

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4017304号
(P4017304)

(45) 発行日 平成19年12月5日(2007.12.5)

(24) 登録日 平成19年9月28日(2007.9.28)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 8/49 (2006.01)

A 6 1 K 8/49

A 6 1 Q 19/02 (2006.01)

A 6 1 Q 19/02

C O 7 D 493/04 (2006.01)

C O 7 D 493/04 1 O 6 C

C O 7 D 493/04 1 O 6 D

請求項の数 1 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願平11-287853	(73) 特許権者	000000918
(22) 出願日	平成11年10月8日(1999.10.8)		花王株式会社
(65) 公開番号	特開2001-114663(P2001-114663A)		東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番1
(43) 公開日	平成13年4月24日(2001.4.24)		〇号
審査請求日	平成17年12月26日(2005.12.26)	(74) 代理人	100132285
			弁理士 伊藤 健
		(72) 発明者	松井 順一
			神奈川県小田原市寿町5丁目3番28号
			鐘紡株式会社 化粧品研究所内
		(72) 発明者	池本 毅
			神奈川県小田原市寿町5丁目3番28号
			鐘紡株式会社 化粧品研究所内
		(72) 発明者	吉田 雅紀
			神奈川県小田原市寿町5丁目3番28号
			鐘紡株式会社 基礎科学研究所内
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚化粧品

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ベルガブトール及びノ又はイソベルガブトールを含有することを特徴とする美白用皮膚化粧品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、紫外線による皮膚の炎症を抑制する効果と、色黒の皮膚を速やかに淡色化する効果とを有する皮膚化粧品に関する。

【0002】

【従来の技術】

皮膚に紫外線が曝露されると、それにより皮膚が種々の影響を受ける。その際皮膚内で発生する活性酸素、過酸化脂質等は、炎症を引き起こし、皮膚組織に大きなダメージを与える。これらのダメージは、皮膚の潤いやつや、きめ等を失わせ、更なるその影響が真皮に及び、シワ等が形成され光加齢の要因となる。また、皮膚の色調が変化し黒化する原因の一つとして、紫外線により発生する活性酸素や周囲の細胞から放出される種々の因子により、メラノサイトが活性化されチロシナーゼ活性が高まりメラニンが過剰に作られ表皮細胞に受け渡されると考えられている。そして、メラニンはチロシンが酸化されることにより産生され、結果、皮膚の色調は変化し黒化するとされている。

【0003】

したがって、美白効果を示すためには、メラニン生成を抑制するとともに、紫外線暴露により生じる活性酸素や過酸化脂質等による炎症反応を抑制することが重要であり、また、炎症を抑制することは皮膚の状態を正常に保ち、光加齢防止等重要な役割を果たすと考えられる。

【0004】

従来、皮膚の黒化やしみ、そばかすを防ぎ、本来の白い肌を保つために、コウジ酸、アルブチン、ハイドロキノンモノベンジルエーテル、過酸化水素等を配合した美白化粧料が提案されている。また、紫外線による炎症を抑制するために、ビタミンC等が提案されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

アルブチン、コウジ酸、ハイドロキノンモノベンジルエーテル等を配合すると、若干色黒の肌を淡色化する効果はあるが、望むレベルには達していない。また、紫外線による炎症抑制効果はなく、皮膚の安全性上に問題がある場合がある。ビタミンC等では美白効果及び抗炎症効果を有するが、効果の程度及び安定性の面で改善すべき余地があった。この様に、炎症抑制効果、美白効果に優れ、且つ皮膚安全性が高く、十分な保存安定性を有する皮膚化粧料を得ることは困難を極めている。

【0006】

係る状況下、本発明の目的とするところは、炎症抑制効果、美白効果に優れ、製剤中での安定性、皮膚安全性が高く、使用感の優れた皮膚化粧料を提供するにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】

