

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4601898号
(P4601898)

(45) 発行日 平成22年12月22日 (2010.12.22)

(24) 登録日 平成22年10月8日 (2010.10.8)

(51) Int. Cl.	F 1
A 6 1 K 8/97 (2006.01)	A 6 1 K 8/97
A 6 1 Q 3/00 (2006.01)	A 6 1 Q 3/00
A 6 1 Q 5/00 (2006.01)	A 6 1 Q 5/00
A 6 1 Q 19/02 (2006.01)	A 6 1 Q 19/02

請求項の数 7 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2002-348249 (P2002-348249)	(73) 特許権者	399130393
(22) 出願日	平成14年11月29日 (2002.11.29)		エイボン プロダクツ インコーポレーテッド
(65) 公開番号	特開2003-212714 (P2003-212714A)		アメリカ合衆国ニューヨーク州 1010
(43) 公開日	平成15年7月30日 (2003.7.30)		5-0196 ニューヨーク アベニュー
審査請求日	平成17年1月18日 (2005.1.18)		オブ ジ アメリカズ 1345
審判番号	不服2007-6620 (P2007-6620/J1)	(74) 代理人	100071755
審判請求日	平成19年3月5日 (2007.3.5)		弁理士 斉藤 武彦
(31) 優先権主張番号	10/034, 186	(74) 代理人	100070530
(32) 優先日	平成13年12月28日 (2001.12.28)		弁理士 畑 泰之
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100092196
			弁理士 橋本 良郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 局所性ライトニング組成物およびその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) ココナッツ水またはその濃縮物、および b) 賦形剤を含む皮膚、頭皮、髪、唇、および／または爪をライトニングするための組成物。

【請求項 2】

シソエキスをさらに含む請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

シソエキ스가、シソ葉、シソ種子、シソ茎、およびシソ根のエキスからなる群から選択される、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

ココナッツ水またはその濃縮物が、組成物の総重量に対して 0.001 wt % から 20 wt % までの量で存在する請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5】

ココナッツ水またはその濃縮物が、組成物の総重量に対して 0.01 wt % から 5 wt % までの量で存在する請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6】

ココナッツ水またはその濃縮物が、組成物の総重量に対して 0.1 wt % から 2.5 wt % までの量で存在する請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記組成物が、クリーム、ローション、軟膏、ゲル、フォーム、ボマード、エーロゾル

10

20

スプレー、ポンプスプレー、スティック、ぬれナプキン、およびパッチからなる群から選択された製品形態内に存在する請求項1～6のいずれか1項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

1. 本発明の属する技術分野

本発明は、肌、髪、爪、及び／又は唇のライトニング(lightening)に関するものである。本発明はさらに肌、髪、爪、及び／又は唇をライトニングする組成物およびその方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

2. 従来技術の説明

消費者は、特にアジアでは、肌の不均一な色素沈着を淡色化(lighten)し、および減らすことに強い関心がある。よくある肌の症状としては、そばかす、加齢斑、暗色斑、色素沈着過剰、しみ、黒皮症、黄色症、および目下の暗色環(dark circles under the eyes)といったものがある。

【0003】

膨大な種類の物質が肌を淡色化するために用いられてきた。例えばヒドロキノン、コウジ酸、カンゾウ(licorice)及び／又はその誘導体、アスコルビン酸／アスコルビン酸誘導体、アルブチン(arbutin)、クマコケモノ(bearberry)、カンゾウ(Glycyrrhiza glabra)およびその誘導体、クロレラヴァルガリスエキス(Chlorella vulgaris extract)、シソエキス、およびココナッツ果実エキスなどである。シソエキスはホワイトニング剤として米国特許5,980,904号および日本特許公開公報・特開平07-025742、特開平07-187989、特開平10-265322、特開平2001-163759、および特開平2001-181173で開示されている。ココナッツ果実エキスもまたホワイトニング剤として日本特許2896815号で開示されている。ココナッツ組織のうち海綿状塊によるエキ스가米国特許5,756,099号で日焼け止め剤組成物の一つとして使用されている。

