

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2009-155265

(P2009-155265A)

(43) 公開日 平成21年7月16日(2009.7.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 8/36 (2006.01)	A 6 1 K 8/36	4 C 0 8 3
A 6 1 K 8/365 (2006.01)	A 6 1 K 8/365	4 C 2 0 6
A 6 1 Q 19/00 (2006.01)	A 6 1 Q 19/00	
A 6 1 K 31/20 (2006.01)	A 6 1 K 31/20	
A 6 1 K 31/201 (2006.01)	A 6 1 K 31/201	

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-335210 (P2007-335210)	(71) 出願人	000006769
(22) 出願日	平成19年12月26日 (2007.12.26)		ライオン株式会社
			東京都墨田区本所 1 丁目 3 番 7 号
		(74) 代理人	100107515
			弁理士 廣田 浩一
		(74) 代理人	100107733
			弁理士 流 良広
		(74) 代理人	100115347
			弁理士 松田 奈緒子
		(72) 発明者	翠川 辰行
			東京都墨田区本所 1 丁目 3 番 7 号
			ライオン株式会社内
		(72) 発明者	山口 文子
			東京都墨田区本所 1 丁目 3 番 7 号
			ライオン株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚バリア機能改善剤、及びそれを利用した外用剤組成物

(57) 【要約】

【課題】「皮膚の内側からの水分の蒸散を防ぐ」機能のみならず、「外界から皮膚への物質の侵入を防ぐ」機能をも改善することのできる、効果の高い皮膚バリア機能改善剤、及び、前記皮膚バリア機能改善剤を利用した外用剤組成物を提供すること。

【解決手段】炭素数 26 ~ 40 の脂肪酸から選ばれる少なくとも 1 種を有効成分として含むことを特徴とする皮膚バリア機能改善剤、並びに、前記皮膚バリア機能改善剤を含むことを特徴とする外用剤組成物である。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

炭素数 26 ~ 40 の脂肪酸から選ばれる少なくとも 1 種を有効成分として含むことを特徴とする皮膚バリア機能改善剤。

【請求項 2】

脂肪酸が、飽和脂肪酸として、ヘキサコサン酸、ヘプタコサン酸、オクタコサン酸、ノナコサン酸、トリアコンタン酸、ヘントリアコンタン酸、ドトリアコンタン酸、トリトリアコンタン酸、及び、テトラトリアコンタン酸、並びに、不飽和脂肪酸として、ヘキサコセン酸、ヘプタコセン酸、オクタコセン酸、ノナコセン酸、トリアコンテン酸、ヘントリアコンテン酸、ドトリアコンテン酸、トリトリアコンテン酸、及び、テトラトリアコンテン酸からなる群から選ばれる少なくとも 1 種である請求項 1 に記載の皮膚バリア機能改善剤。

10

【請求項 3】

脂肪酸が、位がヒドロキシル化された炭素数 26 ~ 40 の飽和脂肪酸から選ばれる少なくとも 1 種である請求項 1 に記載の皮膚バリア機能改善剤。

【請求項 4】

位がヒドロキシル化された飽和脂肪酸が、
- ヒドロキシ - ヘキサコサン酸、
- ヒドロキシ - ヘプタコサン酸、
- ヒドロキシ - オクタコサン酸、
- ヒドロキシ - ノナコサン酸、
- ヒドロキシ - トリアコンタン酸、
- ヒドロキシ - ヘントリアコンタン酸、
- ヒドロキシ - ドトリアコンタン酸、
- ヒドロキシ - トリトリアコンタン酸、及び、
- ヒドロキシ - テトラトリアコンタン酸からなる群から選ばれる少なくとも 1 種である請求項 3 に記載の皮膚バリア機能改善剤。

20

【請求項 5】

請求項 1 から 4 のいずれかに記載の皮膚バリア機能改善剤を含むことを特徴とする外用剤組成物。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、皮膚バリア機能改善剤、及びそれを利用した外用剤組成物に関し、より詳細には、「皮膚の内側からの水分の蒸散を防ぐ」機能のみならず、「外界から皮膚への物質の侵入を防ぐ」機能をも改善することのできる、効果の高い皮膚バリア機能改善剤、及びそれを利用した外用剤組成物に関する。

30

【背景技術】**【0002】**

人の皮膚の最外層には、角層と呼ばれる約 20 マイクロメートルの構造が存在し、「皮膚の内側からの水分の蒸散を防ぐ」機能、及び、「外界から皮膚への物質の侵入を防ぐ」機能をつかさどっており、これらの機能は皮膚のバリア機能と呼ばれている。

敏感肌とは、皮膚のバリア機能のうち、「外界から皮膚への物質の侵入を防ぐ」機能が低下している状態の肌であると考えられ、そのようなバリア機能の低下した皮膚に刺激物質や異物が侵入することにより、かゆみや紅斑やかぶれ等、様々な肌トラブルが引き起こされると考えられる。

