

【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19年3月15日(2007.3.15)

【公開番号】特開2001-220347(P2001-220347A)

【公開日】平成13年8月14日(2001.8.14)

【出願番号】特願2000-31260(P2000-31260)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/352 (2006.01)

A 6 1 K 8/49 (2006.01)

A 6 1 K 8/00 (2006.01)

A 6 1 Q 19/02 (2006.01)

A 6 1 Q 19/00 (2006.01)

A 6 1 P 5/08 (2006.01)

A 6 1 P 17/16 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

C 0 7 D 311/32 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/352

A 6 1 K 7/00 D

A 6 1 K 7/00 X

A 6 1 K 7/48

A 6 1 P 5/08

A 6 1 P 17/16

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 37/02

C 0 7 D 311/32

【手続補正書】

【提出日】平成19年1月29日(2007.1.29)

【手続補正1】

【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】

【課題の解決手段】本発明者らは、この様な状況に鑑みて、 -MSH を阻害し、これが関与する疾病或いは生体に好ましくない現象の発現を予防或いは改善する手段を求めて、鋭意研究努力を重ねた結果、上記一般式(I)に表される化合物及び/又は生理的に許容されるその塩に優れた -MSH 阻害作用を見だし発明を完成させた。更に、検討を重ね、かかる化合物を皮膚外用剤に含有させることにより、 -MSH が関与する皮膚の疾病或いは異常、例えば、炎症或いは免疫が関与する色黒(色素異常)に著効を有する皮膚外用剤が得られることを見だし、発明を完成させるに至った。即ち、本発明は、次に示す技術に関するものである。

(1)一般式(I)に表される化合物及び/又はその生理的に許容される塩からなる、 -MSH 阻害剤。

(2)一般式(I)に表される化合物が、ソフォラフラバノンG(化学構造式1)であることを特徴とする、請求項1に記載の -MSH 阻害剤。

(3)(1)又は(2)に記載の -MSH 阻害剤から選ばれる1種乃至は2種以上を含む

有する、 —MSH 阻害用の皮膚外用剤。

(4) —MSH 阻害が、 —MSH 関与の色素生成の抑制を目的とすることを特徴とする、(3)に記載の皮膚外用剤。

(5) 炎症及び/又は免疫関与の色素異常症対応用のものであることを特徴とする、(3)又は(4)に記載の皮膚外用剤。

(6) 化粧品であることを特徴とする、(3)~(5)何れか1項に記載の皮膚外用剤。

以下、本発明について、実施の形態を中心に更に詳細に説明を加える。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

【発明の実施の形態】(1)本発明の —MSH 阻害剤

本発明の —MSH 阻害剤は、上記一般式(I)に表される化合物及び/又は生理的に許容されるその塩からなる。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、立体構造を考えなければ化学構造式1に表されるソフォラフラバノンGが効果の点で好ましい。このような化合物は、植物体中にふくまれているものが多いので、植物体の抽出物を精製することにより得ることが出来る。例えば、化学構造式1で表される化合物であれば、マメ科クララ(クジン)等のマメ科エンジュ属の植物体中に多く含まれており、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、濾過して不溶物を取り除いた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーやODSカラムを装着した逆相の分取液体クロマトグラフィーによって精製分離する事が出来る。又、構造が比較的簡単なため、化学合成によって合成することも可能であり、この様に製造されて、 —MSH 阻害のために使用されるものも、本発明の —MSH 阻害剤の技術的範囲に属する。又、本発明の —MSH 阻害剤として、一般式(I)の化合物を塩の形態で用いる場合、かかる塩としては、生理的に許容されるものであれば、特段の限定は受けず、例えば、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウムやマグネシウムのようなアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリエタノールアミンやトリエチルアミンなどの有機アミン塩、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。その他、水酸基に、アルキルハライドと塩基、アシルハライドと塩基のような試薬の組合せで処理して、アシル基或いはアルキル基を導入した誘導體や糖鎖を導入した配糖体も本発明の技術的範囲に属する。本発明の皮膚外用剤において、このような本発明の —MSH 阻害剤は唯一種を含有することも出来るし、2種以上を組み合わせて含有することも出来る。本発明の皮膚外用剤に於ける —MSH 阻害剤の好ましい含有量は、皮膚外用剤全量に対して総量で、0.001~10重量%であり、更に好ましくは、0.01~5重量%である。これは少なすぎると効果を発揮しない場合があり、多すぎても効果が頭打ちになり、製剤の自由度を損なう場合があるからである。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

