

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2013-53159

(P2013-53159A)

(43) 公開日 平成25年3月21日 (2013.3.21)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 8/97 (2006.01)	A 6 1 K 8/97	4 B 0 1 8
A 6 1 K 8/37 (2006.01)	A 6 1 K 8/37	4 C 0 8 3
A 6 1 Q 19/02 (2006.01)	A 6 1 Q 19/02	
A 2 3 L 1/30 (2006.01)	A 2 3 L 1/30	Z

審査請求 有 請求項の数 2 O L (全 19 頁)

(21) 出願番号	特願2012-267611 (P2012-267611)	(71) 出願人	507335089
(22) 出願日	平成24年12月6日 (2012.12.6)		インハ・インダストリー パートナーシ プ インスティテュート
(62) 分割の表示	特願2009-32518 (P2009-32518) の分割		I N H A - I N D U S T R Y P A R T N E R S H I P I N S T I T U T E
原出願日	平成21年2月16日 (2009.2.16)		韓国, インチョン 402-751, ナム グ, ヨンヒョンドン, 253, インハ大学
(31) 優先権主張番号	10-2008-0016748	(74) 代理人	110000796
(32) 優先日	平成20年2月25日 (2008.2.25)		特許業務法人三枝国際特許事務所
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)	(72) 発明者	キム ウン キ
			大韓民国 135-280 ソウル カン ナム-ク テチードン 316 ウン マ ー アパートメント ナンバー8-212

最終頁に続く

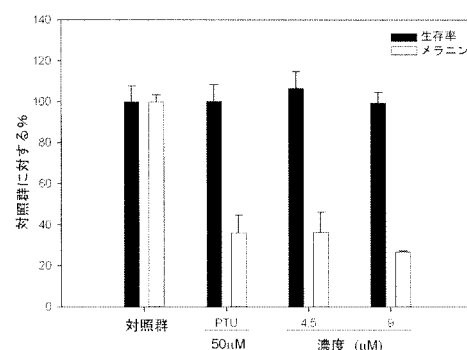
(54) 【発明の名称】 (2 Z, 8 Z) -メトリカリア酸メチルエステルを有効成分として含む皮膚美白用組成物

(57) 【要約】

【課題】エリゲロン・ブレビスカプス (Erigeron breviscapus) 抽出物の活性分画物またはそれから分離した (2 Z, 8 Z) -メトリカリア酸メチルエステル (matricaria acid methyl ester) を有効成分として含む皮膚美白用組成物を提供する。

【解決手段】エリゲロン・ブレビスカプス全草の抽出物から溶媒分画した活性分画物及び前記活性分画物から分離した (2 Z, 8 Z) -メトリカリア酸メチルエステル化合物は、メラニン生成細胞においてメラニン生成を抑制して細胞毒性がないので、皮膚美白用組成物として有用に使用することができる。

【選択図】 図4



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

水、アルコールまたはこれらの混合物から抽出したエリゲロン・ブレビスカプス (*Erigeron breviscapus*) 抽出物の有機溶媒分画物を有効成分として含む皮膚美白用組成物。

【請求項 2】

前記アルコールが、 $C_1 \sim C_4$ 低級アルコールであることを特徴とする、請求項 1 に記載の皮膚美白用組成物。

【請求項 3】

前記低級アルコールが、メタノールであることを特徴とする、請求項 2 に記載の皮膚美白用組成物。

【請求項 4】

前記有機溶媒が、ヘキサンであることを特徴とする、請求項 1 に記載の皮膚美白用組成物。

【請求項 5】

(2Z, 8Z) -メトリカリア酸メチルエステル (*matricaria acid methyl ester*) を有効成分として含む皮膚美白用組成物。

【請求項 6】

前記 (2Z, 8Z) -メトリカリア酸メチルエステルが、請求項 1 の有機溶媒分画物からカラムクロマトグラフィーを使用して分離することを特徴とする、請求項 5 に記載の皮膚美白用組成物。

【請求項 7】

前記カラムクロマトグラフィーが、充填剤にシリカゲルを使用して、ヘキサンとクロロホルムを段階濃度勾配 (100 : 0 % から 0 : 100 % で) 溶媒システムを適用して、濃度勾配が 55 : 45 % で活性化化合物を得ることができることを特徴とする、請求項 6 に記載の皮膚美白用組成物。