40

【0003】

従来は、皮膚外用剤の技術では、皮膚内から失われた水分を補給する技術（特許文献 1）や、皮膚内からの水分の蒸散を抑制するための保湿因子を皮膚に外用する技術（特許文献 2）など、皮膚角層中の水分量や、皮膚内からの水分蒸散量（経皮水分蒸散量）等をバリア機能の改善指標として用いており、皮膚の乾燥を抑制又は改善する技術がほとんどであった。

しかしながら、皮膚内からの水分蒸散量が高いことと、皮膚内への物質の透過性の高さは必ずしも相関しないことが示されており（非特許文献 1）、そのため、「皮膚内の水分量」や「皮膚内からの水分蒸散量」等に注目してバリア機能の改善を目指した従来は皮膚

50

外用剤では、「外界から皮膚への物質の侵入を防ぐ」機能が低下している敏感肌のためには、改善効果が十分ではないという問題があった。

【0004】

このため、「皮膚の内側からの水分の蒸散を防ぐ」機能のみならず、「外界から皮膚への物質の侵入を防ぐ」機能をも改善することのできる、効果の高い皮膚バリア機能改善剤が、求められているのが現状である。

【0005】

【特許文献1】特表2006-526570号公報

【特許文献2】特開昭63-192704号公報

【非特許文献1】Chilcottら、J. Invest. Dermatol., 118 : 871-875, 2002

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、前記従来における諸問題を解決し、以下の目的を達成することを課題とする。即ち、本発明は、「皮膚の内側からの水分の蒸散を防ぐ」機能のみならず、「外界から皮膚への物質の侵入を防ぐ」機能をも改善することのできる、効果の高い皮膚バリア機能改善剤、及び、前記皮膚バリア機能改善剤を利用した外用剤組成物を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

20

【0007】

本発明者らは、前記目的を達成すべく鋭意研究を重ねた結果、炭素数26~40の脂肪酸（超長鎖脂肪酸）が、「皮膚の内側からの水分の蒸散を防ぐ」機能を改善する効果（経皮水分蒸散量抑制効果）、及び、「外界から皮膚への物質の侵入を防ぐ」機能を改善する効果（物質透過性抑制効果）を有していることを見出し、本発明の完成に至った。

【0008】

本発明は、本発明者らによる前記知見に基づくものであり、前記課題を解決するための手段としては以下の通りである。即ち、

<1> 炭素数26~40の脂肪酸から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含むことを特徴とする皮膚バリア機能改善剤である。

30

<2> 脂肪酸が、飽和脂肪酸として、ヘキサコサン酸、ヘプタコサン酸、オクタコサン酸、ノナコサン酸、トリアコンタン酸、ヘントリアコンタン酸、ドトリアコンタン酸、トリトリアコンタン酸、及び、テトラトリアコンタン酸、並びに、不飽和脂肪酸として、ヘキサコセン酸、ヘプタコセン酸、オクタコセン酸、ノナコセン酸、トリアコンテン酸、ヘントリアコンテン酸、ドトリアコンテン酸、トリトリアコンテン酸、及び、テトラトリアコンテン酸からなる群から選ばれる少なくとも1種である前記<1>に記載の皮膚バリア機能改善剤である。

<3> 脂肪酸が、飽和脂肪酸として、ヘキサコサン酸、ヘプタコサン酸、オクタコサン酸、ノナコサン酸、及び、トリアコンタン酸、並びに、不飽和脂肪酸として、ヘキサコセン酸、ヘプタコセン酸、オクタコセン酸、ノナコセン酸、及び、トリアコンテン酸からなる群から選ばれる少なくとも1種である前記<1>から<2>のいずれかに記載の皮膚バリア機能改善剤である。

40

<4> 脂肪酸が、位がヒドロキシル化された炭素数26~40の飽和脂肪酸から選ばれる少なくとも1種である前記<1>に記載の皮膚バリア機能改善剤である。

<5> 位がヒドロキシル化された飽和脂肪酸が、
 - ヒドロキシ - ヘキサコサン酸、
 - ヒドロキシ - ヘプタコサン酸、
 - ヒドロキシ - オクタコサン酸、
 - ヒドロキシ - ノナコサン酸、
 - ヒドロキシ - トリアコンタン酸、
 - ヒドロキシ - ヘントリアコンタン酸、
 - ヒドロキシ - ドトリアコンタン酸、
 - ヒドロキシ - トリトリアコンタン酸、
 及び、
 - ヒドロキシ - テトラトリアコンタン酸からなる群から選ばれる少なくとも1種である前記<4>に記載の皮膚バリア機能改善剤である。

