(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2003 年11 月6 日 (06.11.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/090708 A1

(51) 国際特許分類[7]: A61K 7/48, 7/00, 7/02, 31/09, 31/12, 35/78, A61P 7/02, 17/00, 17/16, 37/08, 43/00, C07C 43/215, 49/577

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/05217

(22) 国際出願日: 2003 年4 月23 日 (23.04.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-120118 2002 年4 月23 日 (23.04.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社資生堂 (SHISEIDO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒104-8010 東京都 中央区 銀座７丁目５番５号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大田 正弘 (OTA,Masahiro) [JP/JP]; 〒224-8558 神奈川県 横浜市 都筑区早渕２丁目２番１号 株式会社資生堂リサーチセンター (新横浜)内 Kanagawa (JP). 前田 憲寿 (MAEDA,Kazuhisa) [JP/JP]; 〒224-8558 神奈川県 横浜市 都筑区早渕２丁目２番１号 株式会社資生堂リサーチセンター (新横浜)内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 岩橋 祐司 (IWAHASHI,Yuji); 〒221-0044 神奈川県 横浜市 神奈川区東神奈川１－１１－８ Kanagawa (JP).

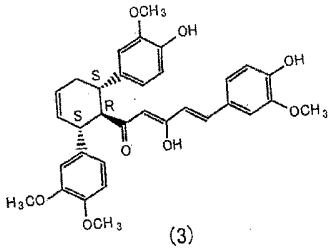
(81) 指定国 (国内): CN, KR, US.

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

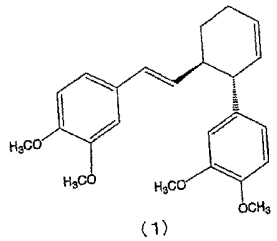
[続葉有]

(54) Title: EXTERNAL PREPARATION FOR SKIN

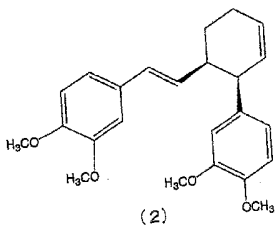
(54) 発明の名称: 皮膚外用剤



(3)



(1)



(2)

(57) Abstract: External preparations for skin comprising a substance exhibiting high antagonism to platelet activating factor (PAF) and being effective in skin disorder amelioration and prevention and a substance capable of exerting a tyrosinase activity inhibiting effect as active ingredients. In particular, at least one of the following compounds (1) to (3) is contained as an active ingredient.

WO 03/090708 A1

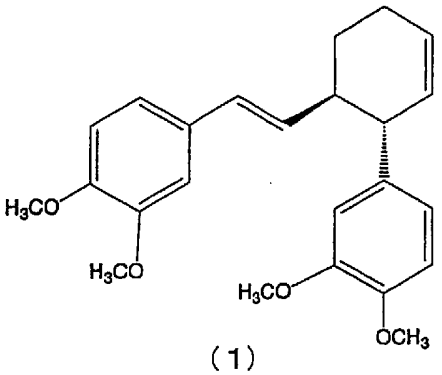
[続葉有]

添付公開書類:
— 国際調査報告書
— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領 の際には再公開される。

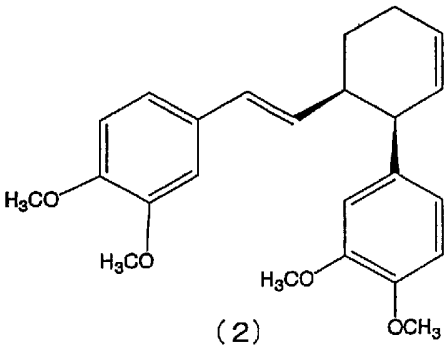
２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

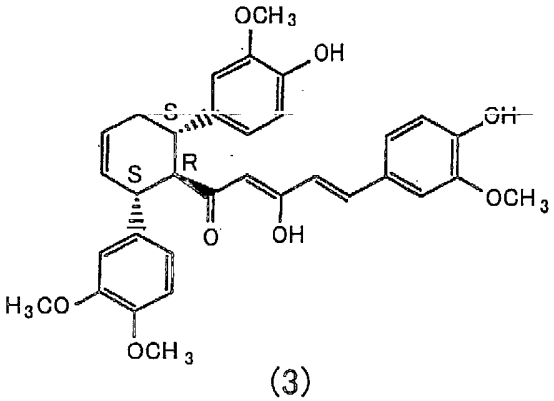
優れた血小板活性化因子（ＰＡＦ）拮抗作用を有し、肌荒れ改善、予防に効果のある物質、ならびにチロシナーゼ活性抑制作用を有する物質を有効成分とする皮膚外用剤を提供する。下記化合物１～３の少なくとも１種を有効成分として含有する。



（1）



（2）



(3)

明 細 書

皮膚外用剤

本出願は、２００２年４月２３日付け出願の日本国特許出願２００２－１２０１１８号の優先権を主張しており、ここに折り込まれるものである。

［技術分野］

本発明は、皮膚外用剤、特にその有効成分に関する。

［背景技術］

従来、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、湿疹、乾癬等の皮膚疾患による肌荒れ症や健常人の肌あれ、荒れ性に対して改善・予防効果を有する皮膚外用剤の有効成分としては、抗炎症効果のあるステロイド剤や保湿作用のあるワセリン、尿素、ヘパリン、各種アミノ酸、脂質類が用いられてきた。

しかしながら、ステロイド剤は副作用が強く、また、保湿剤はその効果が必ずしも十分ではなく、より安全性の高い優れた有効成分の開発が望まれていた。

近年、種々の炎症性・アレルギー性皮膚疾患や肌荒れの発症に血小板活性化因子（platelet activating factor，以下、ＰＡＦと称する。）が関与していることが明らかにされつつある。例えば炎症性異常角化性疾患である乾癬では、その患部表皮において高いＰＡＦの存在が認められている。また、アレルギー性皮膚疾患であるアトピー性皮膚炎や接触性皮膚炎、湿疹にもＰＡＦの関与が示唆されている。

またＰＡＦは、角質形成など表皮の正常な角化過程においても重要な役割を果たしていると考えられており、肌荒れの改善薬あるいは皮膚疾患の治療薬として、ＰＡＦ拮抗剤を用いる試みがなされるようになってきている。

一方、皮膚外用剤においては、肌荒れ改善の以外の機能も求められており、メラニン色素の異常沈着によるしみやそばかす、肝斑等などの色素沈着に対する美白を目的として、美白剤が配合されている。美白剤としては、ビタミンＣ及びその誘導体、コウジ酸やアルブチン等が知られており、これらはメラニン生成に不可欠なチロシナー

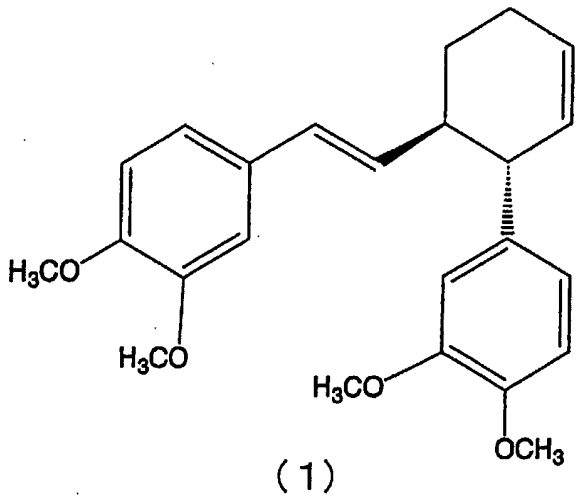
ゼの活性を抑制することにより、メラニン生成を抑制する。しかしながら、これらによっても未だ十分な効果は得られていない。

［発明の開示］

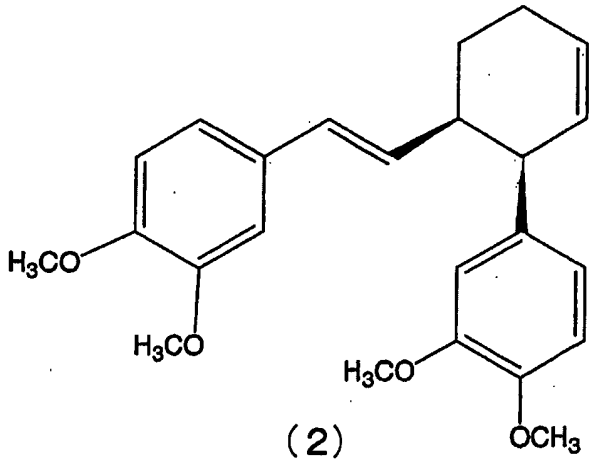
本発明は前記従来技術の課題に鑑みなされたものであり、その目的は、一つには優れたＰＡＦ拮抗作用を有し、炎症性・アレルギー性皮膚疾患や、健常人の肌荒れ等を改善する物質、ならびにこれを有効成分とするＰＡＦ拮抗剤、皮膚外用剤を提供することにある。また、一つには、優れたチロシナーゼ活性抑制作用を有し、メラニン生成を抑制して美白効果を発揮する物質、ならびにこれを配合した皮膚外用剤を提供することにある。

