(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第3751705号

(P3751705)

(45)発行日　平成18年3月1日(2006.3.1)　(24)登録日　平成17年12月16日(2005.12.16)

(51)Int.Cl.			F I		
C07J	1/00	(2006.01)	C07J	1/00	
A61K	8/63	(2006.01)	A61K	7/00	G
A61K	8/00	(2006.01)	A61K	7/00	W
A61Q	19/00	(2006.01)	A61K	7/48	
A61K	31/573	(2006.01)	A61K	31/573	

請求項の数 3　(全 8 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願平9-74591
(22)出願日　平成9年3月11日(1997.3.11)
(65)公開番号　特開平10-251293
(43)公開日　平成10年9月22日(1998.9.22)
審査請求日　平成13年9月25日(2001.9.25)

(73)特許権者　000113470
ポーラ化成工業株式会社
静岡県静岡市駿河区弥生町６番４８号
(74)代理人　100102842
弁理士　葛和　清司
(72)発明者　西森　康友
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町５６０　ポーラ化成工業株式会社　戸塚研究所内
(72)発明者　松本　克夫
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町５６０　ポーラ化成工業株式会社　戸塚研究所内
(72)発明者　見城　由紀子
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町５６０　ポーラ化成工業株式会社　戸塚研究所内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】真皮コラーゲン線維束正常化剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

フルオシノニド、ベクロメタゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、デキサメタゾン、デキサメタゾン燐酸ナトリウム、酢酸デキサメタゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾンからなる群から選択される副腎皮質ホルモン、その誘導体および生理的に許容されるこれらの塩からなる群より選択される１種又は２種以上からなる真皮コラーゲン線維束正常化剤。

【請求項２】

請求項１に記載の真皮コラーゲン線維束正常化剤から選択される１種又は２種以上を有効成分として含有する、真皮コーラゲン線維束異常を伴う疾病用の皮膚外用剤。

【請求項３】

真皮コラーゲン線維束異常を伴う疾病が、光によるシワの異常形成、フィブローシス又はケロイドである、請求項２に記載の皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

本発明は真皮コラーゲン線維束正常化剤及びこれを有効成分として含有する皮膚外用剤に関する。

【０００２】

【従来の技術】
シワは人類にとって、老いの象徴とも言うべき老化現象であって、容貌に及ぼす影響が多いことから、化粧料や皮膚外用医薬の解決すべき課題として長年取り上げられてきた。しかしながら、どの様なメカニズムでシワが形成されるかについては諸説が乱立しており、未だに明らかにされていないのが現状である。従って、シワの形成を抑制したり、形成されたシワをもとのシワの少ない状態に戻す方法はまだ得られていない。シワと同様にフィブローシスや傷跡や火傷跡に形成されるケロイドについてもその形成メカニズムは知られておらず、これらの形成を抑制したり、形成されたこれらの異常を治療したりする方法もまだ知られていなかった。
【０００３】
シワ、フィブローシス、ケロイドの形成と真皮コラーゲン線維束の状態との関係について、何等検討されていなかった。
【０００４】
副腎皮質ホルモンが、シワ、フィブローシス、ケロイド等の形成によって生じた真皮コラーゲン線維束の異常を正常化する作用を有していることも全く知られていなかった。
【０００５】
【発明が解決しようとする課題】
本発明はこの様な状況下なされたものであり、シワ、フィブローシス、ケロイド等の形成によって生じた真皮コラーゲン線維束の異常を正常化する手段を提供することを課題とする。
【０００６】
【課題を解決するための手段】
この様な状況に鑑みて、本発明者等はシワ、フィブローシス、ケロイドの形成メカニズムを求めて鋭意研究を重ねた結果、シワのうち光照射によって生じたシワが、真皮コラーゲン線維束の異常をメカニズムにしていることを見いだした。更に検討を重ねた結果、フィブローシスや火傷や傷の治癒時に生じるケロイド形成時にも真皮コラーゲン線維束の異常をメカニズムとしていることを見いだした。この真皮コラーゲン線維束の異常を正常化させる薬剤を求めて更に研究を重ねた結果、副腎皮質ホルモンにその様な作用を見いだし発明を完成させるに至った。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。
【０００７】
【発明の実施の形態】
（１）シワの形成と真皮コラーゲン線維束の構造との関係
シワの形成と真皮コラーゲン線維束の構造との関係を、マウス光照射モデルを用いて説明する。この実験例から真皮コラーゲン線維束の構造の乱れが光照射によるシワの形成のメカニズムであることが判る。又、これと同様にフィブローシスやケロイドにも真皮コラーゲン線維束の構造の乱れが認められており、これがメカニズムであることが示唆されている。
【０００８】
＜実験例＞
光老化モデルでの皮膚の状態の変化の検討
ヘアレスマウス（Ｓｋｈ：ＨＲ－１、雌性、８週齢）に紫外線Ｂ（東芝ＳＥランプ、６０ｍＪ／ｃｍ^2）を連日照射し、照射開始後２、５、１０週間に皮膚及び皮膚表面形態レプリカを採取した。採取皮膚はＮａＯＨ法によりコラーゲン線維束構造を走査電子顕微鏡により観察した。図１に倍率５０倍での皮膚表面形態（Ａ：非照射コントロール、Ｂ：照射２週間、Ｃ：照射５週間、Ｄ：照射１０週間）、図２に倍率５０倍での真皮表面形態（Ｅ：非照射コントロール、Ｆ：照射２週間、Ｇ：照射５週間、Ｈ：照射１０週間）、図３に倍率５００倍での真皮コラーゲンの線維束の構造（Ｉ：非照射コントロール、Ｊ：照射２週間、Ｋ：照射５週間、Ｌ：照射１０週間）、図４に倍率２５００倍での真皮コラーゲンの線維束の構造（Ｍ：非照射コントロール、Ｎ：照射２週間、Ｏ：照射５週間、Ｐ：照射１０週間）を示す。これらの図より、しわが形成される際、それに対応するように真皮の