50

< 6 > 位がヒドロキシル化された飽和脂肪酸が、 - ヒドロキシ - ヘキサコサン酸、 - ヒドロキシ - ヘプタコサン酸、 - ヒドロキシ - オクタコサン酸、 - ヒドロキシ - ノナコサン酸、及び、 - ヒドロキシ - トリアコンタン酸からなる群から選ばれる少なくとも1種である前記< 4 >から< 5 >のいずれかに記載の皮膚バリア機能改善剤である。

< 7 > 前記< 1 >から< 6 >のいずれかに記載の皮膚バリア機能改善剤を含むことを特徴とする外用剤組成物である。

【発明の効果】

【0009】

本発明によれば、前記従来における諸問題を解決し、前記目的を達成することができ、「皮膚の内側からの水分の蒸散を防ぐ」機能のみならず、「外界から皮膚への物質の侵入を防ぐ」機能をも改善することのできる、効果の高い皮膚バリア機能改善剤、及び、前記皮膚バリア機能改善剤を利用した外用剤組成物を提供することができる。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

(皮膚バリア機能改善剤)

本発明の皮膚バリア機能改善剤は、炭素数26~40の脂肪酸から選ばれる少なくとも1種を有効成分として含んでなり、更に必要に応じて適宜その他の成分を含んでなる。

【0011】

< 脂肪酸 >

20

前記脂肪酸としては、炭素数26~40の脂肪酸であれば、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、直鎖状、分岐状、若しくは環状の、飽和又は不飽和脂肪酸などが挙げられる。また、前記飽和脂肪酸としては、(オメガ)位がヒドロキシル化された飽和脂肪酸(-ヒドロキシ飽和脂肪酸)であってもよい。ここで、(オメガ)位とは、脂肪酸のカルボキシル基側とは反対側の末端をいう。また、前記不飽和脂肪酸の二重結合の数は、1つ以上であれば、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

【0012】

前記脂肪酸の炭素数は、26~40であり、中でも、26~34が好ましく、26~30がより好ましい。前記炭素数が、25以下であると、所望の程度の皮膚バリア機能改善効果、特に物質透過性抑制効果が得られない等の問題があり、41以上であると、物質的に安定性に劣る等の問題がある。一方、前記炭素数が、より好ましい範囲内であると、皮膚バリア機能改善効果(経皮水分蒸散量抑制効果、及び、物質透過性抑制効果)に優れ、かつ、安定性にも優れた皮膚バリア機能改善剤を提供することができる点で、有利である。

30

なお、後述する実施例で作製した皮膚バリア機能低下モデルマウスの角層においては、炭素数26~30の脂肪酸が減少(ほぼ消失)しており、このことから、生体内では、炭素数26~30の脂肪酸が、皮膚バリア機能に重要な役割をしていることが推測される。前記炭素数26~30の脂肪酸は、これらの消失した脂肪酸を補うことで直接的に皮膚バリア機能の改善に寄与し、また、前記炭素数31~40の脂肪酸は、前記炭素数26~30の脂肪酸の代替として、皮膚バリア機能の改善に寄与しているものと考えられる。また、炭素数が奇数の脂肪酸は生体内では存在量が少ないため、前記炭素数26~30の脂肪酸の中でも、炭素数が偶数(26、28、30)の脂肪酸を用いることで、皮膚バリア機能が低下した生体において、消失した脂肪酸をより直接的に補うことができると考えられる。

40

【0013】

- 飽和脂肪酸 -

前記飽和脂肪酸の具体例としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、例えば、ヘキサコサン酸(C26)、ヘプタコサン酸(C27)、オクタコサン酸(C28)、ノナコサン酸(C29)、トリアコンタン酸(C30)、ヘントリアコンタン酸

50

(C 3 1)、ドトリアコンタン酸(C 3 2)、トリトリアコンタン酸(C 3 3)、及び、テトラトリアコンタン酸(C 3 4)が好ましく、これらの中でも、ヘキサコサン酸(C 2 6)、ヘプタコサン酸(C 2 7)、オクタコサン酸(C 2 8)、ノナコサン酸(C 2 9)、及び、トリアコンタン酸(C 3 0)がより好ましい。

【0014】

前記飽和脂肪酸の入手方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、市販品を購入することにより入手してもよいし、合成により入手してもよい。前記市販品の入手元としては、例えば、ジーエルサイエンス株式会社などが挙げられる。また、前記飽和脂肪酸の合成方法としては、特に制限はなく、従来の方法の中から目的に応じて適宜選択することができるが、例えば、下記に示す合成方法などが挙げられる。

10

炭化水素(炭化水素は、例えば、ジーエルサイエンス株式会社にて入手可能)を出発物質として、(i)炭化水素を紫外線照射下で塩素又は臭素と反応させて、ハロゲン化アルキルとした後、(ii)ハロゲン化アルキルをGrignard反応(Grignard試薬を用いたハロゲン化アルキルカルボン酸生成反応)に供することにより、飽和脂肪酸が得られる。