前記目的を達成するために本発明者らが鋭意検討を行った結果、ある種のメトキシベンゼン誘導体及びクルクミノイドの特定成分Ｃａｓｓｕｍｕｎａｒｉｎ Ｂに優れたＰＡＦ拮抗作用があり、これら化合物が、紅斑、落屑、乾燥、湿疹、痒み等を伴う肌荒れを改善することが判明した。また、さらなる検討の結果、チロシナーゼ活性抑制作用をも有し、メラニン生成を抑制することも見出し、本発明を完成するに至った。

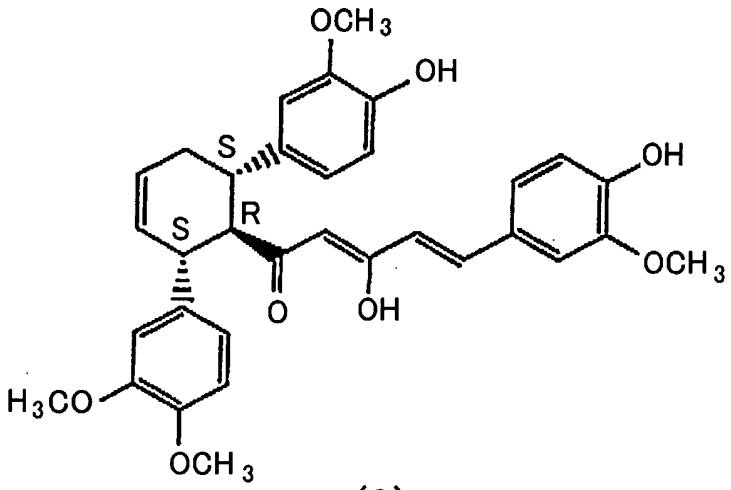
すなわち、本発明の皮膚外用剤は、下記化合物１～３の少なくとも１種を有効成分として含有することを特徴とする。



（１）



(2)



(3)

本発明の外用剤において、前記化合物１～３の少なくとも１種を有効成分として含有するショウガ科ショウガ属植物抽出物を配合することが好適である。

また、本発明の外用剤において、前記化合物１～３の少なくとも１種又はこれを含有するショウガ科ショウガ属植物抽出物が肌荒れ改善剤であることが好適である。

また、本発明の血小板活性化因子拮抗剤は、前記化合物１～３の少なくとも１種を

有効成分として含有することを特徴とする。

本発明の拮抗剤において、前記化合物１～３の少なくとも１種を有効成分として含有するショウガ科ショウガ属植物抽出物を配合することが好適である。

また、本発明のチロシナーゼ活性抑制剤は、前記化合物１～２の少なくとも１種を有効成分として含有することを特徴とする。

本発明の抑制剤において、前記化合物１～２の少なくとも１種を有効成分として含有するショウガ科ショウガ属植物抽出物を配合することが好適である。

また、本発明にかかる美白剤は、前記チロシナーゼ活性抑制剤を有効成分として含有することを特徴とする。

［発明を実施するための最良の形態］

本発明にかかる化合物１～３は公知の方法を用いて植物から単離することができる。例えば、化合物１及び２はPhytochemistry, vol.32, No.2, p357-363, 1993(著者：Akiko Jitoe, Toshiya Masuda, and Nobuji Nakatani)に記載された方法等を、また化合物３はJAOCS, vol.72, No.9, p.1053, 1995(著者：Toshiya Masuda, et.al.)に記載された方法等を用いることができる。

植物としては、ショウガ科(Zingiberaceae)ショウガ属(Zingiber)植物が挙げられる。ショウガ科ショウガ属植物としては、ぽんつくしょうが等が例示される。ぽんつくしょうがは、沖縄、東南アジアなどの熱帯地方に自生し、学名はZingiber purpureum Roxb.あるいはZingiber cassumunarである。Zingiber purpureum Roxb.とZingiber cassumunarとはシノニム(Synonym)の関係であることが判明している。

用いる部位としては、化合物１～３が得られる限り特に限定されず、例えば、根、根茎、茎、葉、花、果実、全草等が挙げられるが、好ましくは根又は根茎である。

具体例を挙げると、ぽんつくしょうがの根又は根茎の粉砕物を抽出溶媒に室温～加温下で浸漬して抽出し、この抽出物をカラム分離精製、再結晶等により精製して化合物１～３を得ることができる。

抽出溶媒としては特に限定されず、例えば、水、メタノール、エタノール等の一級アルコール、１，３－ブチレングリコール、プロピレングリコール等の多価アルコー

ル、酢酸エチル等の低級アルキルエステル、ベンゼン、ヘキサン等の炭化水素、エチルエーテル、アセトン等が挙げられ、これらを２種以上組み合わせて用いることもできる。好ましい抽出溶媒としては、水、メタノール、エタノール、１，３－ブチレングリコール又はこれらの混合溶媒が挙げられる。

本発明においては、化合物１～３の他、これらを有効成分として含む抽出物を用いることもできる。このような抽出物としては、上記抽出溶媒で抽出された一次抽出物、及びこの一次抽出物をシリカゲルクロマトグラフィー等で粗精製して得られる粗画分が挙げられる。

なお、本発明の化合物１～３として、天然物から抽出されたものの他、化学的合成等により製造された合成品を用いることも可能である。

化合物１～３及びこれらを有効成分とする粗画分の製造方法の一例を以下に示す。

製造例１　化合物１の単離

Zingiber purpureum Roxb.の根茎500ｇを粉砕し、室温で1週間、2.5Lのメタノールに浸漬し、抽出を行った。抽出液を濾過し濃縮した後、濃縮液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：n-ヘキサンと酢酸エチルの混合系）にかけ、粗画分を得た。さらに逆相系HPLC分取（移動相：６０％アセトニトリル、カラム：株式会社資生堂製CAPSELLPAK C18 UG120Å、カラムサイズ：１０ｍｍφ×２５０ｍｍ、検出：UV２１０ｎｍ）により化合物１を単離した。収量410mg、収率0.082%。表１に化合物１の^{13}Ｃ－ＮＭＲのケミカルシフト値を文献値とともに示す。また、化７には、表１の炭素位置Ｎｏ．に対応した化学構造式を示す。

化7

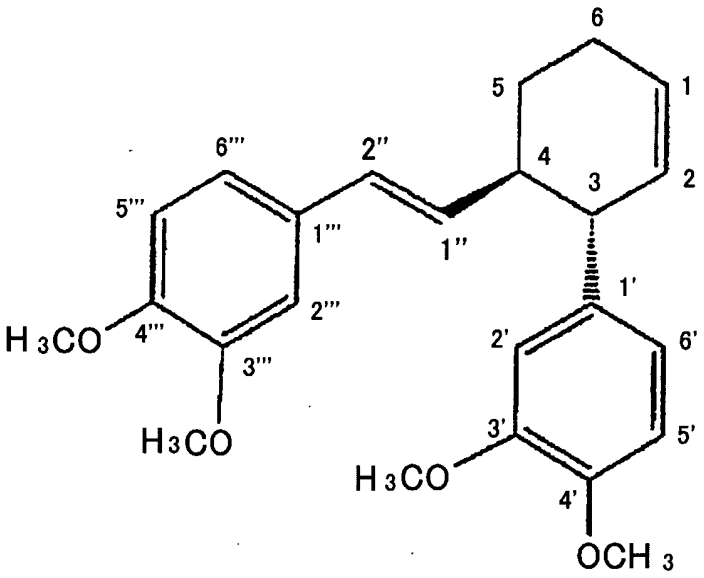


表1

^{13}CNMRーケミカルシフト（溶媒：$CdCl_3$-d）		
炭素位置番号	化合物1	文献値*
1	127.64	127.6
2	130.33	130.3
3	48.10	48.1
4	45.47	45.4
5	27.91	27.8
6	24.58	24.5
1'	137.66	137.6
2'	111.80	111.9
3'	147.43	147.5
4'	148.35	148.4
5'	110.96	111.1
6'	120.50	120.5
1''	132.26	132.2

2″	128.94	128.9
1‴	131.07	131.1
2‴	108.81	108.9
3‴	148.67	148.7
4‴	149.02	149.0
5‴	111.26	111.3
6‴	118.86	118.8
-	55.90	55.9
OMe	56.01	

*:Jiteo, A., Masuda, T., Nakatani, N., Phytochemistry, vol.32 No.2 P357-363(1993)