【0004】

肌および髪の色素沈着はそれぞれ表皮および髪繊維中のメラニン存在量によって決まる。三つの異なるタイプのメラニンが存在し、例えば、表皮ではDHIーメラニン、DHICAーメラニンおよびフェオメラニン(pheomelanin)がある。異なるタイプのメラニンはそれぞれ異なる色彩を呈する。DHIーメラニンは最も暗い色を呈し、黒みがかかった色である。DHICAーメラニンは茶色がかかった色を呈す。フェオメラミンは最も明るい色を呈し、赤みがかかった色である。

【0005】

メラニンは色素生産細胞(メラノサイト)にある特別なオルガネラ、メラノソームという場所で合成される。メラノサイトは刺激に応答しメラニン合成を調整する。

【0006】

大部分の通常の局所性ライトニング剤はチロシナーゼ作用を妨げる働きがある。チロシナーゼという酵素は、アミノ酸の一つであるチロシンのDOPAキノンへの変換を触媒する。以前から、低色素沈着はメラニン合成経路中のチロシナーゼより“下流の”酵素を阻害することによって成し遂げられることが知られていた。今回、メラニン合成調整剤の使用が、DOPAクロムトートメララーゼ(DOPAchrome tautomerase)及び／又はDHICAーポリメララーゼを阻害し、優れたライトニング、特に肌のライトニングに効果を示すことを明らかにした。

【0007】

望まれる局所性組成物とは、ライトニング、ブリーチング、低色素沈着、ホワイトニング及び／又は脱色（以下、それぞれ及び集合的に“ライトニング”または“淡色化(lighten)”という。）を増強するものである。さらに望ましくは局所性組成物がライトニング剤を含み、これがDOPAクロムのDHIーメラニンおよびDHICAーメラニンへの転換

10

20

30

40

50

を阻害する。そしてさらに望ましくは局所性組成物がライトニング剤を含み、これがメラノサイトからケラチノサイトへのメラニンの移行(取込み)を阻害または防止する。同様に肌、髪、爪、及び／又は唇をライトニングする方法として本発明の組成物を使用することが望ましい。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の概要

本発明の目的は肌のライトニング組成物を提供することである。

【0009】

本発明の目的は肌のメラニン合成を改め／制限する組成物を提供することである。

10

【0010】

本発明の目的はケラチノサイトによるメラニンの取込みを阻害または防止する組成物を提供することである。

【0011】

本発明の目的は前述の効果を有する方法を提供することである。

【0012】

上記および他の本発明の目的および利点は局所性ライトニング組成物によって提供される。この組成物はメラニン合成調整剤および賦形剤(vehicle)を含む。またシソ葉エキスおよび賦形剤を含む局所性ライトニング組成物もある。さらにライトニング剤および賦形剤を含むライトニング局所性組成物であって、ライトニング剤がココナッツ水、ヤシ水、ヤシナッツミルク、ペカンナッツミルク、アーモンドナッツミルク、カシューナッツミルク、クルミナッツミルク、これらの混合物、およびこれらのいずれかの組合せから選択されるものがある。また、これらの組成物のいずれか一つを局所的に適用して肌、髪、唇、及び／又は爪をライトニングする方法も提供する。

20

【0013】

【課題を解決するための手段】

発明の詳細な説明

局所性ライトニング組成物が従来不可能であった高い効能を示すという驚くべき、そして予期せぬ事実が見出された。チロシナーゼ以外の酵素、特にDOPAクロムトートメラーゼ(DCT)、及び／又は5, 6-ジハイドロキシインドール-2-カルボン酸ポリメラーゼ(DHICAポリメラーゼ)を阻害することによってライトニングを増強することができた。また、例えば表皮中のケラチノサイトによるメラニンの取込みを阻害及び／又は防止することによってライトニングを増強することができた。