【請求項 8】

メラニン生成を阻害することを特徴とする、請求項 1 または請求項 5 に記載の皮膚美白用組成物。

【請求項 9】

請求項 1 の有機溶媒分画物を有効成分として含む皮膚美白用皮膚外用剤。

【請求項 10】

請求項 1 の有機溶媒分画物を有効成分として含む皮膚美白用化粧材料組成物。

【請求項 11】

請求項 1 の有機溶媒分画物を有効成分として含む皮膚美白用健康機能食品。

【請求項 12】

(2Z, 8Z) -メトリカリア酸メチルエステルを有効成分として含む皮膚美白用皮膚外用剤。

【請求項 13】

(2Z, 8Z) -メトリカリア酸メチルエステルを有効成分として含む皮膚美白用化粧材料組成物。

【請求項 14】

(2Z, 8Z) -メトリカリア酸メチルエステルを有効成分として含む皮膚美白用健康機能食品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、エリゲロン・ブレビスカプス (*Erigeron breviscapus*) 抽出物の活性分画物または (2Z, 8Z) -メトリカリア酸メチルエステル (*matricaria acid methyl ester*) を有効成分として含む、皮膚美白

10

20

30

40

50

用組成物に関するものである。

【背景技術】

【0002】

“白い顔一つで欠点三つが隠される”と言う先人の言葉のように、東洋人において白魚のような顔は、美しいとされてずいぶん以前から、きゅうり、米抽出物など天然物が使用されてきて、現在もお肌の改善に対する市場は拡大している。

【0003】

皮膚の色を決める一番重要な色素は、メラニンであり表皮の基底層に存在するメラノサイト (melanocyte) 内のメラノソーム (melanosome) で合成される。まず、チロシン (Tyrosine) は、チロシナーゼ (Tyrosinase) という酵素によって酸化され、ドーパ (DOPA) を経てドーパキノン (DOPAquinone) に転換されて、ドーパキノンは、継続して自動酸化反応と酵素反応によりドーパクロム (DOPAchrome) を経て共重合体であるメラニンが生成される。このように生成されたメラニンは、メラノソームを通じてケラチノサイトに移されてここで約28日間の角質化過程を経ながら皮膚表面に出て角質とともに消失する。

【0004】

メラニンは、日光UVの光エネルギーを吸収して、UVによる損傷から真皮以下の皮膚器官を保護する役目をし、皮膚生体内にできた有害酸素及びフリーラジカルなどを除去して外部有害因子から皮膚を保護する有用な役目をする。また、皮膚細胞内のメラニン量によって人の皮膚の色を決定する。メラニン色素の多い人は、茶色または黒色の皮膚を有する一方、メラニン色素の少ない人は、白い皮膚を有するようになる。しかし、日光、ホルモン変化、炎症または薬剤などによって、メラニンが過渡に合成されたり角質化作用が円滑に成り立たなくて色素が沈着すると、しみ、そばかすのような皮膚の疾病を起こし、また皮膚癌の原因になったりする。したがって、美容欲求の充足のみならず皮膚疾患治療のための美白剤に対する開発が必要である。

【0005】

メラニンの生成を抑制する多様な接近方法があるのに、例えばチロシナーゼ生成抑制、チロシナーゼ活性抑制、既存メラニンの還元、光酸化抑制またはメラニン排泄促進などがある。チロシナーゼ抑制剤としては、コウジ酸 (kojic acid)、アルブチン (arbutin) 及びこれらの誘導体が開発されたが、安定性、副作用、効果の不明または効能など様々な短所が存在する。

【0006】

最近では、従来の美白物質の他に天然物、特に植物の中から美白活性成分を捜すための研究が活発であり、その中で桑白皮 (特許文献1~7)、甘草 (特許文献8~14)、シャクヤク (特許文献15~16)、桂皮 (特許文献17~18)、くらら (特許文献19~20)、葛根 (特許文献21~22)、トウキ (特許文献23~24)、牡丹皮 (特許文献25~27)、半夏 (特許文献28~29)、アロエ (特許文献30~32) など多数の植物抽出物及び生薬材抽出物がチロシナーゼに作用してメラニン生成を抑制するという事実が明らかにされた。しかし、これらも安全性、変色可能性などの面で、化粧品または医薬品に有効濃度以上で使用するには多くの問題点があり、活性成分が明確ではなく、いままで優れた効果を示すことができないでいるのが実情である。

