

【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21年1月15日 (2009.1.15)

【公開番号】特開2007-186442(P2007-186442A)

【公開日】平成19年7月26日 (2007.7.26)

【年通号数】公開・登録公報2007-028

【出願番号】特願2006-4869(P2006-4869)

【国際特許分類】

A 6 1 K 8/49 (2006.01)

A 6 1 K 31/353 (2006.01)

A 6 1 Q 19/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/704 (2006.01)

A 6 1 K 31/56 (2006.01)

A 6 1 K 8/60 (2006.01)

A 6 1 K 8/37 (2006.01)

A 6 1 Q 19/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

C 0 7 D 311/60 (2006.01)

A 6 1 K 36/48 (2006.01)

A 6 1 K 36/00 (2006.01)

A 6 1 K 8/97 (2006.01)

C 0 7 H 15/256 (2006.01)

C 0 7 J 63/00 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 8/49

A 6 1 K 31/353

A 6 1 Q 19/02

A 6 1 K 31/704

A 6 1 K 31/56

A 6 1 K 8/60

A 6 1 K 8/37

A 6 1 Q 19/00

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 29/00

C 0 7 D 311/60

A 6 1 K 35/78 J

A 6 1 K 35/78 X

A 6 1 K 8/97

C 0 7 H 15/256 Z

C 0 7 J 63/00

【手続補正書】

【提出日】平成20年11月19日 (2008.11.19)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 5】

前記極性溶媒が、エタノール、含水エタノール、多価アルコール、含水多価アルコールであることを特徴とする、請求項 4 に記載の皮膚外用剤。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0002

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0002】

紫外線は、多量に暴露すると皮膚に炎症を惹起したり、水泡を生じたりするなど、皮膚に対して様々な悪影響を与えることはよく知られている。また、累積的な暴露でも、メラニン生成の亢進を通して、シミ、ソバカスなどの原因ともなり美容的にも問題となっている。シミ、ソバカスや日焼け後の皮膚色素沈着は、皮膚内に存在する色素細胞（メラノサイト）の活性化によりメラニン生成が著しく亢進したものであり、中高年齢層の肌の悩みの一つになっている。これら皮膚色素トラブルを防止、改善する目的でアスコルビン酸類、過酸化水素水、グルタチオン、コロイド硫黄、ハイドロキノン、カテコール等の美白剤を配合した皮膚外用剤が知られている。しかしながら、アスコルビン酸類は、含水化粧料の如き水分を多く含む系においては酸化され易く不安定であり、変色の原因となる。また、過酸化水素水は、保存上の安定性ならびに安全性上の問題があり、グルタチオンやコロイド硫黄は、著しい異臭を放つため製品に使用することは制約されている。更には、ハイドロキノン、カテコール等は、皮膚刺激、アレルギー性等の安全性に問題があり、いまだ十分に満足できる美白剤が得られていないのが現状である。又、皮膚色素沈着現象に関しても種々の作用機序があることが明らかになってきており、それぞれに作用する化合物が有ることも明らかになりつつある。そういう意味においても、新規なメラニン生成を抑制する化合物を開発することが望まれていた。

【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) メラニン生成抑制用であることを特徴とする、(1) に記載の皮膚外用剤。

(3) アモリシンを皮膚外用剤全体の 0.0001 ~ 5 質量% 含有することを特徴とする、(1) 又は (2) に記載の皮膚外用剤。

(4) アモリシン及び / 又はその塩を含有するマメ科ハギ属の植物体の極性溶媒による抽出物を含有することを特徴とする皮膚外用剤。

(5) 前記極性溶媒が、エタノール、含水エタノール、多価アルコール、含水多価アルコールであることを特徴とする、(4) に記載の皮膚外用剤。

(6) 前記極性溶媒による抽出物が、アモリシンを 0.001 ~ 0.1 質量% 含有するものであることを特徴とする、請求項 4 又は 5 に記載の皮膚外用剤。

(7) 化粧料であることを特徴とする、(1) ~ (6) 何れかに記載の皮膚外用剤。

(8) 医薬部外品であることを特徴とする、(1) ~ (7) 何れかに記載の皮膚外用剤。

(9) 更に、グリチルリチン酸及びその塩、並びにグリチルレチン酸アルキルから選択される 1 種又は 2 種以上を含有することを特徴とする、(1) ~ (8) 何れかに記載の皮膚外用剤。

