

【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16年10月28日(2004.10.28)

【公開番号】特開2000-344619(P2000-344619A)
 【公開日】平成12年12月12日(2000.12.12)
 【出願番号】特願平11-156028
 【国際特許分類第7版】

A 6 1 K 7/00
 A 6 1 K 7/48
 A 6 1 K 7/50
 A 6 1 K 31/05
 A 6 1 K 31/085
 A 6 1 K 31/222
 A 6 1 P 43/00

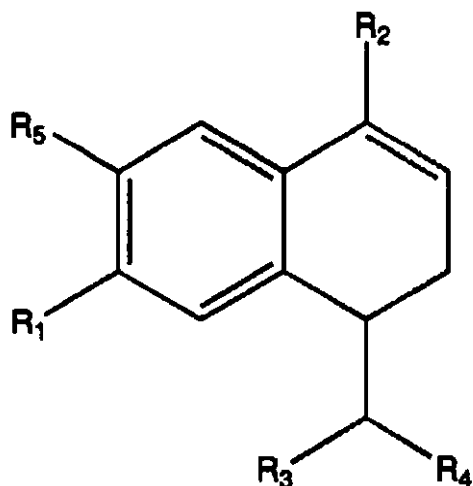
【F I】

A 6 1 K	7/00	C
A 6 1 K	7/00	M
A 6 1 K	7/00	N
A 6 1 K	7/00	X
A 6 1 K	7/48	
A 6 1 K	7/50	
A 6 1 K	31/05	
A 6 1 K	31/085	
A 6 1 K	31/222	
A 6 1 P	43/00	1 1 1

【手続補正書】
 【提出日】平成15年10月23日(2003.10.23)
 【手続補正1】
 【補正対象書類名】明細書
 【補正対象項目名】請求項1
 【補正方法】変更
 【補正の内容】
 【請求項1】

一般式(I)に表される化合物からなるメラニン産生抑制剤。

【化 1】



(但し、式中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 はそれぞれ独立に炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表し、 R_5 はアルキルエーテル、アシルオキシ基又は水酸基を表す。)

一般式 (I)

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

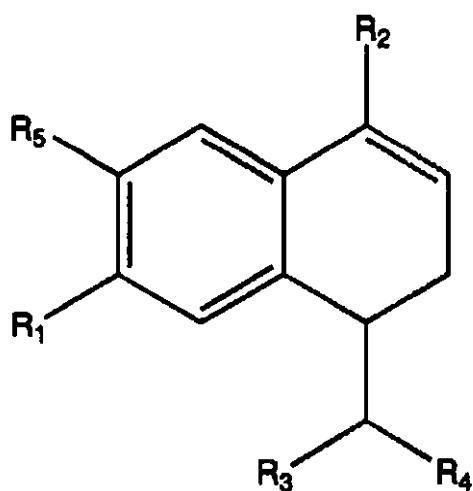
【補正対象項目名】0006

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0006】

【化 3】



(但し、式中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 はそれぞれ独立に炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表し、 R_5 はアルキルエーテル、アシルオキシ基又は水酸基を表す。) 一般式 (I)

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0007

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

【発明の実施の形態】

(1) 本発明のメラニン産生抑制剤

本発明のメラニン産生抑制剤は、上記一般式(Ⅰ)に表される化合物からなる。一般式(Ⅰ)に表される化合物は様々な類縁体や立体異性体が存在するが、これらの中では、化学構造式1に表される7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロカダリンが特に好ましい。これは、優れたメラニン産生抑制作用を有するからである。この立体構造は化学構造式2に示されるものが最も一般的であるので好ましい。この様な構造を有する化合物は、天然物として植物体などに多く含まれているので、植物体の抽出物を精製して得ることもできる。例えば、化学構造式1に表される化合物であれば、アルニカ等のキク科ウサギギク属の植物体中に多く含まれていることを、本発明者らは見いだしている。これらの植物体にメタノールなどの溶媒を加え、室温であれば数日、沸点付近の温度であれば数時間浸漬し、濾過した後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等の方法で精製すれば得ることが出来る。又、比較的簡単な化学構造であるため、化学合成によっても製造することができる。本発明では、これら何れの方法で製造された一般式(Ⅰ)に表される化合物であってもメラニン産生抑制剤として使用できる。これらの化合物は何れも優れた安全性とメラニン産生抑制作用とを有する。又、これらの中にはフェノール性水酸基を有し塩を形成するものがあるが、この様な塩を用いることも、本発明の技術的範囲に属する。塩としては、生理的に許容されるものであれば、特段の限定無く使用することができ、例えば、ナトリウムやカリウム等のアルカリ金属塩、カルシウムやマグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、リジンやアルギニンなどの塩基性アミノ酸塩等が好適に例示できる。又、この様な水酸基を有する一般式(Ⅰ)に表される化合物を常法に従って処理すると、アセチル化物等のアシル化物やメチル化物などのアルキル化物を得ることができる。これらも、塩同様に本発明の技術的範囲に属する。即ち、アシル化であれば、ピリジン等の塩基を溶媒にアシルハライドを反応させればよいし、アルキル化であればアルカリ存在下アルキルハライドを反応させればよい。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0012】

本発明では、上記必須成分以外に、通常皮膚外用剤で使用される、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、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、粉体類等が好ましく例示できる。勿論、既にメラニン産生抑制作用が知られている、ビタミンCとその誘導體、ヒドロキノンとその誘導體、レゾルシノールとその誘導體等を含むことも可能である。本発明の皮膚外用剤は上記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得ることが出来る。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

<実施例1>

メラニン産生抑制作用

上記化合物1について、メラニン産生抑制作用をマウスメラノーマB-16細胞を用いて

、メラニン産生抑制作用を調べた。即ち、プラスチック培養フラスコ(25 cm²)内の10% FBS加MEM培地に 9×10^4 個のマウスメラノーマB-16細胞を播種し、5%炭酸ガス加気流中37℃で培養した。播種24時間後、最終濃度 1×10^{-3} (W/V) %となるように、上記メラニン産生抑制剤をDMSOに溶解させて加え、更に2日間培養した。この際、DMSOは最終濃度で0.2%を越えないように注意した。培養終了後、培地を除き、燐酸緩衝生理食塩水液で洗浄後、トリプシン処理し細胞を剥離させ、遠心分離により細胞を回収し、細胞数より細胞毒性を、細胞の色よりメラニン産生抑制作用を判定した。判定基準は細胞毒性が、++：検体無添加(対照)に比し著しく少ない、+：対照に比し明らかに少ない、±：対照に比しやや少ない、-：対照に比し同程度であり、メラニン産生抑制作用は、++：対照に比し著しく白い、+：対照に比し明らかに白い、±：対照に比しやや白い、-：対照同程度に黒いであった。結果を表1に示す。これより、本発明のメラニン産生抑制剤は細胞毒性が低いにもかかわらずメラニン産生抑制作用に優れることがわかる。