【0007】

以上のことに鑑みて本発明者たちは、エリゲロン・ブレビスカプス抽出物が美白効果があることを確認した特許 (韓国特許登録10-0602684号) を基に、前記エリゲロン・ブレビスカプス抽出物に対する有効成分を研究中に、美白活性成分を分離精製及び構造同定をして効果を確認した結果、前記抽出物のヘキサノ分画物及び前記分画物から分離した (2Z, 8Z) -メトリカリア酸メチルエステルが、メラニン生成を抑制することを解明して本発明を完成した。

【先行技術文献】

【特許文献】

10

20

30

40

50

【0008】

- 【特許文献1】日本公開特許昭55-44375号
 【特許文献2】日本公開特許昭64-26507号
 【特許文献3】日本公開特許昭64-83009号
 【特許文献4】日本公開特許平1-25687号
 【特許文献5】日本公開特許平5-139950号
 【特許文献6】大韓民国公開特許第92-002109号
 【特許文献7】大韓民国公開特許第97-021273号
 【特許文献8】日本公開特許昭60-214721号
 【特許文献9】日本公開特許昭60-214728号
 【特許文献10】日本公開特許昭63-23809号
 【特許文献11】日本公開特許昭64-63506号
 【特許文献12】日本公開特許平1-149706号
 【特許文献13】大韓民国公開特許第92-002109号
 【特許文献14】大韓民国公開特許第97-025601号
 【特許文献15】日本公開特許昭61-246109号
 【特許文献16】大韓民国公開特許第92-002111号
 【特許文献17】日本公開特許昭63-30403号
 【特許文献18】日本公開特許平5-139954号
 【特許文献19】日本公開特許昭64-26507号
 【特許文献20】大韓民国公開特許第92-002110号
 【特許文献21】日本公開特許昭60-214727号
 【特許文献22】日本公開特許昭64-16709号
 【特許文献23】日本公開特許昭56-92211号
 【特許文献24】日本公開特許平4-26610号
 【特許文献25】日本公開特許昭60-214721号
 【特許文献26】日本公開特許昭61-50915号
 【特許文献27】日本公開特許昭61-246109号
 【特許文献28】日本公開特許平2-207028号
 【特許文献29】大韓民国公開特許第96-033442号
 【特許文献30】日本公開特許昭52-44375号
 【特許文献31】日本公開特許平2-207030号
 【特許文献32】日本公開特許平5-139950号

10

20

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の目的は、エリゲロン・ブレビスカプス（*Erigeron breviscapus*）抽出物の活性分画物または前記分画物から分離した（2Z, 8Z）-メトリカリ酸メチルエステル（*matricaria acid methyl ester*）を有効成分として含む皮膚美白用組成物、皮膚外用剤、化粧品材料組成物及び健康機能食品を提供することである。

40

【課題を解決するための手段】

【0010】

前記の目的を達成するため、本発明は、エリゲロン・ブレビスカプス（*Erigeron breviscapus*）抽出物の有機溶媒分画物を有効成分として含む皮膚美白用組成物を提供する。