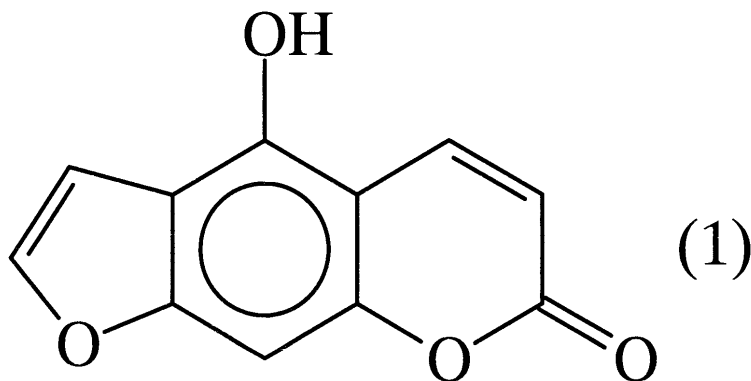
本発明者等は、このような状況に鑑み、従来技術の難点を改良せんとして鋭意研究を重ねた結果、本発明で利用される特定の化合物及びそれらの混合物が、格段に優れた炎症抑制効果と美白効果を有することを見だし、安定性、皮膚安全性が高く、使用感の優れた皮膚化粧料を提供できるに至った。

【0008】

上記の目的を達成するために、本発明の皮膚化粧料は、次のような構成をとる。即ち、本発明は下記構造式(1)、(2)で示されるベルガブトール及び/又はイソベルガブトールを含有することを特徴とする皮膚化粧料にある。

【0009】

【化1】



【0010】

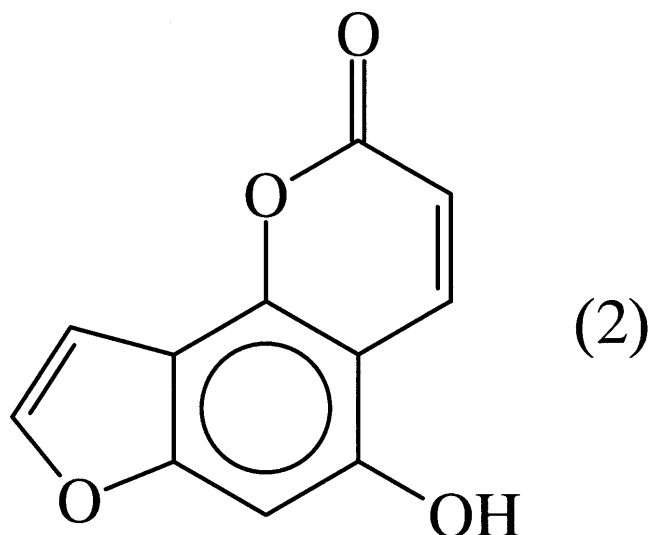
【化2】

10

20

30

40



10

【0011】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の実施形態について詳述する。

【0012】

ベルガブトールは、常法に従い、3,4,6-トリアセトキシクマランとホルミル酢酸を縮合させることにより合成することができる。また、ベルガモット油から大量に得られるベルガモッチンの酸分解によっても得ることが可能であり、カンキツ類等の天然物から直接抽出しても得ることができる。

20

【0013】

一方、イソベルガブトールは、ベルガブトールを適当な条件で異性化することにより得ることができる。

【0014】

本発明に係る化合物の皮膚化粧品中への配合量は、化粧品総量を基準として、好ましくは、0.01~5.0重量%（以下wt%とする）であり、更に好ましくは0.05~2.0wt%である。

30

【0015】

化合物の配合量が0.01wt%未満では本発明の目的とする効果が十分に得られない場合があり、配合量が5.0wt%を超えても、その増加分に見合った効果の向上は望めない場合があり、使用時の感触が悪くなり易く、個々の剤型を保持し難くなる場合がある。