【0015】

- 不飽和脂肪酸 -

前記不飽和脂肪酸の具体例としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、例えば、ヘキサコセン酸(C 2 6 : 1)、ヘプタコセン酸(C 2 7 : 1)、オクタコセン酸(C 2 8 : 1)、ノナコセン酸(C 2 9 : 1)、トリアコンテン酸(C 3 0 : 1)、ヘントリアコンテン酸(C 3 1 : 1)、ドトリアコンテン酸(C 3 2 : 1)、トリトリアコンテン酸(C 3 3 : 1)、及び、テトラトリアコンテン酸(C 3 4 : 1)が好ましく、これらの中でも、ヘキサコセン酸(C 2 6 : 1)、ヘプタコセン酸(C 2 7 : 1)、オクタコセン酸(C 2 8 : 1)、ノナコセン酸(C 2 9 : 1)、及び、トリアコンテン酸(C 3 0 : 1)がより好ましい。

20

【0016】

前記不飽和脂肪酸の入手方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、市販品を購入することにより入手してもよいし、合成により入手してもよい。前記市販品の入手元としては、例えば、ジーエルサイエンス株式会社などが挙げられる。また、前記不飽和脂肪酸の合成方法としては、特に制限はなく、従来の方法の中から目的に応じて適宜選択することができるが、例えば、下記に示す合成方法などが挙げられる。

30

末端にアルデヒド基が導入された任意の鎖長の脂肪酸、及び任意の鎖長のアルキル基を持つイリドのWittig反応により、不飽和脂肪酸が得られる。

或いは、飽和脂肪酸を出発物質として、(i)飽和脂肪酸を少量のリン存在下で塩素又は臭素と反応させて(Hell-Volhard-Zelinsky反応)、位の水素がハロゲンで置換された生成物を得た後、(ii)水酸化カリウム処理することにより、不飽和脂肪酸が得られる(特定位置に二重結合のある不飽和脂肪酸が得られる)。

或いは、上記不飽和脂肪酸や飽和脂肪酸に対し、不飽和化酵素(desaturase)を用いることにより、二重結合が導入された不飽和脂肪酸が得られる。

40

【0017】

- - ヒドロキシ飽和脂肪酸 -

前記 - ヒドロキシ飽和脂肪酸の具体例としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、例えば、 - ヒドロキシ - ヘキサコサン酸(C 2 6)、 - ヒドロキシ - ヘプタコサン酸(C 2 7)、 - ヒドロキシ - オクタコサン酸(C 2 8)、 - ヒドロキシ - ノナコサン酸(C 2 9)、 - ヒドロキシ - トリアコンタン酸(C 3 0)、 - ヒドロキシ - ヘントリアコンタン酸(C 3 1)、 - ヒドロキシ - ドトリアコンタン酸(C 3 2)、 - ヒドロキシ - トリトリアコンタン酸(C 3 3)、及び、 - ヒドロキシ - テトラトリアコンタン酸(C 3 4)が好ましく、これらの中でも、 - ヒドロキシ - ヘキサコサン

50

酸(C26)、 -ヒドロキシ-ヘプタコサン酸(C27)、 -ヒドロキシ-オクタコサン酸(C28)、 -ヒドロキシ-ノナコサン酸(C29)、及び、 -ヒドロキシ-トリアコンタン酸(C30)がより好ましい。

【0018】

前記 -ヒドロキシ飽和脂肪酸の入手方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、市販品を購入することにより入手してもよいし、合成により入手してもよい。前記 -ヒドロキシ飽和脂肪酸の合成方法としては、特に制限はなく、従来の方法の中から目的に応じて適宜選択することができるが、例えば、下記に示す合成方法などが挙げられる。

-ヒドロキシ飽和脂肪酸は、特開2004-123614号公報に示される、10-ヒドロキシデカン酸(炭素数10の -ヒドロキシ飽和脂肪酸)の合成方法と同様の方法で製造することができる。即ち、炭素数nの -ヒドロキシ飽和脂肪酸は、炭素数n+1のアルケニルアセテートを80%酢酸溶液中にてオゾン酸化し、この酸化物を加水分解して炭素数nの -ヒドロキシ飽和脂肪酸を得る方法(Helv. Chim. Acta. 14, 1084, (1931));又は、炭素数n+1の 位不飽和脂肪酸から過マンガン酸カリウムにより酸化して、炭素数nの -ヒドロキシ飽和脂肪酸を合成する方法(Ber. 55, 2212, (1922));のいずれかの方法により製造することができる。

【0019】

前記脂肪酸は、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。

前記皮膚バリア機能改善剤中の、前記脂肪酸の含有量としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、例えば、30~0.0001質量%が好ましく、10~0.001質量%がより好ましく、5~0.01質量%が特に好ましい。前記含有量が、0.0001質量%未満であると、その配合効果が十分に発揮されないことがあり、30質量%を超えると、その配合効果が頭打ちになることがある。一方、前記含有量が、特に好ましい範囲内であると、その配合効果が十分に発揮され、かつ、安全性及び安定性に優れる点で、有利である。