【0011】

また、本発明は、前記有機溶媒分画物を有効成分として含む皮膚美白用皮膚外用剤を提供する。

【0012】

50

また、本発明は、前記有機溶媒分画物を有効成分として含む皮膚美白用化粧品材料組成物を提供する。

【0013】

また、本発明は、前記有機溶媒分画物を有効成分として含む皮膚美白用健康食品を提供する。

【0014】

また、本発明は、(2Z, 8Z)ーメトリカリア酸メチルエステルを有効成分として含む皮膚美白用組成物を提供する。

【0015】

また、本発明は、前記(2Z, 8Z)ーメトリカリア酸メチルエステルを有効成分として含む皮膚美白用皮膚外用剤を提供する。

10

【0016】

また、本発明は、前記(2Z, 8Z)ーメトリカリア酸メチルエステルを有効成分として含む皮膚美白用化粧品材料組成物を提供する。

【0017】

同時に、本発明は、前記(2Z, 8Z)ーメトリカリア酸メチルエステルを有効成分として含む皮膚美白用健康食品を提供する。

【発明の効果】

【0018】

本発明のエリゲロン・ブレビスカプス抽出物の活性分画物、またはそれから分離した(2Z, 8Z)ーメトリカリア酸メチルエステル化合物は、メラニン生成細胞においてメラニン生成を抑制し、かつ細胞毒性がないので、皮膚美白用組成物、皮膚外用剤、化粧品材料組成物及び健康機能食品として有用に使用することができる。

20

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】図1は、(2Z, 8Z)ーメトリカリア酸メチルエステルの¹H-NMRスペクトルを示す図である。

【図2】図2は、(2Z, 8Z)ーメトリカリア酸メチルエステルの¹³C-NMRスペクトルを示す図である。

【図3】図3は、(2Z, 8Z)ーメトリカリア酸メチルエステルのMSスペクトルを示す図である。

30

【図4】図4は、(2Z, 8Z)ーメトリカリア酸メチルエステルのメラニン生成も及び細胞生存率を示すグラフである。

【図5】図5は、ヘキサン分画物のメラニン生成も及び細胞生存率を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0020】

以下、本発明を詳しく説明する。

【0021】

本発明は、エリゲロン・ブレビスカプス抽出物の有機溶媒分画物を有効成分として含む皮膚美白用組成物を提供する。

40

【0022】

前記有機溶媒分画物は、ヘキサン分画物であることが好ましいが、それに限定されない。

【0023】

また、本発明は、(2Z, 8Z)ーメトリカリア酸メチルエステルを有効成分として含む皮膚美白用組成物を提供する。

【0024】

前記有機溶媒分画物及び(2Z, 8Z)ーメトリカリア酸メチルエステルは、下記の方法によって製造される：

1) エリゲロン・ブレビスカプスを水、アルコールまたはそれらの混合物で抽出する工

50

程、

2) 工程1) の抽出物にさらに有機溶媒を加えて有機溶媒分画物を製造する工程、及び
3) 工程2) の分画物をカラムクロマトグラフィーを使用して活性化化合物を得る工程、
前記製造方法において、工程1) のエリゲロン・ブレビスカプスは、栽培されたものまたは市販されているものなど制限なしに使用することができ、全草を使用することが好ましい。

【0025】

前記抽出溶媒は、水、アルコールまたはそれらの混合物を使用することが好ましい。前記アルコールでは、 $C_1 \sim C_4$ 低級アルコールを使用することが好ましく、低級アルコールでは、メタノールを使用することがさらに好ましいがこれに限定されない。

10

【0026】

前記メタノールは、乾燥したエリゲロン・ブレビスカプスの分量の5～15倍添加して抽出することが好ましく、5倍～7倍添加して抽出することがさらに好ましい。抽出温度は、30～70℃であることが好ましく、40～50℃であることがさらに好ましいがこれに限定されない。また、抽出時間は、5～15時間が好ましく、10時間がさらに好ましいがこれに限定されない。同時に、抽出回収は、1～5回で好ましく、3回繰り返し抽出することがさらに好ましいがこれに限定されない。

【0027】

前記製造方法において、工程2) の有機溶媒は、ヘキサンを使用することが好ましく、前記エリゲロン・ブレビスカプス抽出物の分量の1～3倍添加して抽出することが好ましく、1倍添加して抽出することがさらに好ましいがこれに限定されない。

20

【0028】

本発明者等は、エリゲロン・ブレビスカプスの全草を細かく粉碎した後、約4倍分量のメタノールを入れて40℃水浴槽で10時間温湯した。前記抽出液を室温に冷却させてろ紙でろ過してろ過液を得た。以後、前記ろ過液を減圧濃縮して抽出物を製造した。製造したエリゲロン・ブレビスカプス抽出物に水を加えて溶解させた後、同一容積のヘキサンを加えて分配してヘキサン層を得た。