表面にも溝が形成されており、皮膚表面の形態の変化は真皮の表面の形態の変化対応していること、更に真皮表面の変化は真皮に於けるコラーゲン線維束の構造の変化、即ち、線維束が明確でなくなる等の線維束の秩序の低下を反映していることが判る。ここで、図４の顕微鏡像を次の判定基準でスコアーを付した。即ち、スコアー０：観察領域全域で線維束構造が認められない、スコアー１：過半領域で線維束構造の崩壊又は異常構造への変移が認められる、スコアー２：一部に線維束構造の崩壊又は変性が認められるが、全体的にはほぼ正常な構造が認められる、スコアー３：全面に亘り正常な線維束構造が認められ、崩壊・変性はほぼ認められないの基準である。この結果を図５に示す。又、皮膚表面の構造について、レプリカへの入射角２０度でのキセノンランプによる光照射を行い出来たシワの陰影を画像解析により定量し、シワの生成量とした。この測定結果を図６に示す。このシワ量とスコアー値の平均との相関係数を算出したところ、０．９１であり、シワの形成と真皮コラーゲン線維束の乱れ（秩序）の間に強い関係があり、真皮コラーゲン線維束の乱れがシワ形成のメカニズムであることがわかる。

【０００９】

（２）本発明の真皮コラーゲン線維束正常化剤

本発明の真皮コラーゲン線維束正常化剤は副腎皮質ホルモンを含む。本発明の副腎皮質ホルモンとしては、フルオシノニド、ベクロメタゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、デキサメタゾン、デキサメタゾン燐酸ナトリウム、酢酸デキサメタゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾンが挙げられる。これらのものは既に公知の物質であり、既に商品として市販されている。本発明ではこれらの副腎皮質ホルモンをそのまま剤形化して使用することも可能であるが、誘導体や塩として使用することも可能である。誘導体としては、官能基を有していても良い芳香族又は脂肪族エステル又はエーテル、スルホン酸エステル、燐酸エステル等が例示でき、塩としては生理的に許容されるこれらの塩であれば特段の限定はされず、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウムやマグネシウム等のアルカリ土類金属塩、リジンやアルギニンのような塩基性アミノ酸塩、１級、２級、３級、４級のアンモニウム塩等が例示できる。