製造例２ 化合物２の単離

Zingiber purpureum Roxb.の根茎500ｇを粉砕し、室温で1週間、2.5Lのメタノールに浸漬し、抽出を行った。抽出液を濾過し濃縮した後、濃縮液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：n-ヘキサンと酢酸エチルの混合系）にかけ、粗画分を得た。さらに逆相系HPLC分取（移動相：６０％アセトニトリル、カラム：株式会社資生堂製CAPSELLPAK C18 UG120Å、カラムサイズ：１０ｍｍφ×２５０ｍｍ、検出：UV２１０ｎｍ）により化合物２を単離した。収量430mg、収率0.086%。表２に化合物２の^{13}Ｃ－ＮＭＲのケミカルシフト値を文献値とともに示す。なお、表２の炭素位置番号は前記化７に準じる。

表２

^{13}CNMR－ｹﾐｶﾙｼﾌﾄ（溶媒：$CdCl_3$-d）		
炭素位置番号	化合物２	文献値*
1	128.11	128.0
2	129.21	129.2

3	45.81	45.8
4	42.69	42.6
5	24.37	24.4
6	24.88	24.8
1'	133.88	133.9
2'	113.66	113.8
3'	147.58	147.6
4'	148.17	148.2
5'	110.42	110.5
6'	122.02	122.0
1″	132.53	132.4
2″	128.57	128.5
1‴	131.14	131.2
2‴	108.76	108.9
3‴	148.30	148.3
4‴	149.00	149.0
5‴	111.23	111.3
6‴	118.81	118.8
-	55.84	55.8
OMe	55.94	55.9

*:Jiteo, A., Masuda, T., Nakatani, N.,

Phytochemistry, vol.32 No.2 P357-363(1993)

製造例３　化合物３の単離

Zingiber purpureum Roxb.の根茎509.7ｇを粉砕し、室温で1週間、2.5Lのメタノールに浸漬し、抽出を行った。抽出液を濾過し濃縮した後、濃縮液をシリカゲルカラム（溶離液：ｎ－ヘキサン／酢酸エチルの混合溶媒）で分画し、次いで逆相系オープンカラム（溶離液：メタノール／水の混合溶媒）で分画し、さらに逆相系ＨＰＬＣ分取

（移動相：５０％アセトニトリル、カラム：株式会社資生堂製CAPCELL PAK C18 UG120Å、検出：ＵＶ２１０ｎｍ）により化合物３を単離した。収量11.3mg、収率0.002％。

化合物３の^{13}Ｃ－ＮＭＲケミカルシフト値を下記表３に示す。化８には表３の炭素位置番号に対応した化学構造式を示す。化合物３は文献値との比較からクルクミノイドの特定成分Ｃａｓｓｕｍｕｎａｒｉｎ Ｂと同定した。

化８

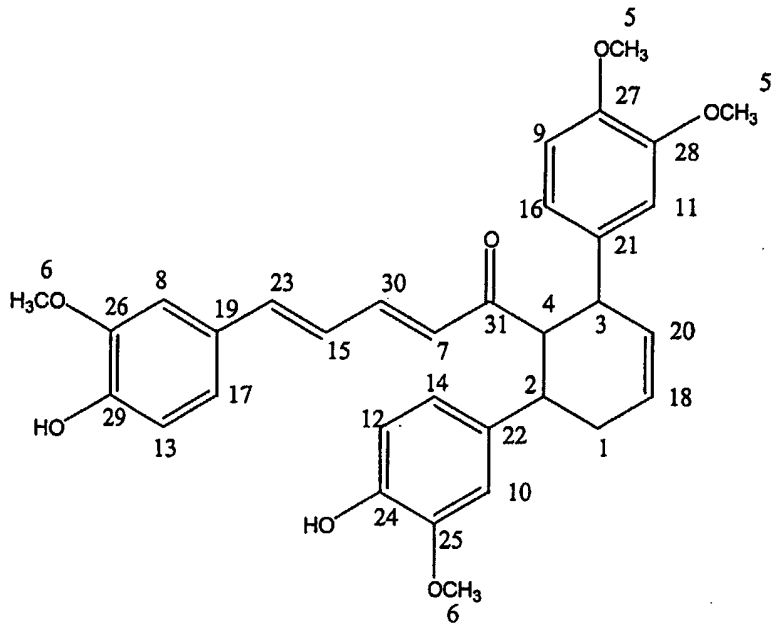


表３

^{13}CNMR－ケミカルシフト（溶媒：$CdCl_3$-d）		
炭素位置番号	化合物３	文献値*
1	35.8	35.8
2	36.2	36.2
3	44.8	44.8
4	54.7	54.7

5	55.8(C×2)	55.8(C×2)
6	55.9(C×2)	56.0(C×2)
7	102.0	102.0
8	109.5	109.6
9	110.1	110.1
10	110.5	110.6
11	113.2	113.2
12	114.2	114.3
13	114.7	114.8
14	119.8	119.8
15	120.4	120.4
16	121.7	121.7
17	122.5	122.5
18	127.3	127.3
19	127.7	127.7
20	128.3	128.3
21	132.2	132.2
22	137.1	137.1
23	139.4	139.5
24	143.8	143.8
25	146.3	146.4
26	146.7	146.7
27	147.6	147.6
28	148.0	148.0
29	148.3	148.3
30	176.5	176.5
31	200.5	200.5

*Masudaら, JAOCS, Vol.72, No.9, p1053-1057(1995)

製造例４　化合物１～３を有効成分として含有する粗画分

Zingiber purpureum Roxb.の根茎500ｇを粉砕し、室温で1週間、エタノールに浸漬し、抽出を行った。抽出液を濾過し濃縮した後、濃縮液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：n-ヘキサンと酢酸エチルの混合系）にかけ、化合物１～３を含有する粗画分1.3ｇを得た。

本発明の化合物１～３は、優れたＰＡＦ拮抗作用を有し、ＰＡＦが関与する疾患、症状の改善、防止のためのＰＡＦ拮抗剤として適用可能である。また、肌荒れ防止・改善用の皮膚外用剤の有効成分としても配合可能である。

ＰＡＦは細胞膜のリン脂質からホスホリパーゼやアセチル転移酵素などの代謝酵素の働きにより産生される脂質メディエーターの一つであり、表皮細胞の他にマスト細胞、好中球、単球などの炎症性細胞で産生される。ＰＡＦは炎症やアレルギー性の好酸球遊走や炎症性サイトカインの産生、細胞の増殖・分化、アポトーシスに関与していることが報告されており、ＰＡＦ拮抗剤はＰＡＦに対して拮抗的にその受容体との結合を阻害することによって、ＰＡＦが関与する疾患、症状の改善や防止に効果を発揮するものと考えられる。

また、本発明にかかる化合物はチロシナーゼ活性抑制作用も有し、メラニン生成抑制効果にも優れることが判明した。よって、これらは美白剤として有用であり、皮膚に塗布して皮膚のメラニン色素の異常沈着によるしみ、そばかす、肝斑、雀卵斑などの色素異常の改善・予防に適用することができる。

なお、化合物１～３は公知物質であるが、これらが優れたＰＡＦ拮抗作用を有することはこれまで報告されておらず、また、これら化合物のＰＡＦ拮抗作用に基づく炎症性・アレルギー性皮膚疾患治療薬や肌荒れ改善用外用剤への応用も全く知られていない。また、チロシナーゼ活性抑制作用やメラニン生成抑制作用についても報告されていない。

本発明において、化合物１～３の配合量は、外用剤全量中０．００１～２０．０質量%、好ましくは０．０１～１０．０質量%である。０．００１質量%未満であると、本発明でいう効果が十分に発揮されず、２０．０質量%を超えて配合しても効果の増加は実質上望めないし、皮膚外用剤への配合も難しくなる傾向にある。

本発明の皮膚外用剤には、上記必須成分以外に、通常化粧品や医薬品等の皮膚外用剤に用いられる成分、例えば、美白剤、保湿剤、酸化防止剤、油性成分、紫外線吸収剤、界面活性剤、増粘剤、アルコール類、粉末成分、色材、水性成分、水、各種皮膚栄養剤等を必要に応じて適宜配合することができる。

その他、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、グルコン酸等の金属封鎖剤、クエン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、亜硫酸ナトリウム、カフェイン、タンニン、パントテン酸およびその誘導体、ニコチン酸およびその誘導体、甘草抽出物、グラブリジン、マロニエ、エスシン等の各種植物抽出物、ビタミンEおよび酢酸トコフェロール等のビタミンE誘導体、グリチルリチン酸およびその誘導体またはその塩等の薬剤、胎盤抽出液、アスコルビン酸およびアスコルビン酸リン酸マグネシウム、アスコルビン酸グルコシド等のアスコルビン酸誘導体、アルブチン、トラネキサム酸、コウジ酸、エラグ酸、カミツレ油、４－ｎ－ブチルレゾルシノール等の美白剤、ビタミンAおよびレチノール等のビタミンA誘導体、グルコース、フルクトース、キシリトール、マンノース、ショ糖、トレハロース等の糖類、ワセリン、グリセリン、尿素、ヘパリン等の保湿剤、セリン、アルギニン等の各種アミノ酸、セラミド、コレステロール等の脂質なども適宜配合することができる。