【0029】

前記製造方法において、工程3) のカラムクロマトグラフィーは、シリカゲル、セファデックス、RP-18、ポリアミド、トヨパール (T o y o p e a r l) 及びXAD樹脂からなる群から選択された充填剤を使用したカラムクロマトグラフィーを行なって活性化化合物を分離することができる。カラムクロマトグラフィーは、必要によって適切な充填剤を選択して何回も実施することができ、溶媒にヘキサン-クロロホルムを使用することができるがこれに限定されない。

30

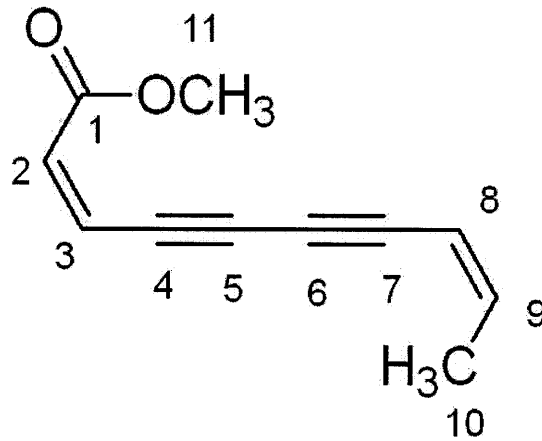
【0030】

本発明者等は、前記ヘキサン分画物をシリカゲルカラムに吸着させてヘキサンとクロロホルムを段階濃度勾配 (100% : 0% から 0% : 100%) に溶媒システムを適用して濃度勾配が55% : 45%で活性化化合物を分離することができた。前記化合物を核磁気共鳴 (n u c l e a r m a g n e t i c r e s o n a n c e、NMR) を使用して構造を分析した結果、下記の化学式1で表わされる (2Z, 8Z) -メトリカリア酸メチルエステルであることを確認した。

40

【0031】

【化 1】



化学式 1

【0032】

本発明のエリゲロン・プレビスカプス抽出物の有機溶媒分画物、及び（2 Z， 8 Z）ーメトリカリア酸メチルエステルは、メラニン生成を阻害することの特徴する。

【0033】

本発明者等は、美白効果測定のためにメラニン細胞（melanocyte）であるメラニン-A（Melan-A）細胞を培養した後、本発明のヘキササン分画物及び（2 Z， 8 Z）ーメトリカリア酸メチルエステルを処理して生成されたメラニン量の変化を吸光度測定を使用して調査した。その結果、ヘキササン分画物は、陰性対照群である無処理群に比べて低い濃度でメラニン生成抑制効果を示し（表 1 及び図 5 参照）、（2 Z， 8 Z）ーメトリカリア酸メチルエステルは、陽性対照群であるメラニン生成抑制物質として知られたフェニルチオウレア（Phenylthiourea、PTU）及び陰性対照群である無処理群に比べて低い濃度でメラニン生成抑制効果を示した（表 1 及び図 4 参照）。したがって、本発明の有機溶媒分画物及び（2 Z， 8 Z）ーメトリカリア酸メチルエステルは、メラニン生成を抑制して美白効果を示すことができることが分かる。

【0034】

本発明者等は、本発明の有機溶媒分画物及び（2 Z， 8 Z）ーメトリカリア酸メチルエステルが、皮膚美白用組成物として使用することができるかどうかを判断するために、細胞毒性実験を実施した。ウェルプレートに細胞を接種した後、ヘキササン分画物及び（2 Z， 8 Z）ーメトリカリア酸メチルエステルを多様な濃度で処理して培養及び染色した後、吸光度測定を使用して調査した。その結果、ヘキササン分画物及び（2 Z， 8 Z）ーメトリカリア酸メチルエステルは、低い濃度では高い生存率を示して毒性がほとんどないことを示した（表 2、図 4 及び図 5 参照）。したがって、本発明の有機溶媒分画物及び（2 Z， 8 Z）ーメトリカリア酸メチルエステルは、低い濃度で毒性がほとんどなく、かつ高いメラニン生成抑制作用を示すことが分かる。

【0035】

本発明の有機溶媒分画物または（2 Z， 8 Z）ーメトリカリア酸メチルエステルを組成物として使用する場合、さらに同一または類似の機能を示す有効成分を 1 種以上含むことができる。