【００１０】

（３）本発明の皮膚外用剤

本発明の皮膚外用剤は上記真皮コラーゲン線維束正常化剤から選ばれる１種乃至は２種以上を含有することを特徴とする。本発明の皮膚外用剤における真皮コラーゲン線維束正常化剤の好ましい含有量は、０．０００００１～１０重量％であり、より好ましくは０．０００００５～５重量％であり、更に好ましくは０．０００１～１重量％である。本発明の皮膚外用剤にはこれら真皮コラーゲン線維束正常化剤以外に、通常皮膚外用剤で用いられる任意成分を含有することが出来る。この様な任意成分としては、例えば、ワセリンやマイクロクリスタリンワックス等のような炭化水素類、ホホバ油やゲイロウ等のエステル類、牛脂、オリーブ油等のトリグリセライド類、セタノール、オレイルアルコール等の高級アルコール類、ステアリン酸、オレイン酸等の脂肪酸、グリセリンや１，３－ブタンジオール等の多価アルコール類、非イオン界面活性剤、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤、エタノール、カーボポール等の増粘剤、防腐剤、紫外線吸収剤、抗酸化剤、色素、粉体類等が例示できる。本発明の皮膚外用剤は真皮コラーゲン線維束の異常を伴う疾患に対して好適に適用されることを特徴とする。真皮コラーゲン線維束の異常を伴う疾患としては、例えば、シワの異常形成、フィブローシス、火傷や創傷治癒時のケロイド形成等が好ましく挙げられ、中でもシワの異常形成への適用が好ましく、シワの異常形成の中では光の長期照射に起因するシワの異常形成への適用が特に好ましい。本発明の皮膚外用剤は、そのコラーゲン線維束の正常化作用の程度に応じて、医薬品としても化粧料としても使用することが出来る。作用を少なくするには含有させるステロイドの含有量を下げれば良く、化粧料に好ましいステロイドの含有量は０．０００００１～０．０００１重量％であり、更に好ましくは０．０００００３～０．０００００７重量％である。特にシワ

の異常形成に対して投与する場合は、作用の少ない化粧料として長期間投与するのが好ましい。本発明の皮膚外用剤は既に生じた真皮コラーゲン線維束の異常を正常化する治療作用のみならず、真皮コラーゲン線維束が異常化をすることを妨げる予防作用、真皮コラーゲン線維束の異常が更に悪化するのを防ぐ治療的予防作用を有する。本発明の皮膚外用剤の取りうる剤形としては、ローション剤、ゲル製剤、乳液、クリーム、軟膏等通常皮膚外用剤で使用されている剤形であれば特段の限定無く適用できる。これらは通常知られている方法に従って製造できる。

【００１１】

【実施例】

以下に実施例を挙げて本発明について詳細に説明するが、本発明がこれら実施例にのみ限定を受けるものではないことは言うまでもない。

【００１２】

＜実施例１＞

上記の動物モデル例を用い、光照射により生じたシワ等の皮膚の悪化状態の変化が本発明の皮膚外用剤であるデキサメタゾンローションによりどの様に変化するかを調べた。デキサメタゾンローションはデキサメタゾン（ローション剤１）は０．０５重量部のデキサメタゾンに９９．９５重量部のエタノールを加え、ソニケートして可溶化して作成した。上記の光照射ヘアレスマウス（Ｓｋｈ：ＨＲ－１、雌性、８週齢）を用い、１群は０．０５％ローション剤１を、もう１群にはエタノールのみをそれぞれ０．０５ｍｌづつ８週間連日投与した。この動物の皮膚を上記と同様に処理し、皮膚表面形態、真皮表面形態、コラーゲン線維束構造をそれぞれ観察した。図７に倍率５０倍の皮膚表面形態を、図８に倍率５０倍の真皮表面形態を、図９に倍率５００倍のコラーゲン線維束構造を、図１０に倍率２５００倍のコラーゲン線維束構造を示す。コアー値についてはエタノール投与群が０．７８であり、ローション剤１投与群が１．７１であった。これより、皮膚状態の改善値は１．７１／０．７８＝２．２８と算出される。皮膚表面形態の走査顕微鏡写真を見て判るようにこのローション剤１の投与によって優れて改善していることが判る。