本発明の皮膚外用剤とは、医薬品、医薬部外品、化粧品を指し、例えば軟膏、クリーム、乳液、ローション、パック、浴用剤、メーキャップ化粧料等、従来皮膚外用剤に用いるものであれば剤型は特に問わない。

以下、具体例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。配合量は質量%である。

試験例１　ＰＡＦ拮抗作用試験

１．試料の調製

被験物質として、前記製造例１～４で得られた化合物１～３又は粗画分を用いた。これらは、それぞれジメチルスルホキシドに溶解して、１％溶液、０．５％溶液、０．２５％溶液を調製し、これを試料として試験に供した。

２．試験方法

ＰＡＦ拮抗作用をＰＡＦによる血小板凝集に対する抑制効果で評価した。

ヒト血液を室温にて１１００ｒｐｍで２０分間遠心し、多血小板血漿（ＰＲＰ）を分取した後、さらに３０００ｒｐｍで５分間遠心して乏血小板血漿（ＰＰＰ）を分取した。ＰＲＰ　２２３μＬを３７℃にて予備加温した後、所定の濃度の試料または溶媒（ＤＭＳＯ）を２μＬ添加し、さらに３分間３７℃でインキュベートした後、凝集誘発物質ＰＡＦを２５μＬ添加した。

惹起された凝集はアグリゴメーター（ＭＣＭヘマトレーサー　ＭＣＭメディカル株式会社製）を用いて測定し、被験試料の最大凝集率（ＰＰＰの値を１００として被験試料の凝集曲線より求められた最大値）を溶媒対照の最大凝集率と比較することにより、被験物質のＰＡＦ惹起血小板凝集に対する抑制作用を評価した。結果を表４に示した。

表４

被験物質	被験物質濃度*(%)	PAF誘発血小板凝集抑制率(%)
化合物１	0.008	84
	0.004	64
	0.002	25
化合物２	0.008	86
	0.004	82
	0.002	64
化合物３	0.0016	83
	0.0008	69
	0.0004	53
	0.0002	28
粗画分	0.008	60

0.004	38
0.02	12

*凝集測定時の反応溶液中の被験物質濃度

表４から解るように、本発明の化合物１～３は、優れたＰＡＦ拮抗作用を有する。

試験例２　実使用試験

肌荒れ(紅斑・落屑、乾燥、湿疹、痒み)と、カミソリ負けに対する改善効果、ならびに皮膚刺激性を評価した。

１．試料

製造例１～４で得られた化合物１～３及び粗画分を用いて表５の処方でローションを調製し、これを試料として試験に供した。また、対照として、これらを配合しないローションも調製した。

２．試験方法

(1)肌荒れ改善効果

肌荒れで悩む７０名の女性パネルの顔面を用い、左右どちらか一方の頬に試料を、他方の頬に対照を１日２回、２週間塗布し、その後の肌状態を目視で判定し、その有効率から肌荒れ改善効果を評価した。

(肌荒れに対する改善効果の判定基準)

著効：症状の消失したもの。

有効：症状の弱くなったもの。

やや有効：症状がやや弱くなったもの。

無効：症状に変化を認めないもの。

(肌荒れ改善効果の評価)

◎：被験者が著効、有効及びやや有効を示す割合（有効率）が８０％以上。

○：被験者が著効、有効及びやや有効を示す割合（有効率）が５０％以上～８０％未満。

△：被験者が著効、有効及びやや有効を示す割合（有効率）が３０％以上～５０％未満。

×：被験者が著効、有効及びやや有効を示す割合（有効率）が３０％未満。

(2)カミソリ負け改善効果

カミソリ負けする７０名の男性パネルを対象に、ひげ剃り直後に試料又は対照のローションを塗布し、カミソリ負けに対する効果を判定し、その有効率からカミソリ負け改善効果を評価した。

（カミソリ負けに対する改善効果の判定基準）

著効：カミソリ負けの消失したもの。

有効：カミソリ負けの弱くなったもの。

やや有効：カミソリ負けがやや弱くなったもの。

無効：カミソリ負けに変化を認めないもの。

（カミソリ負け改善効果の評価）

◎：被験者が著効、有効及びやや有効を示す割合（有効率）が８０％以上。

○：被験者が著効、有効及びやや有効を示す割合（有効率）が５０％以上～８０％未満。

△：被験者が著効、有効及びやや有効を示す割合（有効率）が３０％以上～５０％未満。

×：被験者が著効、有効及びやや有効を示す割合（有効率）が３０％未満。

(3)皮膚刺激性

上記肌荒れ改善効果試験、及びカミソリ負け改善効果試験において、下記の基準で皮膚刺激性を評価した。

◎：肌にヒリヒリ感を認めた被験者の割合が０％。

○：肌にヒリヒリ感を認めた被験者の割合が５％未満。

△：肌にヒリヒリ感を認めた被験者の割合が１０％未満。

×：肌にヒリヒリ感を認めた被験者の割合が１０％以上。

表５

成分	試料							対照
	1	2	3	4	5	6	7	
化合物１	0.5	0.2	－	－	－	－	－	－
化合物２	－	－	0.5	0.2	－	－	－	－
化合物３	－	－	－	－	0.5	0.2	－	－
粗画分	－	－	－	－	－	－	0.5	－
グリセリン	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
1,3－ﾌﾞﾁﾚﾝｸﾞﾘｺｰﾙ	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
エタノール	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
ﾎﾟﾘｵｷｼｴﾁﾚﾝ(20ﾓﾙ) ｵﾚｲﾙｱﾙｺｰﾙ	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
精製水	残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余
肌荒れ改善効果	◎	○	◎	○	◎	◎	○	△
ｶﾐｿﾘ負け改善効果	◎	○	◎	○	◎	◎	◎	△
皮膚刺激性	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	○

表５から明らかなように、化合物１～３又はこれらを有効成分とする粗画分を配合した試料は、対照よりも肌荒れ、カミソリ負けに対して優れた改善効果を示し、皮膚刺激性も認められなかった。

試験例３　レプリカ法による実使用試験

試験例２の試料１～７と対照のローションを用いて、レプリカ法による肌荒れ改善効果試験を行った。

すなわち、女性健常人（顔面）の皮膚表面形態をレプリカ法を用いて肌のレプリカを採り、顕微鏡（１７倍）にて観察した。皮紋の状態及び角層の剥離状態から、表６に示す基準に基づいて肌荒れ評価が１又は２と判断されたパネル（肌荒れパネル）各

２０名を用い、顔面左右半々に、試料１～７と対照のローションを１日２回、２週間塗布した。２週間後、再び上述のレプリカ法に従って肌の状態を観察し、表６の判定基準にしたがって評価した。その結果を表７に示す。

表６

評点	評　点　の　基　準
1	皮溝、皮丘の消失、広範囲の角層のめくれが認められる。
2	皮溝、皮丘が不鮮明、角層のめくれが認められる。
3	皮溝、皮丘は認められるが、平坦。
4	皮溝、皮丘が鮮明。
5	皮溝、皮丘が鮮明で整っている。

表７

レプリカ評価	試　料							対照
	1	2	3	4	5	6	7	
1	0	0	0	0	0	0	0	1
2	0	0	0	0	0	0	0	4
3	7	6	5	4	3	3	7	13
4	8	11	10	12	8	10	10	2
5	5	3	5	4	9	7	3	0

表７から解るように、レプリカ法においても本発明のローションは対照のローショ

ンと比較して、顕著な肌荒れ改善効果を発揮した。

試験例４　チロシナーゼ活性抑制効果及びメラニン生成抑制効果

９６ウェルのマイクロプレートに播種したＢ１６メラノーマを、各濃度の化合物１又は化合物２を含む培養液（ＭＥＭ＋１０％ＦＢＳ＋テオフィリン）で３日間培養した。培養液を除き、１０ｍＭ　Ｌ－ＤＯＰＡと、１％Ｔｒｉｔｏｎ－Ｘとを含むＰＢＳ（ｐＨ７．４）を１００μＬ加えて、３７℃で２０分間反応させた。反応前後にマイクロプレートリーダーで４７５ｎｍの吸光度を測定した。反応前後の吸光度変化から、各被験化合物の細胞系におけるチロシナーゼ活性抑制率を算出した。

また、メラニン生成抑制効果として、プレートを偏光フィルター越しに顕微鏡で観察し、３段階の評価（効果あり＋＋、やや効果あり＋、効果なし－）で評価した。結果を表８に示す。

表８からわかるように、化合物１、２は０．００５ｍＭ、０．０１ｍＭという低濃度でも細胞系におけるチロシナーゼ活性に対して抑制効果を示した。また、メラニン生成抑制効果にも優れていた。よって、これらは美白剤として非常に有用であることが理解される。