【0016】

本発明の皮膚化粧品は、一般に皮膚に塗布する形の化粧料の他、入浴剤として用いてもよい。剤型としては、一般に用いられる、水溶液、W/O型又はO/W型エマルジョン、適当な賦形剤等を用いて顆粒剤その他の粉末、錠剤等とすることが考えられ、具体的にはクリーム、乳液、化粧水、パック、ジェル、スティック、シート、パップ等が挙げられる。この皮膚化粧品は、例えば、乳液等の場合、油相及び水相をそれぞれ加熱溶解し、乳化分散して冷却する通常の方法により製造することができる。

40

【0017】

尚、本発明の皮膚化粧品には、上記の他、タール系色素、酸化鉄等の着色顔料、パラベン等の防腐剤、脂肪酸セッケン、セチル硫酸ナトリウム等の陰イオン性界面活性剤、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン多価アルコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、多価アルコール脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル等の非イオン性界面活性剤、テトラアルキルアンモニウム塩等の陽イオン性界面活性剤、ベタイン型、スルホベタイン型、スルホアミノ酸型、N-ステアロイル-L-グルタミン酸ナトリウム等の両イオン性界面活性剤、

50

レシチン、リゾフォスファチジルコリン等の天然系界面活性剤、ゼラチン、カゼイン、デンプン、アラビアガム、カラヤガム、グアガム、ローカストビーンガム、ドラガカントガム、クインシード、ペクチン、カラギーナン、アルギン酸ソーダ等の天然高分子、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース等の半合成高分子、ポリビニルアルコール、ポリビニルメチルエーテル及びコポリマー、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸ソーダ、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレンオキシドポリマー等の合成高分子、キサンテンガム等の増粘剤、酸化チタン等の顔料、ジブチルヒドロキシトルエン等の抗酸化剤等を、本発明の目的を損なわない範囲内で適宜配合することができる。

【0018】

10

【実施例】

以下、実施例、製造例及び比較例に基づいて本発明を詳細に説明する。尚、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0019】

本発明で用いるベルガブトールは、ベルガモッチンやイソインペラトリンを氷酢酸中で加熱処理した後に酢酸エチルからの再結晶により融点275 - 279の無色針状結晶として得た。得られたベルガブトールの構造はGC-MS及びNMR(図1)にて確認した。

【0020】

本発明で用いるイソベルガブトールは、ベルガブトールを水酸化ナトリウム水溶液で処理した後、酸を用いてラクトン環を再構築することによって得られたベルガブトールとイソベルガブトールの混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(トルエン/アセトン=9/1)により分離精製して得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒から再結晶することにより得た。得られたイソベルガブトールの構造はGC-MS及びNMR(図2)にて確認した。

20

【0021】

得られたベルガブトール及びイソベルガブトールを用いて下記のメラニン生成抑制試験を行った。

【0022】

(1)メラニン生成抑制試験

B16メラノーマ細胞を 3×10^4 個/wellで24穴プレートに播き、24時間後、各試験化合物を含有したTheophylline入り培地に交換した。72時間培養を行い細胞数を求めた後、続いて細胞を10%TCA,エタノール/ジエチルエーテル(=1/1)で処理した。続いて、10%ジメチルスルホキシドを含有する1N水酸化ナトリウム水溶液に溶解後のOD475値を求めてメラニン量とし、細胞あたりのメラニン生成の抑制率(%)を求めた。表1に試験結果を示した。

30

【0023】

[表1]

	化合物名	濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	メラニン生成抑制率 (%)
実施例1	ベルガブトール	1	5
実施例2	ベルガブトール	10	25
実施例3	イソベルガブトール	1	12
実施例4	イソベルガブトール	10	70
比較例1	—	—	0
比較例2	アルブチン	10	18