30

【0014】

最も広範な見方をすれば、本発明は局所性ライトニング剤の生理学的及び／又は化学的効果によるいかなる特定キャラクタリゼーションによっても制限されるものではない。

【0015】

しかしながら、本発明による組成物および方法に有用な局所性ライトニング剤は、メラニン生成を調整し、肌、髪、唇、及び／又は爪へのメラニンの取込みを阻害することによって肌を淡色化する。

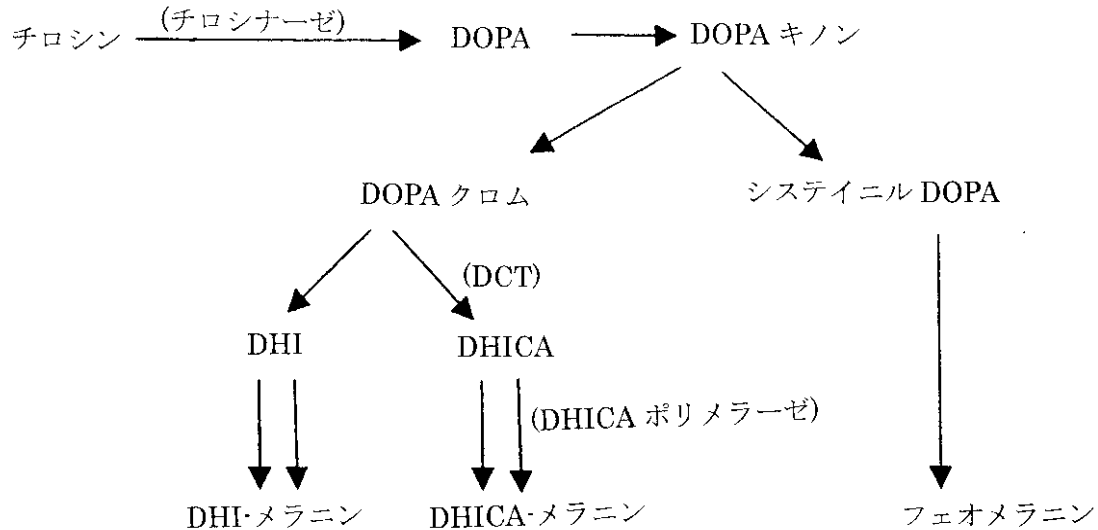
40

【0016】

本発明による一つの実施例はメラニン合成調整剤の個別使用、又はメラニン取込み阻害剤との組合せ使用である。メラニン合成調整剤がDCT及び／又はDHICAポリメラーゼを阻害するために十分な効果があるとき、より優れたライトニング組成物が達成し得る。従来まではメラニン合成経路のこの部分での干渉が肌、髪、唇、及び／又は爪のライトニングを引き起こすということは技術上知られていなかった。以下にメラニン合成経路のフローチャート図を示す。

【0017】

【表1】



10

さらに、添加剤の使用は、メラノサイトからケラチノサイトへのメラニンの移行（取込み）を阻害するために機能し、さらに本発明によるライトニング効果を増強する。

【0018】

20

メラニン合成調整剤の例としては、ココナッツ水、ココナッツミルク、ヤシ水、ヤシナッツミルク、ペカンナッツミルク、アーモンドナッツミルク、カシューナッツミルク、クルミナッツミルク、これらの各々の濃縮物、またはあらゆるこれらの組合せがある。ココナッツ水は濃縮され、特に凍結乾燥によるのが最も好ましい。

【0019】

メラニン取込み阻害剤の例としては、シソ植物の全てまたは一部、例えば葉、種子、茎、および根から抽出されるエキスまたはオイルがある。好ましいものとしてはシソ葉エキスである。

【0020】

本発明による別の実施例ではシソ葉エキスを局所性ライトニング組成物中のライトニング剤として個々にまたは別のライトニング剤との組合せで使用する。シソ葉エキスは局所性ライトニング効果の予想外の増強を与える。この増強効果はシソ植物の他の部位、すなわち種子、茎および根のエキス、濃縮物、オイルと比較しても予想外の強さである。増強効果に加えて、シソ葉エキスは、シソ植物の他の部位のエキスと比較して少量で局所性ライトニング効果を与える。