【0020】

<その他の成分>

前記皮膚バリア機能改善剤中の前記その他の成分としては、本発明の効果を損なわない範囲内であれば、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、前記脂肪酸を所望の濃度に希釈等するための、水、エタノールなどが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。また、前記皮膚バリア機能改善剤中の前記その他の成分の含有量にも、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。なお、前記皮膚バリア機能改善剤は、前記その他の成分を含まずに、前記脂肪酸から選ばれる少なくとも1種のみを含むものであってもよい。

【0021】

<製造>

前記皮膚バリア機能改善剤の製造方法としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、前記脂肪酸から選ばれる少なくとも1種と、水、エタノール等とを混合することにより、製造することができる。また、前記皮膚バリア機能改善剤は、前記脂肪酸から選ばれる少なくとも1種と、水とを、乳化剤を用いて混合することにより、乳液状やクリーム状、またはローション状に製造することもできる。

【0022】

前記皮膚バリア機能改善剤は、例えば、後述する本発明の外用剤組成物に、好適に利用可能である。

【0023】

(外用剤組成物)

本発明の外用剤組成物は、前記した本発明の皮膚バリア機能改善剤を含んでなり、更に必要に応じて適宜その他の成分を含んでなる。

【0024】

10

20

30

40

50

前記外用剤組成物としては、その区分に特に制限はなく、化粧品、医薬品、医薬部外品等を幅広く含むものである。具体的には、例えば、化粧水、乳液、美容液、ローション、クリーム、パック、口紅、リップクリーム、ファンデーション、ヘアトニック、ヘアローション、入浴剤、石鹸、ボディシャンプー等の化粧品；軟膏剤、ゼリー剤、貼付剤、外用液剤、噴霧剤等の医薬品、医薬部外品などが挙げられる。

前記外用剤組成物は、前記脂肪酸から選ばれる少なくとも1種を主成分とした外用剤組成物であってもよいし、前記脂肪酸から選ばれる少なくとも1種を、その活性を妨げないように任意の外用剤組成物に配合したものであってもよい。また、前記外用剤組成物は、前記脂肪酸から選ばれる少なくとも1種、そのものであってもよい。前記外用剤組成物はそれぞれ、常法に従い製造することができる。

10

【0025】

前記外用組成物中の、前記皮膚バリア機能改善剤の含有量としては、特に制限はなく、外用組成物の種類などに応じて適宜選択することができるが、例えば、有効成分である前記脂肪酸から選ばれる少なくとも1種の量として、30~0.0001質量%が好ましく、10~0.001質量%がより好ましく、5~0.01質量%が特に好ましい。前記含有量が、0.0001質量%未満であると、その配合効果が十分に発揮されないことがあり、30質量%を超えると、その配合効果が頭打ちになることがある。一方、前記含有量が、特に好ましい範囲内であると、その配合効果が十分に発揮され、かつ、安全性及び安定性に優れる点で、有利である。

20

【0026】

前記その他の成分としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができるが、外用剤組成物を製造するにあたって通常用いられる成分、例えば、油脂類、ロウ類、炭化水素類、脂肪酸類、アルコール類、エステル類、界面活性剤、香料、収斂剤、殺菌・抗菌剤、美白剤、紫外線吸収剤、保湿剤、細胞賦活剤、抗老化剤、消炎・抗アレルギー剤、抗酸化・活性酸素除去剤、清涼化剤などが挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。また、前記外用剤組成物中の前記その他の成分の含有量にも、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができる。

30

【0027】

(効果)

本発明の皮膚バリア機能改善剤、及び外用剤組成物は、有効成分である前記脂肪酸から選ばれる少なくとも1種の働きによって、経皮水分蒸散量抑制効果(「皮膚の内側からの水分の蒸散を防ぐ」機能を改善する効果)、及び、物質透過性抑制効果(「外界から皮膚への物質の侵入を防ぐ」機能を改善する効果)のいずれをも奏することができるものである。そのため、本発明の皮膚バリア機能改善剤、及び外用剤組成物は、例えば、敏感肌の改善を目的とした化粧品、医薬品、医薬部外品等に、好適に利用可能である。このような化粧品、医薬品、医薬部外品等を利用することにより、例えば、敏感肌に基づく、かゆみ、紅斑、かぶれ等の様々な肌トラブルの改善を、効果的に行えるようになることが期待される。

40

なお、本発明の皮膚バリア機能改善剤、及び外用剤組成物は、ヒトに対して好適に適用されるものであるが、その作用効果が奏される限り、ヒト以外の動物(例えば、マウス、ラット、ハムスター、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、サルなど)に対して適用することも可能である。