【0024】

後記の実施例及び比較例の皮膚化粧品に関して実施した各種試験；(2)紫外線紅斑抑制試験(3)美白実用試験(4)連用官能試験の試験法は次の通りである。

【0025】

(2)紫外線紅斑抑制試験

除毛したハートレー系モルモット10匹の背部皮膚にUVB領域紫外線の最小紅斑量の2倍を各2ヶ所ずつ照射を行った。24時間前と照射直後に試料を塗布し、試料塗布部位とベース(試料を除いたもの)塗布部位を設定して、24時間後に紅斑の状態を表2に示した判定基準に従い判定し、平均点により評価を行った。

【0026】

[表2]

判定基準	評価
境界明瞭な紅斑	2.0
中間	1.5
境界不明瞭な紅斑	1.0
中間	0.5
無紅斑	0

【0027】

(3)美白実用試験

夏期の太陽光に3時間(1日1.5時間で2日間)曝された被試験者20名の前腕屈側部皮膚を対象として、左前腕屈側部皮膚には太陽光に曝された日より試料を、右前腕屈側部皮膚には太陽光に曝された日よりベースを朝夕1回ずつ13週連続塗布した。尚、評価はベース塗布部より試料塗布部において美白効果を確認された被験者の人数で示した。

【0028】

(4)連用官能試験

20名の女性被試験者を対象として朝夕1回ずつ13週連続塗布した際、試料の特性を評価して、「肌に潤いが生じた」、「皮膚が明るくなった」と回答した人数で示した。

【0029】

実施例5~10、比較例3(スキンローション)

表3の原料組成において、表4に記載の有効成分を配合して、スキンローションを調製し、前記の諸試験を実施した。

【0030】

・調製法

表4に記載のB成分をC成分中に、均一に溶解した後、A成分とC成分を均一に混合攪拌

10

20

30

40

50

、分散し次いで容器に充填した。

【0031】

[表3]

原料成分	配合量 (w t %)	
(A)		
エタノール	10.0	
モノラウリン酸		
ポリオキシエチレン (20) ソルビタン	5.0	10
ジブチルヒドロキシトルエン	0.01	
香料	0.05	
(B)		
表4に記載		
(C)		
グリセリン	5.0	
キサントガム	0.1	20
ヒドロキシエチルセルロース	0.1	
精製水	残量	

【0032】

[表4]

	(B)	濃度 (w t %)	紫外線紅斑 抑制試験	連用試験 (人) 潤い	明るい	
実施例5	ベルガブトール	3.0	0.5	13	15	
実施例6	ベルガブトール	0.5	1.5	10	11	
実施例7	ベルガブトール	0.1	1.75	8	8	
実施例8	イソベルガブトール	3.0	0.25	19	18	
実施例9	イソベルガブトール	0.5	1.25	16	14	
実施例10	イソベルガブトール	0.1	1.75	9	8	
比較例3	アルブチン	3.0	2	7	6	40

【0033】

・特性

諸試験を実施した結果を表4に記載した。表4に示す如く、比較例3は諸試験において良好な結果は示さなかった。実施例5～10の本発明の皮膚化粧品は諸試験の総てにおいて明らかに良好な結果を示し、ヒト皮膚での諸試験において皮膚刺激は生じなかった。

【0034】

実施例11～16、比較例4 (スキนครリーム)

表5の原料組成において、表6に記載の如く有効成分を配合して、スキนครリームを調製し、前記の諸試験を実施した。

【 0 0 3 5 】

・調製法

表 5 に記載の A 成分と、B 成分を C 成分に混合したものとを、それぞれ均一に加熱溶解して温度を 80 にする。次いで、A 成分中に C 成分を注入乳化した後、攪拌しながら 30 まで冷却した。

【 0 0 3 6 】

[表 5]

原料成分 配合量 (w t %)

(A)

グリセリンモノステアレート	2. 0
蜜ロウ	1. 0
モノオレイン酸ポリオキシエチレン	1. 0

(6) ソルピタン

ワセリン	4. 0
流動パラフィン	12. 0

(B)