30

【0021】

本発明による別の実施例では、組成物中の局所性ライトニング剤として以下のいずれかのもの、ココナッツ水、ヤシ水、ヤシナッツミルク、ペカンナッツミルク、アーモンドナッツミルク、カシューナッツミルク、クルミナッツミルク、これらの濃縮物、またはあらゆるこれらの組合せを使用する。これらは主要な局所性ライトニング剤として使用され、または他のライトニング剤との組合せで使用され得る。好ましいものとしてはココナッツ水である。ココナッツ水の凍結乾燥濃縮物は最も好ましい。ココナッツ水またはこの濃縮物は優れたライトニング効果を与えると考えられる。この効果はココナッツ及び／又はココナッツの木の他の部位のエキス、濃縮物またはオイル、すなわち果実、ミルク、殻、種子、葉および樹皮と比較しても優れたものである。

40

【0022】

局所性ライトニング剤は本組成物中に十分な量で存在し、望まれるライトニング効果を生じさせる。その量は様々であり、物質の種類および性質および望まれる効果の度合いによる。ライトニング剤は一般的には、組成物の総重量に対しておよそ0.001wt%からおよそ20wt%まで、より好ましくはおよそ0.01wt%からおよそ5wt%まで、

50

最も好ましくはおよそ0.1wt%からおよそ2.5wt%までの量で存在する。

【0023】

本発明による組成物は好ましくは少なくとも1つ、より好ましくは少なくとも2つ、最も好ましくは少なくとも3つの成分を含む。その成分とは、アロエバーバデンシス(*aloe barbadensis*)またはそのエキス、加水分解されたダイズタンパク質、 α -グルコサミン、 γ -アミノ酪酸、メラノサイト刺激ホルモン(MSH)(例えばヘキサペプチド-2)、ツバメオモト(*clintonia borealis*)またはそのエキス、乳タンパク質、加水分解された乳タンパク質、サングイソーバオフィシナリス(*sanguisorba officinalis*)(ワレモコウ)、グルタチオンリダクターゼ阻害剤(例えば、小麦麦芽)またはそのエキスである。

【0024】

本発明による組成物は効果的に肌、髪、唇および爪を明るくするために使用することができ、有効量の局所性ライトニング剤を含む組成物に局所的に適用される。髪の色彩を明るくするためには、本組成物を頭皮上／内に擦りこませるのが好ましく、これによって組成物は毛囊中または根元軸に浸透することができ、メラニン生産過程に髪に吸収される。

【0025】

本発明による局所性組成物は、そばかす、加齢斑、暗色斑、色素沈着過剰、炎症後過剰色素沈着(例えば、挫傷後色素沈着過剰)、変色、黒皮症、黄色症、および目下の暗色環といった種々の肌の状態に対処することができる。

【0026】

本組成物は従来技術で知られたあらゆる賦形剤を含む。適切な賦形剤としては水があるが、それだけに限らず、1以上の植物油、オクチルパルミテート、イソプロピルミリステートおよびイソプロピルパルミテートのようなエステル、ジカプリルエーテルおよびジメチルイソソルビドのようなエーテル、エタノールおよびイソプロパノールのようなアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ベヘニルアルコールのような脂肪アルコール、イソオクタン、イソドデカンおよびイソヘキサデカンのようなイソパラフィン、ジメチコーンおよびポリシロキサンのようなシリコンオイル、ミネラルオイル、ペトロラタム、イソエイコサンおよびポリイソブテンのような炭化水素オイルを含み、プロピレングリコール、グリセリン、ブチレングリコール、ペンチレングリコールおよびヘキシレングリコールのようなポリオール、またはこれらの組合せがある。

【0027】

さらにオプションとして、本発明の組成物は従来技術において知られた付加的な肌のホワイトニング剤を含む。有用な物質例として以下のもの、ヒドロキノン、コウジ酸、カンゾウ及び／又はその誘導体、アスコルビン酸／アスコルビン酸誘導体、アルブチン、クマコケモモ、カンゾウおよびその誘導体、クロレラヴァルガリスエキスがある。他のホワイトニング剤が米国特許5,980,904号で開示されている。この公報の記述はこの明細書に組込まれる。