【００１３】

＜実施例２～４＞

下記の表１に示す処方に従ってクリームを作成した。即ち、ロを混練りし、イで希釈した後、８０℃に温調し、これに予め８０℃に温調したハを徐々に加え乳化し、攪拌冷却しクリームを得た。これを上記の光老化スクリーニング法に従って評価したところ、真皮コラーゲン線維束構造の改善値は表１に示す値となった。これらのクリームをシワに悩むパネラー１群２０名に２ヶ月間使用し、シワの状況をアンケートで調査した。これらの結果も表１に併せて記す。この結果より本発明の皮膚外用剤はコラーゲン線維束を正常化する作用に優れることが判る。尚、処方の数値は重量部を表す。

【００１４】

【表１】

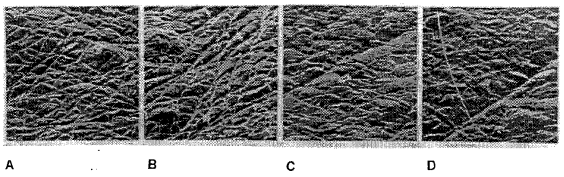
成分	比較例１	実施例２	実施例３	実施例４
イ				
ﾏｲｸﾛｸﾘｽﾀﾘﾝﾜｯｸｽ	５	５	５	５
流動パラフィン	１０	１０	１０	１０
ジメチコン	１０	１０	１０	１０
デキサメタゾン		0.0001	0.0005	
ベクロメタゾン				０．０５
ロ				
ﾄﾘｸﾞﾘｾﾘﾝｼﾞｲｿｽﾃｱﾚｰﾄ	５	５	５	５
70%ﾏﾙﾁﾄｰﾙ水溶液	１０	１０	１０	１０
１，３－ブタンジオール	５	５	５	５
メチルパラベン	０．３	０．３	０．３	０．３
ハ	５４．７	５４．７	５４．７	５４．７
水				
線維束改善度	１．２１	１．３５	１．５２	２．０３
シワの改善				
良い		２名	４名	６名
普通	１０名	８名	６名	４名
悪い				

【００１５】
＜実施例５～９＞
下記表２の処方に従って軟膏を作成した。即ち処方成分をニーダーで混練りし軟膏を得た。これらは全て電子顕微鏡観察で上記光照射ヘアレスマウスモデルにおいて真皮コラーゲン線維束の正常化作用を認めた。
【００１６】
【表２】

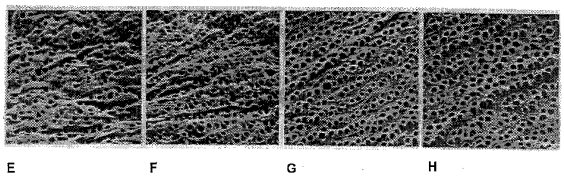
成分	実施例５	実施例６	実施例７	実施例８	実施例９
ワセリン	99.9999	99.9999	99.9999	99.9999	99.9999
プレドニゾロン	0.0001				
ﾒﾁﾙﾌﾟﾚﾄﾞﾆｿﾞﾛﾝ		0.0001			
ヒドロコルチゾン			0.0001		
フルオシノニド				0.0001	
酢酸ﾃﾞｷｻﾒﾀｿﾞﾝ					0.0001

【００１７】
【発明の効果】
本発明によれば、シワ、フィブローシス、ケロイド等の形成によって生じた真皮コラーゲン線維束の異常を正常化する手段を提供することができる。
【図面の簡単な説明】
【図１】　光老化モデルでの皮膚表面形態の変化を表す図である。
【図２】　光老化モデルでの真皮表面形態の変化を表す図である。
【図３】　光老化モデルでのコラーゲン線維束構造を示す図である。（５００倍）
【図４】　光老化モデルでのコラーゲン線維束構造を示す図である。（２５００倍）
【図５】　光照射による線維束構造スコアーを示す図である。
【図６】　光照射によるシワ量を表す図である。
【図７】　シワの治癒過程の皮膚表面形態の変化を表す図である。
【図８】　シワの治癒過程の真皮表面形態の変化を表す図である。
【図９】　シワの治癒過程のコラーゲン線維束の構造変化を表す図である。（５００倍）
【図１０】　シワの治癒過程のコラーゲン線維束の構造変化を表す図である。（２５００倍）