表 6 に記載

(C)

N-ステアロイル-L-グルタミン酸ナトリウム	1. 0
カラギーナン	0. 3
メチルパラベン	0. 1
精製水	残量

【 0 0 3 7 】

[表 6]

	(B)	濃度 (w t %)	紫外線紅斑 抑制試験	連用試験 (人) 潤い	明るい
実施例 1 1	ベルガブトール	3. 0	0. 5	15	17
実施例 1 2	ベルガブトール	0. 5	1. 25	13	10
実施例 1 3	ベルガブトール	0. 1	1. 75	9	7
実施例 1 4	イソベルガブトール	3. 0	0. 25	18	19
実施例 1 5	イソベルガブトール	0. 5	1. 0	18	14
実施例 1 6	イソベルガブトール	0. 1	1. 5	10	8
比較例 4	アルプチン	3. 0	1. 75	7	6

【 0 0 3 8 】

(2) 特性

諸試験を実施した結果を表 6 に記載した。表 6 に示す如く、比較例 4 は諸試験において良

10

20

30

40

50

好な結果は示さなかった。実施例 11 ~ 16 は、諸試験の総てにおいて明らかに良好な結果を示し、ヒト皮膚での諸試験において良好な結果を示し、ヒト皮膚での諸試験において皮膚刺激は生じなかった。

【0039】

【発明の効果】

以上記載の如く、本発明のベルガプトル及びノ又はイソベルガプトルを含有する皮膚化粧料は、紫外線による皮膚の炎症抑制効果に優れ、メラニン色素の産生抑制効果、皮膚の色素沈着の速やかな淡色化効果及び皮膚刺激が無い等、使用感に優れた皮膚化粧料として有用である。

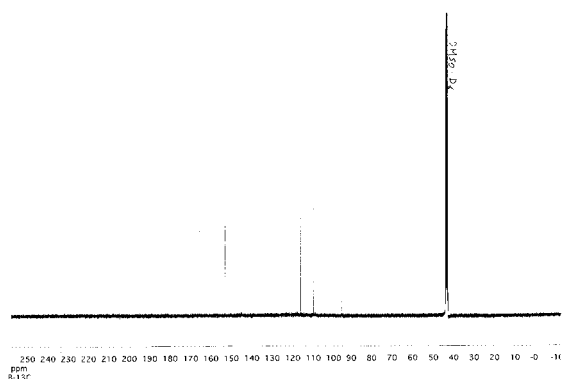
【図面の簡単な説明】

【図1】本発明で示したベルガプトルの ^{13}C -NMRスペクトルを示す図である。

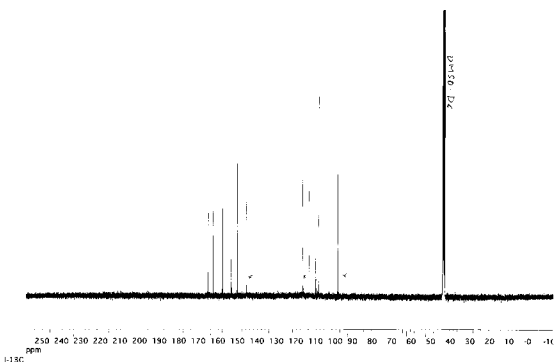
【図2】本発明で示したイソベルガプトルの ^{13}C -NMRスペクトルを示す図である。

10

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(72)発明者 柿島 博

神奈川県小田原市寿町5丁目3番28号 鐘紡株式会社 化粧品研究所内

審査官 原田 隆興

(56)参考文献 特開昭61-291508(JP,A)

特開平10-218757(JP,A)

特開平11-209294(JP,A)

特開昭63-270613(JP,A)

Shan-yi Qiao et al, Coumarins of the Roots of Angelica dahuria, Planta Med., 1996
年, 62(6), p.584

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 8/49

A61Q 19/02

C07D 493/04