【0028】

さらにオプションとして、本組成物は1以上の以下の成分、麻酔薬、抗アレルギー剤、抗真菌性剤、抗炎症剤、防腐剤(antiseptics)、キレート剤、着色料、皮膚軟化剤、エクスフォリエント(exfollients)、皮膜形成剤(film formers)、芳香剤、湿潤剤、防虫剤、潤滑剤、保湿剤、医薬品、防腐剤(preservatives)、肌保護剤、肌浸透増進剤、安定剤、界面活性剤、増粘剤、粘度調整剤、またはビタミンを含む。

【0029】

本組成物はあらゆる適切な製品形態に取り入れられている。製品形態の例としては、これに限るものではないが、クリーム、ローション、軟膏、ゲル、フォーム、ポマード、エーロゾル、スプレー、ポンプスプレー、スティック、ぬれナプキン(towelette)、またはパッチがある。

【0030】

【発明の実施の形態】

例

10

20

30

40

50

メラニン合成経路でのココナッツ水の効果（凍結乾燥濃縮物）は、S 9 1 細胞系統由来マウスメラノーマ細胞（以下、「細胞」）を使用した種々のアッセイによって実証した。細胞はHam F 1 0 + 1 0 %ウマ血清とDMEM+ 1 0 %ウシ胎仔血清の1 : 1の混合液で培養された。全ての細胞実験は加湿された37℃、5 %CO₂インキュベーター中で行われた。細胞を0.02 %および0.05 %w/v濃度ココナッツ水(凍結乾燥濃縮物)で各々24時間処理した後、以下のアッセイ、DOPAクロマトートメララーゼ(実施例1)およびDHICAポリメラーゼ(実施例2)を行った。

【0031】

実施例1 DOPAクロマトートメララーゼアッセイ(ココナッツ水)

DOPAクロマトートメララーゼ(DCT)活性を特定方法でアッセイした。この特定方法は、文献「Chakraborty et al.,1998,ヒトメラノサイト中のメラニン形成タンパク質上のアルブチン効果(Effect of arbutin on melanogenic proteins in human melanocytes) Pigment Cell Res.11:206-212」で開示されている。具体的に言うと、氷のように冷たいDOPA(0.5mg/mlの0.1Mリン酸ナトリウム緩衝液、pH6.8)をAg₂Oと混合した(30mg Ag₂O : 1mg DOPA)。およそ1分間混合した後、ミリポア社の0.22μmフィルター(0.22μm Millipore filter)を通してろ過した。新たに調製したDOPAクロム(〜0.5mg/ml)の0.5mlの溶液に0.1mlまで細胞エキスを加えることによって、DCTを分光光学的にアッセイした。室温、プラスチックキュベット中で反応させ、475nm光の吸収による消失が起こった。細胞エキス中のチロシナーゼの存在がアッセイを阻害するおそれがあるので、フェニルチオ尿素(1mM)を反応混合液に添加した。タンパク質エキスのmg当りでDOPAクロムの転換%を計算し、コントロールに対して基準化した。0.02 %wt./vol.ココナッツ水(凍結乾燥)によって、コントロールと比較してDOPAクロムの転換が平均50%(42/58)減少することを実証した。

【0032】

実施例2 DHICAポリメラーゼアッセイ(ココナッツ水)

DHICAポリメラーゼアッセイは特定方法で行われた。この特定方法は、文献「Chakraborty et al.,1996 pme117/シルバーローカスプロテイン(silver locus protein)による5,6-ジヒドロキシインドール-2-カルボン酸とメラニンの重合 Eur. J. Biochem. 236:180-188」で開示されている。