【0036】

前記有機溶媒分画物または（2 Z， 8 Z）ーメトリカリア酸メチルエステルは、臨床投与時に経口または非経口で投与が可能で、一般的な医薬品製剤の形態で使用する事ができる。

【0037】

すなわち、本発明の有機溶媒分画物または（2 Z， 8 Z）ーメトリカリア酸メチルエステルは、臨床投与時、経口または非経口で投与が可能であり、主成分である前記有機溶媒分画物または（2 Z， 8 Z）ーメトリカリア酸メチルエステルの有効量に、1 種または 2 種以上の薬剤学的に許容可能な通常的な担体、または 1 種または 2 種以上の添加剤を選

10

20

30

40

50

択して通常的な薬剤学的剤形の組成物として製造することができる。本発明において、担体及び添加剤は、薬剤学的に許容可能なものはすべて使用が可能であり、具体的には希釈剤としては、乳糖 (lactose monohydrate)、とうもろこし澱粉 (cornstarch)、大豆油 (soybean oil)、未結晶セルロース (microcrystalline cellulose) またはマンニトール (D-mannitol) が好ましく、滑沢剤では、ステアリン酸マグネシウム、タルクが好ましく、結合剤では、ポリビニルピロリドン (PVP) またはヒドロキシプロピルセルロース (HPC) の中から選択することが好ましい。また、崩解剤では、カルボキシメチルセルロースカルシウム (Ca-CMC)、澱粉グリコール酸ナトリウム (sodium starch glycolate)、ポラクリリンカリウム (polacrylin potassium) またはクロスボリドン (cross-linked polyvinyl pyrrolidone) の中から選択することが好ましく、甘味料では、白糖、果糖、ソルビトール (sorbitol) またはアスパルテム (aspartame) の中から選択して、安定剤では、カルボキシメチルセルロースナトリウム (Na-CMC: carboxymethylcellulose sodium)、 β -シクロデキストリン、白蠟 (white bee's wax) またはキサントガム (xanthan gum) の中から選択され、防腐剤では、パラオキシ安息香酸メチル (methyl p-hydroxy benzoate、methlparaben)、パラオキシ安息香酸プロピル (propyl p-hydroxy benzoate、propylparaben)、またはソルビン酸カリウムの中から選択することが好ましい。

10

20

【0038】

本発明の有機溶媒分画物または (2Z, 8Z) -メトリカリア酸メチルエステルは、その剤形において特別に限定されることはなく、飲料、パウダー、カプセル、軟質カプセル、錠剤、ガム、粘着タイプ液剤組成物として使用することができ、ローション、軟膏、ゲル、クリーム、パッチまたは噴霧剤のような経皮投与型剤形で使用することができ、湯剤、丸薬、錠剤、散剤、顆粒剤などの製剤で使用する事ができる。

【0039】

投薬単位は、例えば個別投薬量の 1、2、3 または 4 倍を含むかまたは $1/2$ 、 $1/3$ または $1/4$ 倍を含むことができる。個別投薬量は、有効薬物が 1 回に投与される量を含むことが好ましく、これは通常 1 日投与量の全部、 $1/2$ 、 $1/3$ または $1/4$ 倍に該当する。本発明の組成物の有効用量は、0.00001 ないし 10 重量%であることが好ましいが、0.0001 ないし 1 重量%であることがさらに好ましく、美白効果があって毒性が現われない範囲で、使用用途によって前記範囲以上または以下でも使用することができる。

30

【0040】

また、本発明は、有機溶媒分画物または (2Z, 8Z) -メトリカリア酸メチルエステルを有効成分として含む皮膚美白用皮膚外用剤を提供する。

【0041】

本発明の有機溶媒分画物または (2Z, 8Z) -メトリカリア酸メチルエステルを皮膚外用剤に使用する場合、さらに脂肪物質、有機溶媒、溶解剤、濃縮剤及びゲル化剤、軟化剤、抗酸化剤、懸濁剤、安定化剤、発泡剤 (foaming agent)、芳香剤、界面活性剤、水、イオン型または非イオン型乳化剤、充填剤、金属イオン封鎖剤及びキレート化剤、保存剤、ビタミン、遮断剤、湿潤化剤、必須オイル、染料、顔料、親水性または親油性活性剤、脂質小囊または皮膚用外用剤に通常的に使用される任意の他の成分のような皮膚科学分野で通常的に使用される補助剤を含むことができる。また前記成分は、皮膚科学分野で一般的に使用される量で導入することができる。