(2)本発明の皮膚外用剤

本発明の —MSH 阻害用の皮膚外用剤は上記 —MSH 阻害剤を含有することを特徴とする。本発明で言う、皮膚外用剤とは、皮膚上に外用で適用される組成物の総称であり、例えば、化粧品、皮膚外用医薬、皮膚外用消毒剤、皮膚外用殺菌剤等が例示でき、これらの中では、化粧品と皮膚外用医薬が好ましく例示でき、中でも化粧品が特に好適に例示で

きる。これは、本発明の α -MSH 阻害剤の作用が極めてマイルドである為、日常的な使用が可能であるからである。ここで、 α -MSH 阻害剤とは、 α -MSH の発現が関与する疾病或いは生体にとって好ましくない反応を予防或いは改善する目的で使用されることを意味する。このような疾病或いは生体に好ましくない反応としては、例えば、免疫異常、炎症、或いは色素異常などが挙げられ、この中では α -MSH 関与の色素異常或いはトラブルが好適に例示できる。かかる α -MSH 関与の色素トラブルとしては、炎症或いは免疫反応が関与するもの等が例示できる。このような色素トラブルには、通常のアスコルビン酸乃至はその誘導体などにより緩和することのできないくすみ等が例示できる。本発明の皮膚外用剤に於いては、上記 α -MSH 阻害剤が、 α -MSH とそのレセプターの結合を阻害するため、色素異常以外にもこのものが関与する好ましくない生理作用を阻害することができる。このような生理作用としては化学物質に対する過敏な反応や炎症反応が例示できる。この為、本発明の α -MSH 阻害剤の皮膚外用剤は炎症反応が起こりやすい夏の時期の化粧品として有用である。又、通常化粧品などの皮膚外用剤が使用しにくい、敏感肌の人に適用しても、その抗炎症作用のためトラブルを起こすことは通常化粧品に比較して極めて少ない。このような目的の皮膚外用剤も本発明の皮膚外用剤として好適である。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

<実施例 1> 上記製造例で示す方法によって得た、ソフラフラバノン G について、 α -MSH に対する作用を、培養細胞（マウスメラノーマ B-16 細胞）を用いて、サイクリック AMP の産生量を指標に検討した。細胞は 10% FBS 加 MEM（イーグルの最少培地）で 5% 炭酸ガス湿度 95% 37℃ の条件で 96 ウェルのプレートで細胞 10^4 個/ウェル、培地 160 μ l/ウェルの条件で 1 晩培養した。これに α -MSH (1×10^{-7} M) 及び α -MSH 阻害剤 1 の種々の濃度を加え、アマシャム社製のバイオトレイク・セルラー・コミュニケーション・アッセイ cAMP エンザイムイムノアッセイ・システム（コード RPN 225）を用いて、450 nm の分光光度として測定した。対照としては α -MSH、 α -MSH 阻害剤を共に添加しないものを用い、この cAMP 濃度を 100 として、それぞれの cAMP 比濃度を測定した。ここで、cAMP の産生量を指標としたのは、細胞が α -MSH に作用すると cAMP の産生を促す作用が知られているからである。結果を図 1 に示す。これより本発明の α -MSH 阻害剤は優れた α -MSH の活性阻害作用を示すことがわかる。