50

【実施例】

【0028】

以下、実施例及び比較例を挙げて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に何ら限定されるものではない。なお、以下の実施例及び比較例において、特に明記のない場合、「%」はいずれも「質量%」を表し、比率はいずれも質量比を表す。

【0029】

(実施例1~33、比較例1~9)

下記表1~5に示す組成に従い、実施例1~33、及び、比較例1~9の皮膚バリア機

50

能改善剤を常法により調製した。具体的には、以下のA剤、B剤をそれぞれ70～80に加熱して溶解後、B剤を攪拌しながらA剤を徐々に加え、ホモミキサーを用いて乳化した。更にパドルミキサーで攪拌しながら35℃まで冷却し、調製を終了した。

A剤：N I K K O L ニコリピッド 8 1 S 最終乳化液の1.5質量%

各被験物質 最終乳化液の1.0質量%

B剤：精製水 最終乳化液の97.5質量%

(ニコリピッド 8 1 Sは、日光ケミカルズ(株)より購入)

得られた各皮膚バリア機能改善剤について、以下の方法により、皮膚バリア機能改善効果(経皮水分蒸散量抑制効果、物質透過性抑制効果)を評価した。結果を表1～5に併せて示す。

【0030】

<評価方法>

皮膚バリア機能改善効果の評価には、NC/Ngaマウスを用いた。雄性NC/Ngaマウスを6週齢で購入し(日本エス・エル・シー株式会社)、温度 23 ± 1 ℃、湿度 $60 \pm 10\%$ 、明暗サイクル(明 7:00 - 19:00、暗 19:00 - 7:00)のSPF環境下で、餌・水を自由摂取させた状態で飼育した。各マウスの剃毛背部皮膚に、1mg/mlの抽出ダニ抗原(LSL社製)の外用を週2回、計4週間行ったものを皮膚バリア機能低下モデルとして使用した。モデルマウス(1群=6匹)の背部に、上記で調製した各皮膚バリア機能改善剤100μLを1日1回、計4週間塗布した後、下記の項目について試験を行った。

【0031】

(1) 経皮水分蒸散量の測定

動物背部の経皮水分蒸散量(以下、TEWLと略す場合がある)を、TEWAMETER TM210(Courage & Khazaka社製)にて測定し、基剤のみを塗布した群(比較例1)の値と比較し、下記の基準で評価した。

<評価基準>

○：皮膚からの水分蒸散量を著しく抑制する(TEWLの値が基剤塗布群の50%未満)

○：皮膚からの水分蒸散量を抑制する(TEWLの値が基剤塗布群の50%以上90%未満)。

×：皮膚からの水分蒸散量を抑制しない(TEWLの値が基剤塗布群の90%以上)。

【0032】

(2) 物質透過量の測定

動物の背部から、4cm×4cmの皮膚試料を切り取り、垂直型拡散セル(フランツセル)による物質透過性試験を行った。透過物質としては、蛍光陰イオン性色素染料であるウラニン(分子量225.6)を使用した。

I. 垂直型拡散セルのドナーとレセプターの間に、表皮側が上になる様に皮膚試料をはさみ、固定した。

II. レセプター側を生理食塩水で満たし、ドナー側の皮膚上に20mMウラニン水溶液を1.5mL添加した。

III. 37℃の温浴中で反応させ、10時間後に生理食塩水をサンプリングした。

IV. サンプリングした生理食塩水に含まれるウラニン色素の蛍光強度を測定し、基剤のみを塗布した群(比較例1)との相対値を算出し、下記の基準で評価した。

<評価基準>

○：皮膚の物質透過性を著しく抑制する(ウラニン透過量が基剤塗布群の50%未満)。

○：皮膚の物質透過性を抑制する(ウラニン透過量が基剤塗布群の50%以上90%未満)。

×：皮膚の物質透過性を抑制しない(ウラニン透過量が基剤塗布群の90%以上)。

【0033】

10

20

30

40

【表 1】

	実施例								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
ヘキサコサン酸(C26)	1.0	—	—	—	—	—	—	—	—
ヘプタコサン酸(C27)	—	1.0	—	—	—	—	—	—	—
オクタコサン酸(C28)	—	—	1.0	—	—	—	—	—	—
ノナコサン酸(C29)	—	—	—	1.0	—	—	—	—	—
トリアコンタン酸(C30)	—	—	—	—	1.0	—	—	—	—
ヘントリアコンタン酸(C31)	—	—	—	—	—	1.0	—	—	—
ドトリアコンタン酸(C32)	—	—	—	—	—	—	1.0	—	—
トリトリアコンタン酸(C33)	—	—	—	—	—	—	—	1.0	—
テトラトリアコンタン酸(C34)	—	—	—	—	—	—	—	—	1.0
ニコリピッド81S	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
水分蒸散量(TEWL値)抑制効果	◎	◎	◎	◎	◎	○	◎	○	○
物質透過性抑制効果	◎	◎	◎	◎	◎	○	○	○	○