40

【0042】

また、本発明は、有機溶媒分画物または (2Z, 8Z) -メトリカリア酸メチルエステルを有効成分として含む皮膚美白用化粧材料組成物を提供する。

【0043】

50

本発明の皮膚美白用化粧材料組成物として、前記有機溶媒分画物または（２Ｚ，８Ｚ）－メトリカリア酸メチルエステルは、総重量に対して０．００５ないし８０重量部含有することが好ましいが、美白効果があって毒性が現われない範囲で使用用途によって前記範囲以上または以下でも使用することができる。

【００４４】

本発明の皮膚美白用化粧材料組成物は、前記有機溶媒分画物または（２Ｚ，８Ｚ）－メトリカリア酸メチルエステルに、さらに同一または類似の機能を有する有効成分を１種以上含むことができる。

【００４５】

本発明の有機溶媒分画物または（２Ｚ，８Ｚ）－メトリカリア酸メチルエステルを有効成分として含む皮膚美白用化粧材料組成物は、一般的な油化剤形及び可溶化剤形の形態で製造することができる。油化剤形の化粧品では、栄養化粧水、クリーム、エッセンスなどがあり、可溶化剤形の化粧品では、柔軟化粧水がある。その他にも、皮膚科学的に許容可能な媒質または基剤を含むことで、皮膚科学分野で通常的に使用される局所適用または全身適用することができる補助剤形態に製造することができる。

【００４６】

相応しい化粧品の剤形としては、例えば、溶液、ゲル、固体または練り無水物、水相に油相を分散させて得たエマルジョン、懸濁液、マイクロエマルジョン、マイクロカプセル、微細顆粒球またはイオン型（リボソーム）、非イオン型の小囊分散剤の形態、クリーム、スキン、ローション、パウダー、軟膏、スプレーまたはコンシールスティック（c o n c e a l s t r i c k）の形態に提供することができる。また、泡沫（f o a m）の形態または圧縮された充填剤をさらに含んだエアゾール組成物の形態でも製造することができる。

【００４７】

また、本発明の皮膚美白用化粧材料組成物は、有機溶媒分画物または（２Ｚ，８Ｚ）－メトリカリア酸メチルエステルに、さらに脂肪物質、有機溶媒、溶解剤、濃縮剤、ゲル化剤、軟化剤、抗酸化剤、懸濁剤、安定化剤、発泡剤（f o a m i n g a g e n t）、芳香剤、界面活性剤、水、イオン型または非イオン型乳化剤、充填剤、金属イオン封鎖剤、キレート化剤、保存剤、ビタミン、遮断剤、湿潤化剤、必須オイル、染料、顔料、親水性または親油性活性剤、脂質小囊または化粧品に通常的に使用される補助剤を含むことができる。また前記成分は、皮膚科学分野で一般的に使用される量で導入することができる。

【００４８】

本発明の皮膚美白用化粧材料組成物において、化粧品製造に許容される担体は剤形によって異なり得る。前記剤形では、溶液、懸濁液、乳濁液、ペースト、ゲル、クリーム、ローション、せっけん、シャンプー、界面活性剤－含有クレンジング、オイル、粉末ファウンデーション、リキッドファウンデーション、クリームファウンデーション及びスプレーなどに剤形化することができる。より詳細には、柔軟化粧水、栄養化粧水、栄養クリーム、マッサージクリーム、エッセンス、アイクリーム、クレンジングクリーム、クレンジングフォーム、クレンジング水、パック、ヘアーエッセンスがある。

【００４９】

前記化粧材料組成物の剤形が、ペースト、クリームまたはゲルの場合、担体成分としては動物性油、植物性油、ワックス、パラフィン、澱粉、トラカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、シリカ、タルクまたは酸化亜鉛などが好ましい。