表８

化合物	濃度(mM)	ﾁﾛｼﾅｰｾﾞ活性抑制率(%)	ﾒﾗﾆﾝ生成抑制効果
化合物１	０．０１	８０	＋＋
	０．００５	５５	＋
化合物２	０．０１	７５	＋＋
	０．００５	３０	＋

実施例

実施例１　クリーム

（処方）

ステアリン酸	５．０　質量%
ステアリルアルコール	４．０
イソプロピルミリステート	１８．０
グリセリンモノステアリン酸エステル	３．０
プロピレングリコール	１０．０
化合物１	０．１
苛性カリ	０．２
亜硫酸水素ナトリウム	０．０５
防腐剤	適量
香料	適量
イオン交換水	残余

（製法）

イオン交換水にプロピレングリコールと苛性カリを加え溶解し、加熱して７０℃に保つ（水相）。他の成分を混合し加熱融解して７０℃に保つ（油相）。水相に油相を徐々に加え、全部加え終わってからしばらくその温度に保ち反応を起こさせる。その後、ホモミキサーで均一に乳化し、よくかきまぜながら３０℃まで冷却する。

実施例２　クリーム

（処方）

ステアリン酸	５．０　質量%
ソルビタンモノステアリン酸エステル	２．５
ポリオキシエチレン（２０モル）	
ソルビタンモノステアリン酸エステル	１．５
アルブチン	７．０
亜硫酸水素ナトリウム	０．０３
プロピレングリコール	１０．０

化合物２	０．０５
グリセリントリオクタノエート	１０．０
スクワレン	５．０
パラジメチルアミノ安息香酸オクチル	３．０
エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩	０．０１
エチルパラベン	０．３
香料	適　量
イオン交換水	残　余

（製法）

イオン交換水をプロピレングリコールおよびエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩を加えて溶解し、７０℃に保った（水相）。その他の成分を混合して過熱溶解して７０℃に保ち（油相）、水相に油相を除々に加えて７０℃で予備乳化を行い、ホモミキサーにて均一に乳化した後、よくかき混ぜながら３０℃まで冷却した。

実施例３　クリーム

（処方）

固形パラフィン	５．０　質量%
ミツロウ	１０．０
ワセリン	１５．０
流動パラフィン	４１．０
グリセリンモノステアリン酸エステル	２．０
ポリオキシエチレン（２０モル）	
ソルビタンモノラウリン酸エステル	２．０
石けん粉末	０．１
硼砂	０．２
化合物１	０．０５
化合物２	０．０５
亜硫酸水素ナトリウム	０．０３

エチルパラベン	０．３
香料	適量
イオン交換水	残余

（製法）

イオン交換水に石けん粉末と硼砂を加え、加熱溶解して７０℃に保つ（水相）。他の成分を混合し加熱融解して７０℃に保つ（油相）。水相に油相をかきまぜながら徐々に加え反応を行う。反応終了後、ホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかきまぜながら３０℃まで冷却する。

実施例４　乳液

（処方）

ステアリン酸	２．５　質量%
セチルアルコール	１．５
ワセリン	５．０
流動パラフィン	１０．０
ポリオキシエチレン（１０モル）モノオレイン酸エステル	２．０
ポリエチレングリコール１５００	３．０
トリエタノールアミン	１．０
カルボキシビニルポリマー	０．０５
（商品名：カーボポール941, B.F.Goodrich Chemical company）	
化合物１	０．０１
亜硫酸水素ナトリウム	０．０１
エチルパラベン	０．３
香料	適量
イオン交換水	残余

（製法）

少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解する（Ａ相）。残りのイオ

ン交換水にポリエチレングリコール１５００とトリエタノールアミンを加え、加熱溶解して７０℃に保つ（水相）。他の成分を混合し加熱融解して７０℃に保つ（油相）。水相に油相を加え予備乳化を行い、A相を加えホモミキサーで均一乳化し、乳化後よくかきまぜながら３０℃まで冷却する。

実施例５　乳液

（処方）

マイクロクリスタリンワックス	１．０	質量%
密ロウ	２．０	
ラノリン	２０．０	
流動パラフィン	１０．０	
スクワラン	５．０	
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	４．０	
ポリオキシエチレン（２０モル）		
ソルビタンモノオレイン酸エステル	１．０	
プロピレングリコール	７．０	
化合物２	１．０	
亜硫酸水素ナトリウム	０．０１	
エチルパラベン	０．３	
香料	適量	
イオン交換水	残余	

（製法）

イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して７０℃に保つ（水相）。他の成分を混合し、加熱融解して７０℃に保つ（油相）。油相をかきまぜながらこれに水相を徐々に加え、ホモミキサーで均一に乳化する。乳化後よくかきまぜながら３０℃まで冷却する。

実施例６　ゼリー

(処方)

９５%エチルアルコール	１０．０　質量%
ジプロピレングリコール	１５．０
ポリオキシエチレン（５０モル）	
オレイルアルコールエーテル	２．０
カルボキシビニルポリマー	１．０
（商品名：カーボポール940, B.F.Goodrich Chemical company）	
苛性ソーダ	０．１５
Ｌ－アルギニン	０．１
化合物１	５．０
2－ヒドロキシ－4－メトキシ	
ベンゾフェノンスルホン酸ナトリウム	０．０５
エチレンジアミンテトラアセテート・	
３ナトリウム・２水	０．０５
メチルパラベン	０．２
香料	適量
イオン交換水	残余

(製法)

イオン交換水にカーボポール９４０を均一に溶解し、一方、９５%エタノールに化合物１、ポリオキシエチレン（５０モル）オレイルアルコールエーテルを溶解し、水相に添加する。次いで、その他の成分を加えたのち苛性ソーダ、Ｌ－アルギニンで中和させ増粘する。

実施例７　美容液

(処方)

(Ａ相)

エチルアルコール（95%）	１０．０　質量%
ポリオキシエチレン（２０モル）	

オクチルドデカノール	１．０
パントテニールエチルエーテル	０．１
化合物２	２．０
メチルパラベン	０．１５
（Ｂ相）	
水酸化カリウム	０．１
（Ｃ相）	
グリセリン	５．０
ジプロピレングリコール	１０．０
亜硫酸水素ナトリウム	０．０３
カルボキシビニルポリマー	０．２
（商品名：カーボポール940, B.F.Goodrich Chemical company）	
精製水	残余

（製法）

Ａ相、Ｃ相をそれぞれ均一に溶解し、Ｃ相にＡ相を加えて可溶化する。次いでＢ相を加えたのち充填を行う。

実施例８　パック

（処方）

（Ａ相）	
ジプロピレングリコール	５．０　質量%
ポリオキシエチレン（６０モル）硬化ヒマシ油	５．０
（Ｂ相）	
化合物３	０．０５
オリーブ油	５．０
酢酸トコフェロール	０．２
エチルパラベン	０．２

香料	０．２

（Ｃ相）

亜硫酸水素ナトリウム	０．０３
ポリビニルアルコール	１３．０
（ケン化度９０、重合度２，０００）	
エタノール	７．０
精製水	残余

（製法）

Ａ相、Ｂ相、Ｃ相をそれぞれ均一に溶解し、Ａ相にＢ相を加えて可溶化する。次いでこれをＣ相に加えたのち充填を行う。

実施例９　固形ファンデーション

（処方）

タルク	４３．１　質量%
カオリン	１５．０
セリサイト	１０．０
亜鉛華	７．０
二酸化チタン	３．８
黄色酸化鉄	２．９
黒色酸化鉄	０．２
スクワラン	８．０
イソステアリン酸	４．０
モノオレイン酸ＰＯＥソルビタン	３．０
オクタン酸イソセチル	２．０
化合物２	０．５
防腐剤	適量
香料	適量

（製法）

タルク～黒色酸化鉄の粉末成分をブレンダーで十分混合し、これにスクワラン～オクタン酸イソセチルの油性成分、化合物２、防腐剤、香料を加え良く混練した後、容器に充填、成型する。

実施例１０　乳化型ファンデーション（クリームタイプ）

（処方）

（粉体部）		
二酸化チタン	１０．３	質量%
セリサイト	５．４	
カオリン	３．０	
黄色酸化鉄	０．８	
ベンガラ	０．３	
黒色酸化鉄	０．２	
（油相）		
デカメチルシクロペンタシロキサン	１１．５	
流動パラフィン	４．５	
ポリオキシエチレン変性		
ジメチルポリシロキサン	４．０	
化合物１	０．５	
（水相）		
精製水	５０．０	
１，３－ブチレングルコール	４．５	
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	３．０	
防腐剤	適量	
香料	適量	

