をドレーズの基準（++：浮腫を有する反応、+：明らかな紅斑を有する反応、±：微弱な紅斑を有する反応、-：無反応）で判定し、ほぼ反応レベルの等しい+の動物 25 匹を選抜した。

【0030】

選抜した動物は 5 匹ずつ 5 群に分け、1 群には、アルブチンを 0.1 重量% 含有する 50% エタノール溶液を 0.05 ml、2 群には、ハイドロキノンマルトシドを 0.1 重量% 含有する 50% エタノール溶液を 0.05 ml、3 群には、ハイドロキノンを 0.1 重量% 含有する 50% エタノール溶液を 0.05 ml、4 群には、p-アセトキシフェノールを 0.1 重量% 含有する 50% エタノール溶液を 0.05 ml、5 群には、50% エタノールを 0.05 ml、それぞれの照射部位に投与した。

【0031】

投与後 24 時間に皮膚反応をドレーズの基準で再び判定した。結果を表 3 に出現例数として示す。これより、本発明の活性酸素消去剤は炎症に対して抑制する傾向にあることがわかる。従って、本発明の活性酸素消去剤を炎症部位に投与しても炎症を改悪する事が無く、この様な炎症部位への投与が可能であることがわかる。

【0032】

【表 3】

群	++	+	±	—
1群		1	2	2
2群		1	3	1
3群		2	3	
4群		3	2	
5群		4	1	

【0033】

<実施例4>

以下に示す処方化粧水を作成した。即ち、処方成分を室温で攪拌可溶化して化粧水を得た。この化粧水について、年の割にしわに悩むパネラー1群3名を用いて、1ヶ月間、朝晩1日2回使用してもらいそのしわの予防及び改善効果を評価してもらった。評価基準は、評点2：著しい改善、評点1：明らかな改善、評点0.5：わずかな改善、評点0：改善なしの基準である。平均評点は0.83であった。本発明の過酸化水素消去剤を含有する化粧水は、しわの改善に効果のあることが認められた。

【0034】

アルブチン	0.1重量部
1,3ブタンジオール	5重量部
グリセリン	3重量部
クエン酸ナトリウム	0.1重量部
メチルパラベン	0.2重量部
エタノール	8重量部
水	83.7重量部

【0035】

<実施例5>

以下に示す処方化粧水を作成した。即ち、処方成分を室温で攪拌可溶化して化粧水を得た。この化粧水について、年の割にしわに悩むパネラー1群3名を用いて、1ヶ月間、朝晩1日2回使用してもらいそのしわの予防及び改善効果を評価してもらった。評価基準は、評点2：著しい改善、評点1：明らかな改善、評点0.5：わずかな改善、評点0：改善なしの基準である。平均評点は0.67であった。本発明の過酸化水素消去剤を含有する化粧水は、しわの改善に効果のあることが認められた。

【0036】

ハイドロキノンマルチド	0.1重量部
1,3ブタンジオール	5重量部
グリセリン	3重量部
クエン酸ナトリウム	0.1重量部
メチルパラベン	0.2重量部
エタノール	8重量部
水	83.7重量部

【0037】

<実施例6>

下記に示す処方に従って、皮膚外用医薬組成物を作成した。即ち、処方成分を攪拌分散して、皮膚外用剤を得た。このものはアトピー性皮膚炎に対して著効を示した。

【0038】

p-アセトキシフェノール	0.1重量部
プレドニゾロン	1重量部
ワセリン	98.9重量部

【0039】

【発明の効果】

本発明によれば、活性酸素消去能、特に過酸化水素に対する活性酸素消去能に優れる活性酸素消去剤、及びそれを含有してなる化粧品、或いは医薬などの皮膚外用剤を提供することができる。