(10) 前記グリチルリチン酸及びその塩、並びにグリチルレチン酸アルキルから選択される 1 種又は 2 種以上の含有量が、皮膚外用剤全体に対して 0.05 ~ 0.5 質量% であることを特徴とする、(9) に記載の皮膚外用剤。

(11) メラニン生成抑制用及び抗炎症用であることを特徴とする、(9) 又は (10)

）に記載の皮膚外用剤。

【手続補正 4】

【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】

アモリシンを、アモリシンを含有する植物体から抽出して得る場合には、通常の抽出方法により抽出し、さらに疎水性樹脂カラムやシリカゲルカラムを用いて精製することができる。例えば、アモリシンを植物体から極性溶媒などを用いて抽出し、抽出物を更に水に対して非混和性の有機溶媒と水により液液抽出し、水に対して非混和性の有機溶媒層を必要に応じて濃縮し、疎水性樹脂カラムやシリカゲルカラムを用いた精製などを行うことにより、得ることが可能である。より具体的には、例えば、マメ科ハギ属キハギの地上部を細かく裁断したもの1質量部に、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類；クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類等の極性溶媒1～20質量部を加え、室温なら数日間～1週間沸点付近なら数時間浸漬し、濾過などにより不溶物を除去した後、減圧濃縮等により溶媒を留去し、これをジエチルエーテルや酢酸エチル等の水に対して非混和性の有機溶媒と水とで液液抽出を行い、水に対して非混和性の有機溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；クロロホルム/メタノール＝100/098/2）等で分画し、更にODSカラム等の逆相カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；75%アセトニトリル）などで分画し、溶媒を留去することにより、アモリシンを得ることができ、このようにして精製したアモリシンを、メラニン生成抑制用の有効成分として使用することができる。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

また、マメ科ハギ属キハギ等の植物体の極性溶媒による抽出液を、アモリシン含有抽出液として、そのまま本発明の皮膚外用剤に使用することも可能であり、さらに必要により濃縮して、アモリシンを含有する植物体の抽出物として本発明の皮膚外用剤に使用することも可能である。マメ科ハギ属キハギの植物体中におけるアモリシンの含有量は、本発明者らの検討によれば、植物体1kg中に50mg～70mgである。したがって、エタノール、含水エタノール、1,3-ブタンジオール、含水1,3-ブタンジオール、プロピレングリコール、含水プロピレングリコール、グリセリン、含水グリセリンなどの、そのまま皮膚外用剤に添加して使用することが可能な極性溶媒を使用して抽出した場合には、これをそのままアモリシン含有抽出液として、皮膚外用剤に含有させて使用することができる。例えば、1kgのキハギの植物体を1Lの極性溶媒で抽出した場合、抽出液中のアモリシンの含有量は、0.005～0.007wt/v%、1kgのキハギの植物体を5Lの極性溶媒で抽出した場合、抽出液中のアモリシンの含有量は、0.001～0.0014wt/v%となる。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0023