（製法）

水相を加熱撹拌後、十分に混合粉砕した粉体部を添加してホモミキサー処理する。更に加熱混合した油相を加えてホモミキサー処理した後、撹拌しながら香料を添加し

て室温まで冷却する。

実施例１１　クリーム

（処方）

ステアリン酸	５．０　質量%
ステアリルアルコール	４．０
イソプロピルミリステート	１８．０
グリセリンモノステアリン酸エステル	３．０
プロピレングリコール	１０．０
化合物２	０．０１
苛性カリ	０．２
亜硫酸水素ナトリウム	０．０１
防腐剤	適量
香料	適量
イオン交換水	残余

（製法）

イオン交換水にプロピレングリコールと苛性カリを加え溶解し、加熱して７０℃に保つ（水相）。他の成分を混合し加熱融解して７０℃に保つ（油相）。水相に油相を徐々に加え、全部加え終わってからしばらくその温度に保ち反応を起こさせる。その後、ホモミキサーで均一に乳化し、よくかきまぜながら３０℃まで冷却する。

実施例１２　クリーム

下記の処方により、実施例２と同様の方法でクリームを調整した。

ステアリン酸	６．５
ソルビタンモノステアリン酸エステル	２．０
ポリオキシエチレン（２０モル）	
ソルビタンモノステアリン酸エステル	１．５
プロピレングリコール	１０．０

化合物１	０．０５
グリセリントリオクタノエート	１０．０
スクワレン	５．０
ヒアルロン酸ナトリウム	１．０
エチレンジアミン四酢酸三ナトリウム塩	０．０１
グルコース	０．５
アスコルビン酸グルコシド	５．０
エチルパラベン	０．３
香料	適　量
イオン交換水	残　余

（製法）

イオン交換水にプロピレングリコールおよびエチレンジアミン四酢酸三ナトリウム塩を加えて溶解し、７０℃に保った（水相）。その他の成分を混合して加熱溶解して７０℃に保ち（油相）、水相に油相を除々に加えて７０℃で予備乳化を行い、ホモミキサーにて均一に乳化した後、よくかき混ぜながら３０℃まで冷却した。

実施例１３　クリーム

（処方）

固形パラフィン	５．０	質量%
ミツロウ	１０．０	
ワセリン	１５．０	
流動パラフィン	４１．０	
グリセリンモノステアリン酸エステル	２．０	
ポリオキシエチレン（２０モル）		
ソルビタンモノラウリン酸エステル	２．０	
石けん粉末	０．１	
硼砂	０．２	
化合物１	１．０	

化合物２	１．０
亜硫酸水素ナトリウム	０．０３
エチルパラベン	０．３
香料	適量
イオン交換水	残余

（製法）

イオン交換水に石けん粉末と硼砂を加え、加熱溶解して７０℃に保つ（水相）。他の成分を混合し加熱融解して７０℃に保つ（油相）。水相に油相をかきまぜながら徐々に加え反応を行う。反応終了後、ホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかきまぜながら３０℃まで冷却する。

実施例１４　乳液

Ａ：油相

スクワラン	５．０　質量%
オレイルオレート	３．０
ワセリン	２．０
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	０．８
ポリオキシエチレン	
オレイルエーテル（２０ＥＯ）	１．２
化合物２	０．０１
月見草油	０．５
香料	０．３
防腐剤	適　量

Ｂ：水相

１，３－ブチレングリコール	４．５
マルチトール	４．０
エタノール	３．０
カルボキシビニルポリマー	０．２

水酸化カリウム	０．１
Ｌ－アルギニンＬ－アスパラギン酸塩	０．０１
セリン	０．０５
精製水	残　量

（製法）

常法により、乳液を得た。

実施例１５　乳液

（処方）

マイクロクリスタリンワックス	１．０　質量%
密ロウ	２．０
ラノリン	２０．０
流動パラフィン	１０．０
スクワラン	５．０
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	４．０
ポリオキシエチレン（２０モル）	
ソルビタンモノオレイン酸エステル	１．０
プロピレングリコール	７．０
化合物１	１０．０
亜硫酸水素ナトリウム	０．０１
エチルパラベン	０．３
香料	適量
イオン交換水	残余

（製法）

イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して７０℃に保つ（水相）。他の成分を混合し、加熱融解して７０℃に保つ（油相）。油相をかきまぜながらこれに水相を徐々に加え、ホモミキサーで均一に乳化する。乳化後よくかきまぜながら３０℃まで冷却する。

実施例１６　ゼリー

(処方)

９５%エチルアルコール	１０．０　質量%
ジプロピレングリコール	１５．０
ポリオキシエチレン（５０モル）	
オレイルアルコールエーテル	２．０
カルボキシビニルポリマー	１．０
（商品名：カーボポール940, B.F.Goodrich Chemical company）	
苛性ソーダ	０．１５
Ｌ－アルギニン	０．１
化合物３	７．０
2－ヒドロキシ－4－メトキシベンゾ	
フェノンスルホン酸ナトリウム	０．０５
エチレンジアミンテトラアセテート・	
３ナトリウム・２水	０．０５
メチルパラベン	０．２
香料	適量
イオン交換水	残余

(製法)

イオン交換水にカーボポール９４０を均一に溶解し、一方、９５%エタノールに化合物３、ポリオキシエチレン（５０モル）オレイルアルコールエーテルを溶解し、水相に添加する。次いで、その他の成分を加えたのち苛性ソーダ、Ｌ－アルギニンで中和させ増粘する。

実施例１７　美容液

(1)化合物１	２．０　質量%
(2)濃グリセリン	３０．０

(3)１，３－ブチレングリコール	２０．０
(4)プロピレングリコール	２０．０
(5)ポリエチレングリコール４００	１５．０
(6)ポリオキシエチレン（６０）硬化ヒマシ油	５．０
(7)スクワラン	２．０
(8)流動パラフィン	３．０
(9)香料	０．１
(10)精製水	残　余

(製法)

（１）～（５）及び（１０）を混合し、加熱溶解した（６）、（７）、（８）及び（９）を撹拌混合し、美容液を得た。

実施例１８　パック

(1)ポリビニルアルコール	１０．０質量%
(2)ポリエチレングリコール（分子量４００）	０．４
(3)グリセリン	３．０
(4)エタノール（９５%）	８．０
(5)化合物１	３．０
(6)化合物２	３．０
(7)防腐剤	０．１
(8)香料	０．１
(9)精製水	残　余

(製法)

室温にて、（４）、（５）、（６）、（７）、（８）を混合溶解し、（１）、（２）、（３）及び（９）を８０℃で混合溶解した中に撹拌添加した後、室温まで放冷してパックを得た。

実施例１９　固形ファンデーション

(処方)

タルク	４３．１　質量%
カオリン	１５．０
セリサイト	１０．０
亜鉛華	７．０
二酸化チタン	３．８
黄色酸化鉄	２．９
黒色酸化鉄	０．２
スクワラン	８．０
イソステアリン酸	４．０
モノオレイン酸ＰＯＥソルビタン	３．０
オクタン酸イソセチル	２．０
化合物３	０．５
防腐剤	適量
香料	適量

(製法)

タルク～黒色酸化鉄の粉末成分をブレンダーで十分混合し、これにスクワラン～オクタン酸イソセチルの油性成分、化合物３、防腐剤、香料を加え良く混練した後、容器に充填、成型する。

実施例２０　乳化型ファンデーション（クリームタイプ）

(処方)

(粉体部)

二酸化チタン	１０．３　質量%
セリサイト	５．４
カオリン	３．０
黄色酸化鉄	０．８
ベンガラ	０．３
黒色酸化鉄	０．２

（油相）

デカメチルシクロペンタシロキサン	１１．５
流動パラフィン	４．５
ポリオキシエチレン変性	
ジメチルポリシロキサン	４．０
化合物２	１．５

（水相）

精製水	５０．０
１，３－ブチレングルコール	４．５
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	３．０
防腐剤	適量
香料	適量

（製法）

水相を加熱撹拌後、十分に混合粉砕した粉体部を添加してホモミキサー処理する。更に加熱混合した油相を加えてホモミキサー処理した後、撹拌しながら香料を添加して室温まで冷却する。

実施例２１　クリーム

Ａ：油相

ステアリン酸	１０．０	質量%
ステアリルアルコール	４．０	
ステアリン酸ブチル	８．０	
ステアリン酸モノグリセリンエステル	２．０	
ビタミンＥアセテート	０．５	
ビタミンＡパルミテート	０．１	
粗画分	０．５	
マカデミアナッツ油	１．０	
香料	０．４	

防腐剤	適　量

Ｂ：水相

グリセリン	４．０
１，２－ペンタンジオール	３．０
水酸化カリウム	０．４
アスコルビン酸リン酸マグネシウム	０．１
トラネキサム酸	０．０５
エデト酸三ナトリウム	０．０５
精製水	残　余