(質量%)

【 0 0 3 4 】

【表 2】

	実施例								
	10	11	12	13	14	15	16	17	18
23-ヘキサコセン酸(C26:1)	1.0	—	—	—	—	—	—	—	—
21-ヘプタコセン酸(C27:1)	—	1.0	—	—	—	—	—	—	—
25-オクタコセン酸(C28:1)	—	—	1.0	—	—	—	—	—	—
23-ノナコセン酸(C29:1)	—	—	—	1.0	—	—	—	—	—
27-トリアコンテン酸(C30:1)	—	—	—	—	1.0	—	—	—	—
25-ヘントリアコンテン酸(C31:1)	—	—	—	—	—	1.0	—	—	—
29-ドトリアコンテン酸(C32:1)	—	—	—	—	—	—	1.0	—	—
27-トリトリアコンテン酸(C33:1)	—	—	—	—	—	—	—	1.0	—
31-テトラトリアコンテン酸(C34:1)	—	—	—	—	—	—	—	—	1.0
ニコリピッド81S	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
水分蒸散量(TEWL値)抑制効果	◎	◎	◎	◎	◎	○	○	○	◎
物質透過性抑制効果	◎	◎	◎	◎	◎	○	○	○	○

(質量%)

【 0 0 3 5 】

【表 3】

	実施例								
	19	20	21	22	23	24	25	26	27
ω -ヒドロキシ-ヘキサコサン酸(C26)	1.0	—	—	—	—	—	—	—	—
ω -ヒドロキシ-ヘプタコサン酸(C27)	—	1.0	—	—	—	—	—	—	—
ω -ヒドロキシ-オクタコサン酸(C28)	—	—	1.0	—	—	—	—	—	—
ω -ヒドロキシ-ノナコサン酸(C29)	—	—	—	1.0	—	—	—	—	—
ω -ヒドロキシ-トリアコンタン酸(C30)	—	—	—	—	1.0	—	—	—	—
ω -ヒドロキシ-ヘントリアコンタン酸(C31)	—	—	—	—	—	1.0	—	—	—
ω -ヒドロキシ-ドトリアコンタン酸(C32)	—	—	—	—	—	—	1.0	—	—
ω -ヒドロキシ-トリトリアコンタン酸(C33)	—	—	—	—	—	—	—	1.0	—
ω -ヒドロキシ-テトラトリアコンタン酸(C34)	—	—	—	—	—	—	—	—	1.0
ニコリピッド81S	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
水分蒸散量(TEWL値)抑制効果	◎	◎	◎	◎	◎	○	○	◎	○
物質透過性抑制効果	◎	◎	◎	◎	◎	◎	○	○	◎

(質量%)

10

20

30

40

50

【 0 0 3 6 】

【 表 4 】

	実施例					
	28	29	30	31	32	33
ペンタトリアコンタン酸 (C35)	1.0	—	—	—	—	—
33-ヘキサトリアコンテン酸 (C36:1)	—	1.0	—	—	—	—
31-ヘプタトリアコンテン酸 (C37:1)	—	—	1.0	—	—	—
ω -ヒドロキシ-オクタトリアコンタン酸 (C38)	—	—	—	1.0	—	—
ω -ヒドロキシ-ノナトリアコンタン酸 (C39)	—	—	—	—	1.0	—
テトラコタン酸 (C40)	—	—	—	—	—	1.0
ニコリピッド81S	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部
水分蒸散量 (TEWL値) 抑制効果	○	◎	◎	○	○	○
物質透過性抑制効果	◎	○	○	◎	◎	○

(質量%)

10

【 0 0 3 7 】

【 表 5 】

	比較例								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
セラミド II	—	1.0	—	—	—	—	—	—	—
レuproリン	—	—	1.0	—	—	—	—	—	—
グリセリン	—	—	—	1.0	—	—	—	—	—
デカン酸 (C10)	—	—	—	—	1.0	—	—	—	—
ペンタコセン酸 (C25:1)	—	—	—	—	—	1.0	—	—	—
ω -ヒドロキシナノデカン酸 (C19)	—	—	—	—	—	—	1.0	—	—
ペンタコサン酸 (C25)	—	—	—	—	—	—	—	1.0	—
ヘンテトラコンタン酸 (C41)	—	—	—	—	—	—	—	—	1.0
ニコリピッド81S	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
水分蒸散量 (TEWL値) 抑制効果	—	×	○	○	×	○	○	○	○
物質透過性抑制効果	—	×	×	×	×	×	×	×	×

(質量%)