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0023】

本発明の皮膚外用剤においては、前記の必須成分以外に、通常化粧品や皮膚外用医薬で使用される任意成分を含有することができる。このような任意成分としては、例えば、オイル（マカデミアナッツ油、アボカド油、トウモロコシ油、オリーブ油、ナタネ油、ゴマ油、ヒマシ油、サフラワー油、綿実油、ホホバ油、ヤシ油、パーム油、液状ラノリン、硬化ヤシ油、硬化油、モクロウ、硬化ヒマシ油、ミツロウ、キャンドリラロウ、カルナウバロウ、イボタロウ、ラノリン、還元ラノリン、硬質ラノリン、ホホバロウ等）、ワックス類、炭化水素類（流動パラフィン、スクワラン、プリスタン、オゾケライト、パラフィン、セレシン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス等）、高級脂肪酸類（オレイン酸、イソステアリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ベヘン酸、ウンデシレン酸等）、高級アルコール等（セチルアルコール、ステアリルアルコール、イソステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、オクチルドデカノール、ミリスチルアルコール、セトステアリルアルコール等）、合成エステル油類（ステアリン酸セチル、イソオクタン酸セチル、ミリスチン酸イソプロピル、イソステアリン酸ヘキシルデシル、アジピン酸ジイソプロピル、セバチン酸ジ - 2 - エチルヘキシル、乳酸セチル、リンゴ酸ジイソステアリル、ジ - 2 - エチルヘキサン酸エチレングリコール、ジカプリン酸ネオペンチルグリコール、ジ - 2 - ヘプチルウンデカン酸グリセリン、トリ - 2 - エチルヘキサン酸グリセリン、トリ - 2 - エチルヘキサン酸トリメチロールプロパン、トリイソステアリン酸トリメチロールプロパン、テトラ - 2 - エチルヘキサン酸ペンタンエリトリット等）、鎖状ポリシロキサン（ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、ジフェニルポリシロキサン、ジメチコン等）、環状ポリシロキサン（オクタメチルシクロテトラシロキサン、デカメチルシクロペンタシロキサン、ドデカメチルシクロヘキサンシロキサン等）、変性ポリシロキサン（アミノ変性ポリシロキサン、ポリエーテル変性ポリシロキサン、アルキル変性ポリシロキサン、フッ素変性ポリシロキサン等）等のシリコーン油等の油剤類；ラウリン酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム等の脂肪酸セッケン；ラウリル硫酸カリウム、アルキル硫酸トリエタノールアミンエーテル等のアニオン界面活性剤類；塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化ベンザルコニウム、ラウリルアミンオキサイド等のカチオン界面活性剤類；2 - ココイル - 2 - イミダゾリニウムヒドロキシド - 1 - カルボキシエチロキシ 2 ナトリウム塩等のイミダゾリン系両性界面活性剤；アルキルベタイン、アミドベタイン、スルホベタイン等のベタイン系界面活性剤；アシルメチルタウリン等の両性界面活性剤類；ソルビタン脂肪酸エステル類（ソルビタンモノステアレート、セスキオレイン酸ソルビタン、セスキステアリン酸ソルビタン等）、グリセリン脂肪酸類（モノステアリン酸グリセリン等）、プロピレングリコール脂肪酸エステル類（モノステアリン酸プロピレングリコール等）、グリセリンアルキルエーテル、POEソルビタン脂肪酸エステル類（POEソルビタンモノオレート、モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン等）、POEソルビット脂肪酸エステル類（POE - ソルビットモノラウレート等）、POEグリセリン脂肪酸エステル類（POE - グリセリンモノイソステアレート等）、POE脂肪酸エステル類（ポリエチレングリコールモノオレート、POEステアリン酸、POEジステアリン酸等）、POEアルキルエーテル類（POE - オクチルドデシルエーテル等）、POEアルキルフェニルエーテル類（POEノニルフェニルエーテル等）、プルロニック型類、POE・POPアルキルエーテル類（POE・POP - デシルテトラデシルエーテル等）、テトロニック類、POEヒマシ油・硬化ヒマシ油誘導体（POEヒマシ油、POE硬化ヒマシ油等）、ショ糖脂肪酸エステル、アルキルグルコシド等の非イオン界面活性剤類；ポリエチレングリコール、グリセリン、1, 3 - ブタンジオール、エリスリトール、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ジグリセリン、イソプロレングリコール、1, 2 - ペンタンジオール、2, 4 - ヘキサジオール、1, 2 - ヘキサジオール、1, 2 - オクタジオール等の多価アルコール類；ピロリドンカルボン酸ナトリウム、乳酸、乳酸ナトリウム等の保湿成分類；グアガム、クインシード、カラギーナン、ガラクトン、アラビアガム、ペクチン、マンナン、デンプン、キサンタンガム、カードラン、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルヒドロキシブ

ロピルセルロース、コンドロイチン硫酸、デルマトン硫酸、グリコーゲン、ヘパラン硫酸、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ナトリウム、トラガントガム、ケラタン硫酸、コンドロイチン、ムコイチン硫酸、ヒドロキシエチルグアガム、カルボキシメチルグアガム、デキストラン、ケラト硫酸、ローカストビーンガム、サクシノグルカン、カロニン酸、キチン、キトサン、カルボキシメチルキチン、寒天、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、ベントナイト等の増粘剤；表面を処理されていても良い、マイカ、タルク、カオリン、合成雲母、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、無水ケイ酸（シリカ）、酸化アルミニウム、硫酸バリウム等の粉体類；表面を処理されていても良い、ベンガラ、黄酸化鉄、黒酸化鉄、酸化コバルト、群青、紺青、酸化チタン、酸化亜鉛の無機顔料類；表面を処理されていても良い、雲母チタン、魚鱗箔、オキシ塩化ビスマス等のパール剤類；レーキ化されていても良い赤色 202 号、赤色 228 号、赤色 226 号、黄色 4 号、青色 404 号、黄色 5 号、赤色 505 号、赤色 230 号、赤色 223 号、橙色 201 号、赤色 213 号、黄色 204 号、黄色 203 号、青色 1 号、緑色 201 号、紫色 201 号、赤色 204 号等の有機色素類；ポリエチレン末、ポリメタクリル酸メチル、ナイロン粉末、オルガノポリシロキサンエラストマー等の有機粉体類；メチルパラベン等の防腐剤；リン酸水素ナトリウム等の緩衝剤・pH 調節剤；パラアミノ安息香酸系紫外線吸収剤、アントラニル酸系紫外線吸収剤、サリチル酸系紫外線吸収剤、桂皮酸系紫外線吸収剤、ベンゾフェノン系紫外線吸収剤、糖系紫外線吸収剤、2 - (2' - ヒドロキシ - 5' - t - オクチルフェニル)ベンゾトリアゾール、4 - メトキシ - 4' - t - ブチルジベンゾイルメタン等の紫外線吸収剤類；エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類；ビタミン A 又はその誘導体、ビタミン B 類（ビタミン B6 塩酸塩、ビタミン B6 トリパルミテート、ビタミン B6 ジオクタノエート、ビタミン B2 又はその誘導体、ビタミン B12、ビタミン B15 又はその誘導体等）、ビタミン E 類（ α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、ビタミン E アセテート等）、ビタミン D 類、ビタミン H、パントテン酸、パンテチン、ピロロキノリンキノン等のビタミン類などが好ましく例示できる。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0041

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0041】

マメ科ハギ属キハギの木幹部 1 kg を粉砕して、チップとし、これを 1, 3 - ブタンジオールの 50 % 水溶液 2 L 中に 1 週間浸漬した後、チップを除き、50 % - 1, 3 - ブタンジオール水 - 抽出液を得た。実施例 1 で精製した化合物を標品として、この抽出液を HPLC にて、分析（ODS カラム；UV 280 nm、75 % アセトニトリル溶出）したところ、0.0032 質量 % のアモリシンを含有していた。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0043

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0043】

【表 2】

キハギ抽出物 (アモリシン含量)	メラニン量 (%)
0 w t / v % (コントロール)	100.0 ± 5.1
4 w t / v % (0.00012 w t / v %)	76.7 ± 4.6
8 w t / v % (0.00012 w t / v %)	30.8 ± 3.1
12 w t / v % (0.00012 w t / v %)	13.9 ± 2.3

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0049

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0049】

(A)

ベヘニルアルコール 0.5 質量%

イソオクタン酸セチル 2.0 質量%

スクワラン 8.0 質量%

ジメチコン 2.0 質量%

セスキステアリン酸ソルビタン 1.5 質量%

POE(45)ステアリン酸 1.0 質量%

ステアリン酸セチル 0.5 質量%

ベヘン酸 0.5 質量%

(B)

1,3-ブタンジオール 5.0 質量%

グリセリン 5.0 質量%

1,2-オクタンジオール 1.0 質量%

純水 50.0 質量%

実施例 2 の抽出物 10.0 質量%

(アモリシンとして、乳液中に 0.00032 質量% 含有)

グリチルリチン酸ジカリウム 0.1 質量%

(C)

純水 14.3 質量%

水酸化カリウム 0.6 質量%

【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0051

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0051】

【表 3】

評価	本発明品（実施例 3）	本発明品（実施例 4）	対照品（比較例 1）
著しく有効	4	2	0
かなり有効	8	5	1
やや有効	4	6	2
不変	4	7	1 7
増悪	0	0	0
有効率	8 0 %	6 5 %	1 5 %