（製法）

Ａの油相部とＢの水相部をそれぞれ７０℃に加熱し完全溶解する。Ａ相をＢ相に加えて、乳化機で乳化する。乳化物を熱交換機を用いて冷却してクリームを得た。

実施例２２　乳液

（処方）

ステアリン酸	２．５　質量%
セチルアルコール	１．５
ワセリン	５．０
流動パラフィン	１０．０
ポリオキシエチレン（１０モル）モノオレイン酸エステル	２．０
ポリエチレングリコール１５００	３．０
トリエタノールアミン	１．０
カルボキシビニルポリマー	０．０５
（商品名：カーボポール941, B.F.Goodrich Chemical company）	
粗画分	１．０
亜硫酸水素ナトリウム	０．０１
エチルパラベン	０．３

香料　適量

イオン交換水　残余

(製法)

少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解する（A相）。残りのイオン交換水にポリエチレングリコール１５００とトリエタノールアミンを加え、加熱溶解して７０℃に保つ（水相）。他の成分を混合し加熱融解して７０℃に保つ（油相）。水相に油相を加え予備乳化を行い、A相を加えホモミキサーで均一乳化し、乳化後よくかきまぜながら３０℃まで冷却する。

実施例２３　美容液

(処方)

（A相）

エチルアルコール（95%）　１０．０　質量%

ポリオキシエチレン（２０モル）

オクチルドデカノール　１．０

パントテニールエチルエーテル　０．１

粗画分　２．０

メチルパラベン　０．１５

（B相）

水酸化カリウム　０．１

（C相）

グリセリン　５．０

ジプロピレングリコール　１０．０

亜硫酸水素ナトリウム　０．０３

カルボキシビニルポリマー　０．２

（商品名：カーボポール940, B.F.Goodrich Chemical company）

精製水　残余

(製法)

Ａ相、Ｃ相をそれぞれ均一に溶解し、Ｃ相にＡ相を加えて可溶化する。次いでＢ相を加えたのち充填を行う。

実施例２４　パック

(処方)

(Ａ相)

ジプロピレングリコール	５．０　質量%
ポリオキシエチレン（６０モル)	
硬化ヒマシ油	５．０

(Ｂ相)

粗画分	５．０
オリーブ油	５．０
酢酸トコフェロール	０．２
エチルパラベン	０．２
香料	０．２

(Ｃ相)

亜硫酸水素ナトリウム	０．０３
ポリビニルアルコール	１３．０
（ケン化度９０、重合度２，０００）	
エタノール	７．０
精製水	残余

(製法)

Ａ相、Ｂ相、Ｃ相をそれぞれ均一に溶解し、Ａ相にＢ相を加えて可溶化する。次いでこれをＣ相に加えたのち充填を行う。

実施例２５　固形ファンデーション

(処方)

タルク	４３．１　質量%

カオリン	１５．０
セリサイト	１０．０
亜鉛華	７．０
二酸化チタン	３．８
黄色酸化鉄	２．９
黒色酸化鉄	０．２
スクワラン	８．０
イソステアリン酸	４．０
モノオレイン酸ＰＯＥソルビタン	３．０
オクタン酸イソセチル	２．０
粗画分	１．０
防腐剤	適量
香料	適量

（製法）

タルク～黒色酸化鉄の粉末成分をブレンダーで十分混合し、これにスクワラン～オクタン酸イソセチルの油性成分、粗画分、防腐剤、香料を加え良く混練した後、容器に充填、成型する。

実施例２６　乳化型ファンデーション（クリームタイプ）

（処方）

（粉体部）

二酸化チタン	１０．３　質量%
セリサイト	５．４
カオリン	３．０
黄色酸化鉄	０．８
ベンガラ	０．３
黒色酸化鉄	０．２

（油相）

デカメチルシクロペンタシロキサン	１１．５
流動パラフィン	４．５
ポリオキシエチレン変性	
ジメチルポリシロキサン	４．０
粗画分	２．０
（水相）	
精製水	５０．０
１，３－ブチレングルコール	４．５
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	３．０
防腐剤	適量
香料	適量

（製法）

水相を加熱撹拌後、十分に混合粉砕した粉体部を添加してホモミキサー処理する。更に加熱混合した油相を加えてホモミキサー処理した後、撹拌しながら香料を添加して室温まで冷却する。

実施例２７　ゼリー

（処方）

９５％エチルアルコール	１０．０	質量％
ジプロピレングリコール	１５．０	
ポリオキシエチレン（５０モル）		
オレイルアルコールエーテル	２．０	
カルボキシビニルポリマー	１．０	
（商品名：カーボポール940, B.F.Goodrich Chemical company）		
苛性ソーダ	０．１５	
Ｌ－アルギニン	０．１	
粗画分	７．０	
2－ヒドロキシ－4－メトキシベンゾ		

フェノンスルホン酸ナトリウム	０．０５
エチレンジアミンテトラアセテート・３ナトリウム・２水	０．０５
メチルパラベン	０．２
香料	適量
イオン交換水	残余

（製法）

イオン交換水にカーボポール９４０を均一に溶解し、一方、９５％エタノールに粗画分、ポリオキシエチレン（５０モル）オレイルアルコールエーテルを溶解し、水相に添加する。次いで、その他の成分を加えたのち苛性ソーダ、Ｌ－アルギニンで中和させ増粘する。

実施例２８　美容液

（処方）

（Ａ相）	
エチルアルコール（９５％）	１０．０　質量％
ポリオキシエチレン（２０モル）オクチルドデカノール	１．０
パントテニールエチルエーテル	０．１
粗画分	３．０
メチルパラベン	０．１５
（Ｂ相）	
水酸化カリウム	０．１
（Ｃ相）	
グリセリン	５．０
ジプロピレングリコール	１０．０
亜硫酸水素ナトリウム	０．０３
カルボキシビニルポリマー	０．２

（商品名：カーボポール940, B.F.Goodrich Chemical company）

精製水 残余

（製法）

Ａ相、Ｃ相をそれぞれ均一に溶解し、Ｃ相にＡ相を加えて可溶化する。次いでＢ相を加えたのち充填を行う。

実施例２９　パック

（処方）

（Ａ相）

ジプロピレングリコール	５．０　質量%
ポリオキシエチレン（６０モル）硬化ヒマシ油	５．０
粗画分	５．０

（Ｂ相）

オリーブ油	５．０
酢酸トコフェロール	０．２
エチルパラベン	０．２
香料	０．２

（Ｃ相）

亜硫酸水素ナトリウム	０．０３
ポリビニルアルコール（ケン化度９０、重合度２，０００）	１３．０
エタノール	７．０
精製水	残余

（製法）

Ａ相、Ｂ相、Ｃ相をそれぞれ均一に溶解し、Ａ相にＢ相を加えて可溶化する。次いでこれをＣ相に加えたのち充填を行う。

実施例３０　化粧水

(1)化合物１	０．０５　質量%
(2)アスパラギン酸	１．０
(3)酢酸トコフェロール	０．０１
(4)グリセリン	４．０
(5)１，３－ブチレングリコール	４．０
(6)エタノール	８．０
(7)ポリオキシエチレン（６０）硬化ヒマシ油	０．５
(8)メチルパラベン	０．２
(9)クエン酸	０．０５
(10)クエン酸ナトリウム	０．１
(11)香料	０．０５
(12)精製水	残　余

(製法)

（１２）に（２）、（４）、（５）、（９）及び（１０）を溶解して精製水溶液とした。別に、（６）に（１）、（３）、（７）、（８）、及び（１１）を溶解し、これを前述の精製水溶液に加えて可溶化し、濾過して化粧水を得た。

実施例３１　化粧水

Ａ：アルコール相	
エタノール	５．０　質量%
ＰＯＥオレイルアルコールエーテル	２．０
２－エチルヘキシル－Ｐ－ジメチルアミノベンゾエート	０．１８
化合物２	０．１
香料	０．０５
Ｂ：水相	
１，３ブチレングリコール	９．５

ピロリドンカルボン酸ナトリウム	０．５
乳清抽出液	５．０
ニコチン酸アミド	０．３
グリセリン	５．０
ヒドロキシプロピルβ シクロデキストリン	１．０
エチレンジアミンヒドロキシエチル ３酢酸３ナトリウム	１．０
リジン	０．０５
トラネキサム酸	１．０
精製水	残　余

（製法）

Ａのアルコール相をＢの水相に添加し、可溶化して化粧水を得た。

実施例３２　化粧水

Ａ：アルコール相

エタノール	５．０　質量%
ＰＯＥオレイルアルコールエーテル	２．０
２－エチルヘキシル －Ｐ－ジメチルアミノベンゾエート	０．１８
香料	０．０５

Ｂ：水相

１，３ブチレングリコール	９．５
ピロリドンカルボン酸ナトリウム	０．５
乳清抽出液	５．０
ニコチン酸アミド	０．３
グリセリン	５．０
トリメチルグリシン	３．０
粗画分	１．０