20

30

【 0 0 3 8 】

表 1 ~ 5 の結果から、炭素数 26 ~ 40 の脂肪酸 (飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸、 ω -ヒドロキシ飽和脂肪酸) から選ばれる少なくとも 1 種を有効成分として含む実施例 1 ~ 33 の皮膚バリア機能改善剤は、経皮水分蒸散量抑制効果、及び、物質透過性抑制効果のいずれにも優れることが示された。一方、炭素数 26 ~ 40 の脂肪酸を含まない (既存の保湿成分、或いは、炭素数 25 以下又は 41 以上の脂肪酸を含む) 比較例 1 ~ 9 の皮膚バリア機能改善剤は、実施例 1 ~ 33 の皮膚バリア機能改善剤に比べ、少なくとも物質透過性抑制効果に劣るものであった。これらのことから、炭素数 26 ~ 40 の脂肪酸 (飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸、 ω -ヒドロキシ飽和脂肪酸) には、皮膚の物質透過性を抑制し、既存の保湿成分では補えない皮膚のバリア機能を改善する効果があることが示された。

40

【 0 0 3 9 】

また、実施例 1 ~ 33 の各皮膚バリア機能改善剤について、その安定性を評価した。具体的には、前記のようにして得られた乳液状の各皮膚バリア機能改善剤を静置し、乳化 1 日後に、乳液が油層と水層に分離しているか否かを観察した。その結果、実施例 28 ~ 33 の (炭素数 35 ~ 40 の脂肪酸を含む) 皮膚バリア機能改善剤には分離が観られ、そのため使用ごとに再乳化する必要があることがわかったのに対し、実施例 1 ~ 27 の (炭素数 26 ~ 34 の脂肪酸を含む) 皮膚バリア機能改善剤には分離は観られなかった。このことから、炭素数 26 ~ 40 の脂肪酸の中でも、炭素数 26 ~ 34 の脂肪酸を含む皮膚バリア

50

ア機能改善剤が、安定性に優れる点で、より有利であることが示された。

【 0 0 4 0 】

なお、前記実施例及び比較例で使用した各成分の詳細は以下の通りである。

【 0 0 4 1 】

【表 6】

成分名	入手元/ 合成方法
実施例1～5の飽和脂肪酸(C26-30)	ジーエルサイエンス株式会社
実施例6～9、28、33の飽和脂肪酸(C31-34,35,40)	下記合成方法1により合成
実施例10～18、29～30の不飽和脂肪酸(C26:1-34:1,36:1-37:1)	下記合成方法2により合成
実施例19～27、31～32の ω -ヒドロキシ飽和脂肪酸(C26-34,38-39)	下記合成方法3により合成
セラミドⅡ	日光ケミカルズ株式会社
レuproリン	味の素ヘルシーサプライ株式会社
グリセリン	ナカライテスク株式会社
デカン酸(C10)	ジーエルサイエンス株式会社
ペンタコセン酸(C25:1)	下記合成方法2により合成
ω -ヒドロキシナノデカン酸(C19)	下記合成方法3により合成
ペンタコサン酸(C25)	ジーエルサイエンス株式会社
ヘンテトラコンタン酸(C41)	下記合成方法1により合成

10

【 0 0 4 2 】

[合成方法 1 : 飽和脂肪酸の合成]

炭化水素（炭化水素は、ジーエルサイエンス株式会社から入手）を出発物質として、（
i）炭化水素を紫外線照射下で塩素又は臭素と反応させて、ハロゲン化アルキルとした後、
（ii）ハロゲン化アルキルを Grignard 反応（Grignard 試薬を用いたハロゲン化アルキル カルボン酸生成反応）に供することにより、飽和脂肪酸を得た。

20

[合成方法 2 : 不飽和脂肪酸の合成]

末端にアルデヒド基が導入された脂肪酸、及びアルキル基を持つイリドの Wittig 反応により、不飽和脂肪酸を得た。

[合成方法 3 : ω -ヒドロキシ飽和脂肪酸の合成]

炭素数 $n + 1$ のアルケニルアセテートを 80% 酢酸溶液中にてオゾン酸化し、この酸化物を加水分解して、炭素数 n の ω -ヒドロキシ飽和脂肪酸を得た。

30

【産業上の利用可能性】

【 0 0 4 3 】

本発明の皮膚バリア機能改善剤、及び外用剤組成物は、例えば、敏感肌の改善を目的とした、化粧品、医薬品、医薬部外品等に、好適に利用可能である。このような化粧品、医薬品、医薬部外品等を利用することにより、例えば、敏感肌に基づく、かゆみ、紅斑、かぶれ等の様々な肌トラブルの改善を、効果的に行えるようになることが期待される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 17/16	(2006.01)	A 6 1 P 17/16	
A 6 1 P 17/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
		A 6 1 P 17/00	1 7 1

(72)発明者 石田 和裕

東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内

Fターム(参考) 4C083 AC241 AC242 AC251 AC252 AC301 AC302 AD572 CC02 DD31 EE07
EE12
4C206 AA01 AA02 DA03 DA04 DA07 MA01 MA04 MA83 NA14 ZA89