【0033】

具体的には、細胞エキス(0.5ml,150μgから200μgまでのタンパク質)を溶解緩衝液(lysis buffer)で平衡化した小麦麦芽アグルチニンカラム(1ml総容積)に通した。カラムに取り込まれた物質を0.5mlの1M N-アセチルグルコサミンで溶出した。この物質は未精製DHICA重合因子と他のメラニン形成タンパク質を含む。0.5mlの反応混合液は、測定される酵素剤(小麦麦芽アグルチニン抽出液から得たタンパク質20μg)または適切な緩衝液ブランク、DHICA(0.5mM)、および100mMリン酸ナトリウム緩衝液、pH7.0を含んでいる。また、その製剤中の内因性チロシナーゼ活性を阻害するためにフェニルチオ尿素が含まれる。

【0034】

反応混合液の吸光度の分光光学的読み取りはT=0およびT=4時間時点、400nmで行った。DHICA-メラニン、DHICAそれ自身ではないが、これらの波長で光を吸収した(Orlow et al.,1992 ジハイドロキシインドール-2-カルボン酸およびジハイドロキシインドール(dihydroxyndole)由来のメラニンの合成およびキャラクタリゼーション、Pigment Cell Res. 5: 113-121)。ブランクチューブ中で観察された吸光度の増加を特定DHICA重合因子活性として定めた。0.02 %wt./vol.ココナッツ水(凍結乾燥)では、コントロールと比較してDOPAクロムの転換が平均52.5%(55%/50%)減少することを実証した。0.05 %wt./vol.ココナッツ水(凍結乾燥)では、コントロールと比較してDOPAクロムの転換が平均75%(74/76)減少した。

【0035】

例3 メラノソーム取込みアッセイ(シソ葉エキス)

メラノソームの分離

B16メラノサイトのコンフルエント培養液は適度にメラノソームを産生する。一方、この細胞系統中の上昇したメラノソーム産生を導入するために、B16細胞の半コンフルエント(60%)培養液をおよそ36時間の間、10mMアンモニウムクロライド(最終濃度)を添加した通常成長培養液で処理した。その後、培養液を吸引し、過剰なメラニン細胞を蒸留水で洗浄し(2×2ml)、低張性ストレスを細胞に与える。一定分量(2ml)の低張性溶解液(0.02%水NP-40)を各プレートに添加し、各プレートをおおよそ5分間室温でインキュベートした。光学顕微鏡を使用した細胞溶液の以下の検証において、3つの(3)培養プレートからの細胞物質を15mlコニカルチューブ中にプールし、おおよそ(200×g)で5分間細胞細片を取り除くために遠心分離した。生じた上澄みはメラノソームを含んでいるので、新しい15mlコニカルチューブに移し、(850×g)で20分間遠心分離した。生じたペレットには分離されたメラノソームが含まれており、1mlのリン酸緩衝生理食塩水(PBS)で再懸濁し、使用時まで4℃で保管した。

10

【0036】

メラノソームによるケラチノサイトの処理

正常ヒト表皮ケラチノサイト(NHEKs)(Clonetics, Inc.から入手)を24穴ウェル中で1ウェルあたり200,000個数の細胞密度で播種した。およそ24時間後、成長培養液を1mlの適切な成長培養液(すなわち、DMEM/KGM-2)と交換した。この成長培養液は更なる処理状態をほどこした又はほどこしていない状態でメラノソーム剤を含む。細胞を異なる濃度のシソ葉エキス(パウダー状または水状)で処理した。その後細胞をインキュベーターに戻しておよそ1.5時間の間インキュベートした。これらの研究のために、各ウェルのケラチノサイトを単一プレートにあるB16細胞から分離したメラノソーム量で処理した。

20

【0037】

いくつかの実験において、処理ケラチノサイトの24ウェルプレートは15分間、1000rpmで遠心分離し、ケラチノサイトの表面膜上にメラノソームの堆積を促進した。その後プレートをインキュベーターに戻して1.25時間の間インキュベートした。