ヒドロキシプロピルβ	
シクロデキストリン	１．０
エチレンジアミンヒドロキシエチル	
３酢酸３ナトリウム	１．０
リジン	０．０５
トラネキサム酸	１．０
精製水	残　余

(製法)

Aのアルコール相をBの水相に添加し、可溶化して化粧水を得た。

実施例３３　乳化ファンデーション

A：油相	
化合物１	０．１質量%
化合物２	０．１
セタノール	３．５
脱臭ラノリン	４．０
ホホバ油	５．０
ワセリン	２．０
スクワラン	６．０
ステアリン酸モノグリセリンエステル	２．５
ＰＯＥ（６０）硬化ヒマシ油	１．５
ＰＯＥ（２０）セチルエーテル	１．０
ピリドキシントリパルミテート	０．１
防腐剤	適　量
香料	０．３
B：水相	
プロピレングリコール	１０．０
乳清	０．１
調合粉末	１２．０

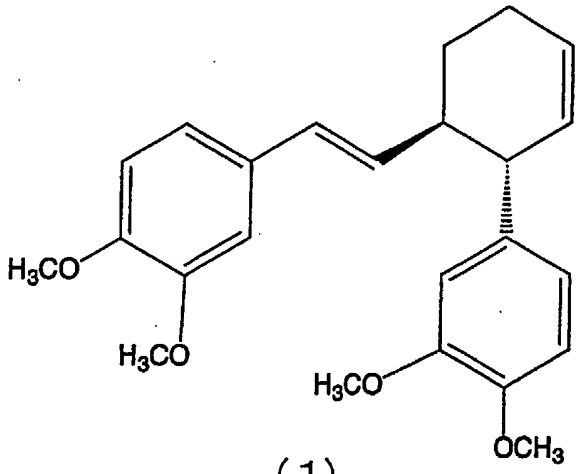
ヒスチジン	５．０
精製水	残　余

（製法）Ａの油相部とＢの水相部をそれぞれ７０℃に加熱し完全溶解する。Ａ相をＢ相に加えて、乳化機で乳化する。乳化物を熱交換機を用いて冷却して乳化ファンデーションを得た。

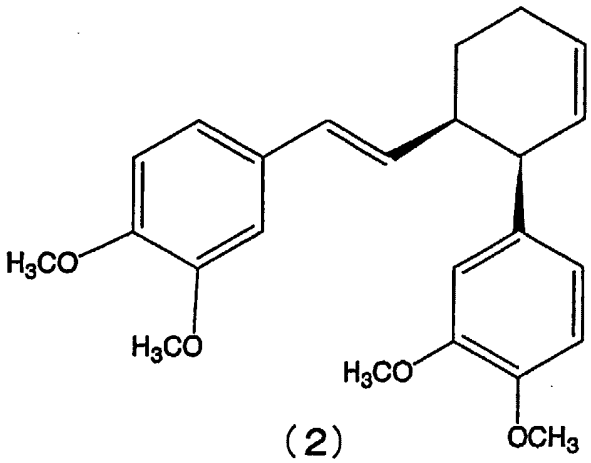
以上説明したように、本発明の化合物１～３はＰＡＦ拮抗作用に優れ、これを配合することにより、種々の皮膚疾患、肌荒れ等の改善・予防に優れた効果を有し、皮膚刺激性の少ない皮膚外用剤を得ることができる。また、チロシナーゼ活性抑制作用、メラニン生成抑制作用も有するので、美白効果も発揮することができる。

請求の範囲

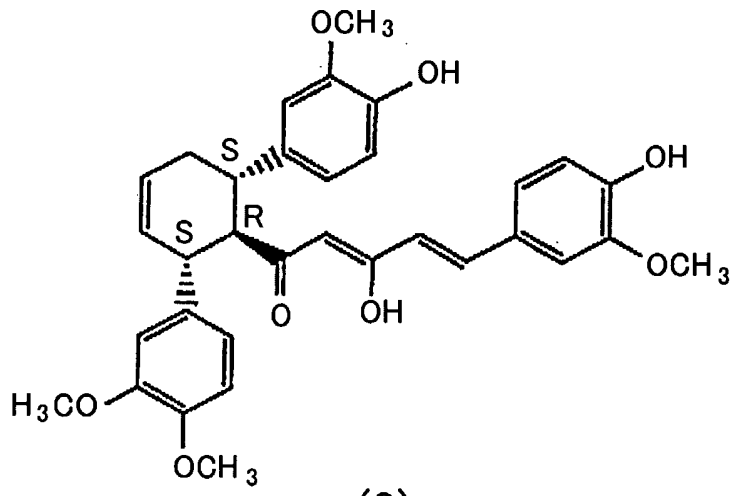
１．下記化合物１～３の少なくとも１種を有効成分として含有することを特徴とする皮膚外用剤。



（1）



（2）



(3)

２．請求項１記載の外用剤において、前記化合物１～３の少なくとも１種を有効成分として含有するショウガ科ショウガ属植物抽出物を配合したことを特徴とする皮膚外用剤。

３．請求項１又は２記載の外用剤において、前記化合物１～３の少なくとも１種又はこれを含有するショウガ科ショウガ属植物抽出物が肌荒れ改善剤であることを特徴とする皮膚外用剤。

４．前記化合物１～３の少なくとも１種を有効成分とする血小板活性化因子拮抗剤。

５．請求項３記載の拮抗剤において、前記化合物１～３の少なくとも１種を有効成分として含有するショウガ科ショウガ属植物抽出物を配合したことを特徴とする血小板活性化因子拮抗剤。

６．前記化合物１～２の少なくとも１種を有効成分とするチロシナーゼ活性抑制剤。

７．請求項６記載の抑制剤において、前記化合物１～２の少なくとも１種を有効成分として含有するショウガ科ショウガ属植物抽出物を配合したことを特徴とするチロシナーゼ活性抑制剤。

８．請求項６又は７記載のチロシナーゼ活性抑制剤を有効成分として含有する美白剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/05217

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] A61K7/48, 7/00, 7/02, 31/09, 31/12, 35/78, A61P7/02, 17/00, 17/16, 37/08, 43/00, C07C43/215, 49/577

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl[7] A61K7/00-50, A61K31/09, 31/12, 35/78, A61P7/02, 17/00, 17/16, 37/08, 43/00, C07C43/215, 49/577

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), JICST(JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 01/30367 A1 (Shiseido Co., Ltd.), 03 May, 2001 (03.05.01), All references & JP 2001-192339 A	1-5 6-8
X A	JP 9-71522 A (Shiseido Co., Ltd.), 18 March, 1997 (18.03.97), Claims; page 3 (Family: none)	6-8 1-5
X	Phytomedicine, Vol.3, No.4, pages 323 to 326, (1997), Pongprayoon U, et al., "Topical antiinflammatory activity of the major lipophilic constituents of the rhizome of Zingiber cassumunar. Part 2., Hexane extractives"	1-5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
07 August, 2003 (07.08.03)	26 August, 2003 (26.08.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/05217

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Journal of the American Oil Chemists' Society, Vol.72, No.9, pages 1053 to 1057, (1995), MASUDA, T. et al., "Isolation and structure determination of Cassumunarins A, B, and C: New anti-inflammatory antioxidants from a tropical ginger, Zingiber cassumunar"	1-5

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ０３／０５２１７

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））
Ｉｎｔ．Ｃｌ⁷　Ａ６１Ｋ７／４８，７／００，７／０２，３１／０９，３１／１２，３５／７８，
Ａ６１Ｐ７／０２，１７／００，１７／１６，３７／０８，４３／００，Ｃ０７Ｃ４３／２１５，４９／５７７

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））
Ｉｎｔ．Ｃｌ⁷　Ａ６１Ｋ７／００－５０，Ａ６１Ｋ３１／０９，３１／１２，３５／７８，
Ａ６１Ｐ７／０２，１７／００，１７／１６，３７／０８，４３／００，Ｃ０７Ｃ４３／２１５，４９／５７７

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）
CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), JICST(JOIS)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
X A	WO 01/30367 A1（株式会社資生堂） 2001.05.03　文献全体 &JP 2001-192339 A	1-5 6-8
X A	JP 9-71522 A（株式会社資生堂） 1997.03.18　特許請求の範囲第３項参照 ファミリーなし	6-8 1-5

☒ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
０７．０８．０３	26.08.03

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）		
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	森井　裕美　印	４Ｃ	９７３７
	電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４０２		

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
X	Phytomedicine, Vol. 3, No. 4, pp. 323-326 (1997) Pongprayoon U, et. al., "Topical antiinflammatory activity of the major lipophilic constituents of the rhizome of Zingiber cassumunar. Part 2. Hexane extractives"	1-5
X	Journal of the American Oil Chemists' Society, Vol. 72, No. 9, pp. 1053-1057 (1995) Masuda T, et. al., "Isolation and structure determination of Cassumunarins A, B, and C: New anti-inflammatory antioxidants from a tropical ginger, Zingiber cassumunar"	1-5