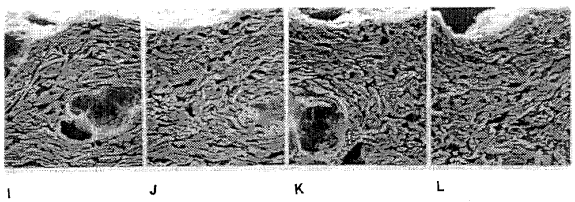
【図１】



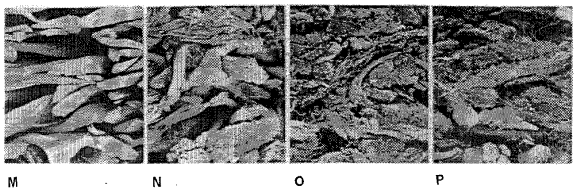
【図２】



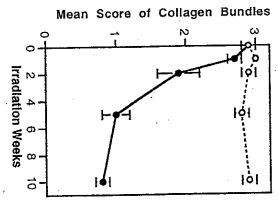
【図３】



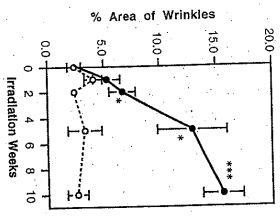
【図４】



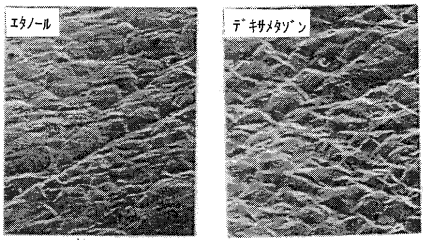
【図５】



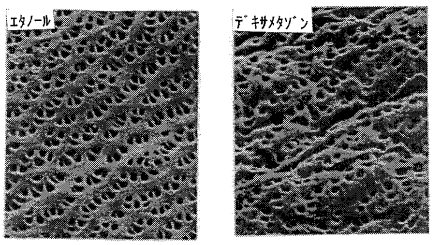
【図６】



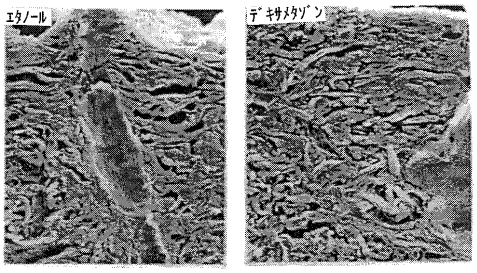
【図７】



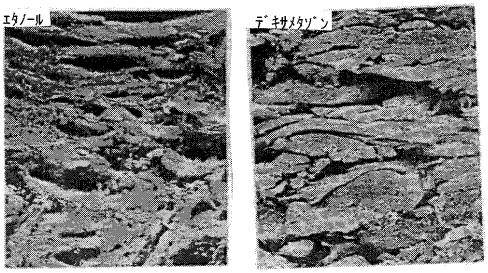
【図８】



【図９】



【図１０】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	
A61P 17/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	17/00
A61P 17/02	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	17/02
A61P 43/00	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	43/00

審査官　瀬下　浩一

(56)参考文献　特開平０８－２３１３４２（ＪＰ，Ａ）
特開平０７－００２６２２（ＪＰ，Ａ）
特開平０９－０３０９２７（ＪＰ，Ａ）
特開平０８－２０８４６３（ＪＰ，Ａ）
特表平０５－５０２８５６（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07J 1/00
A61K 7/00
A61K 7/48
A61K 31/573
A61P 17/00
A61P 17/02
A61P 43/00
BIOSIS(STN)
CAPLUS(STN)
MEDLINE(STN)
REGISTRY(STN)
EMBASE(STN)