【0038】

メラノソーム取込みの分析

分析のために、各ウェルにおけるケラチノサイトの細胞をPBSで洗浄し(3×1ml)、トリプシン/EDTAを使用してPBSで洗浄したプレートから取り除いた。ケラチノサイトによるメラノソームの取込みを分析するために、内部移行したメラニンをBessou-Touya, S.等の改良方法(色素沈着および光防護中のメラノサイトおよびケラチノサイトの役割を研究するためのキメラヒト上皮再構成 J. Invest. Dermatol., 111:1103-1108, 1998)によって細胞から抽出し、405nmでメラニン特定吸光度を決定することによって分光光学的に定量化した。

30

【0039】

結果

メラノサイトはメラニンを合成し、メラノソーム上に堆積する。肌の色の目に見える徴候はケラチノサイト中のメラニン/メラノソームの存在が原因である。

40

【0040】

メラノソームはケラチノサイトによって取り入れられ、摂取率、ケラチノサイト中へのメラノソームの貯留(retention)および進行(processing)が肌の色の決定の鍵となる。従って内部移行したメラニン量はケラチノサイトによるメラニン/メラノソーム取込み量および貯留量を示す。従って、より少ない内部移行メラニン量、特にメラニンを伴うコントロールよりも少ない内部移行メラニン量は、ケラチノサイトによるメラニンの取込みが阻害されていることを示す。図1に示したように、シソ葉エキスによる内部移行メラニン量は、メラニンを伴うコントロールの内部移行メラニン量より低かった。

50

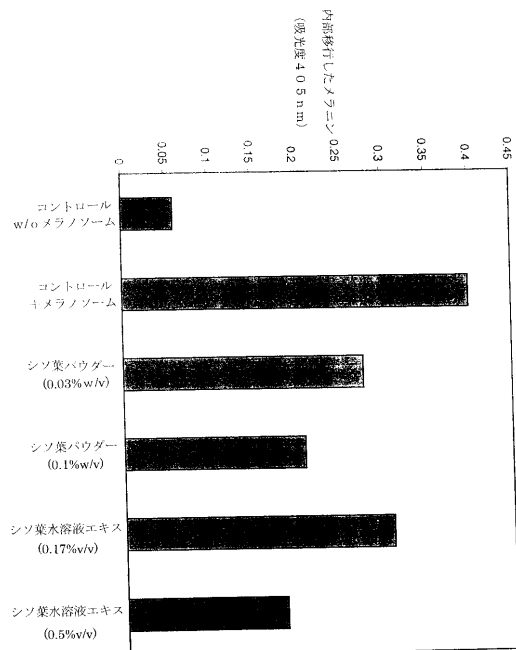
【0041】

先の説明が本発明の例証にすぎないということは理解すべきである。当業者は様々な代替えおよび改良を本発明から離れることなく案出できる。これに応じて本発明はここに示された請求項の範囲内にある全てのこのような代替え、修正および変更を包含することを意味する。

【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は実施例におけるメラニン取込みアッセイの結果である。

【図1】



フロントページの続き

- (72)発明者 ハリッシュ・マハリンガム
アメリカ合衆国、ニュージャージー州 07852、レッジウッド、ディッケンソン・コート 9
- (72)発明者 ブライアン・ジョーンズ
アメリカ合衆国、ニューヨーク州 10990、ワーウィック、ストーンヘンジ・ロード 21
- (72)発明者 ゴピネーサン・ケー・メノン
アメリカ合衆国、ニュージャージー州 07470、ウェイン、ミラー・ロード 9
- (72)発明者 クリストス・ディー・キロウ
アメリカ合衆国、ニューヨーク州 10924、ゴーシェン、カラ・コート 6
- (72)発明者 マイケル・トラウト
アメリカ合衆国、コネチカット州 06804、ブルックフィールド、マウンテンビュー・ドライブ 17

合議体

審判長 星野 紹英

審判官 穴吹 智子

審判官 森井 隆信

- (56)参考文献 特開平6-72838 (JP, A)
米国特許第5756099 (US, A)
特開平7-187989 (JP, A)
特開平7-61915 (JP, A)
特開2002-128657 (JP, A)
特開平10-298053 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K8/00-8/99