【００５０】

前記化粧材料組成物の剤形が溶液または乳濁液の場合、担体成分としては、溶媒、溶媒化剤または乳濁化剤が使用できる。その例としては、水、エチルアルコール、イソプロパノール、エチルカーボネイト、エチルアセテート、ベンゼンアルコール、ベンゼンベンゾエート、プロピレングリコール、１，３－ブチルグリコールオイル、グリセロール脂肪酸エステル、ポリエチレングリコールまたはソルビタンの脂肪酸エステルなどが好ましい。

【0051】

前記化粧材料組成物の剤形が懸濁液の場合、担体成分としては、水、エチルアルコールまたはプロピレングリコールのような液状の希釈剤、エトキシ化イソステアリルアルコール、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、アガーまたはトラカントなどが好ましい。

【0052】

前記化粧材料組成物の剤形が界面活性剤含有クレンジングの場合には、担体成分としては脂肪族アルコールスルファート、脂肪族アルコールエーテルスルファート、スルホスクシン酸モノエステル、イセチオネート、イミダゾリニウム誘導体、メチルタウレート、サルコシネート、脂肪酸アミドエーテルスルファート、アルキルアミドベタイン、脂肪族アルコール、脂肪酸グリセリド、脂肪酸ジエタノールアミド、植物性油、ラノリン誘導体またはエトキシ化グリセロール脂肪酸エステルなどが好ましい。

10

【0053】

同時に、本発明は、有機溶媒分画物または（2Z，8Z）－メトリカリア酸メチルエステルを有効成分として含む皮膚美白用健康食品を提供する。

【0054】

本発明の有機溶媒分画物または（2Z，8Z）－メトリカリア酸メチルエステルを食品添加物に使用する場合、前記有機溶媒分画物または（2Z，8Z）－メトリカリア酸メチルエステルをそのまま添加したり他の食品または食品成分とともに使用することができ、通常的な方法によって適切に使用することができる。有効成分の混合量は、その使用目的（予防、健康または治療的処置）によって相応しく決定することができる。一般的に、食品または飲料の製造時に本発明の組成物は、原料に対して15重量部以下、好ましくは10重量部以下の量で添加される。しかし、健康及び衛生を目的にしたりまたは健康調節を目的にする長期間摂取の場合には、前記量は、前記範囲以下であり得、安全性面で何らの問題がないので、有効成分は前記範囲以上の量でも使用することができる。

20

【0055】

前記食品の種類には、特別な制限はない。前記物質を添加することができる食品の例としては、肉類、ソーセージ、パン、チョコレート、キャンデー類、スナック類、お菓子類、ピザ、ラーメン、その他麺類、ガム類、アイスクリーム類を含む酪農製品、各種スープ、飲料、お茶、ドリンク剤、アルコール飲料及びビタミン複合剤などがあり、通常的な意味での健康食品をすべて含む。

30

【0056】

本発明の健康飲料組成物は、通常の飲料のように様々な香味剤または天然炭水化物などを追加成分として含むことができる。上述した天然炭水化物は、ブドウ糖、果糖のようなモノサッカライド、マルトース、スクロースのようなジサッカライド、及びデキストリン、シクロデキストリンのようなポリサッカライド、キリシトール、ソルビトール、エリトリトールなどの糖アルコールである。甘味料としては、タウマチン、ステビア抽出物のような天然甘味料や、サッカリン、アスパルテムのような合成甘味料などを使用することができる。前記天然炭水化物の割合は、本発明の組成物100ml当たり一般的に約0.01～0.04gで、約0.02～0.03gが好ましい。

40

【0057】

前記の他に本発明の有機溶媒分画物または（2Z，8Z）－メトリカリア酸メチルエステルは、多様な栄養剤、ビタミン、電解質、風味剤、着色剤、ペクチン酸及びその塩、アルギン酸及びその塩、有機酸、保護性コロイド増粘剤、pH調節剤、安定化剤、防腐剤、グリセリン、アルコール、炭酸飲料に使用される炭酸化剤などを含むことができる。

【0058】

その他に本発明の有機溶媒分画物または（2Z，8Z）－メトリカリア酸メチルエステルは、天然果物ジュース、果物ジュース飲料及び野菜飲料の製造のための果肉を含むことができる。このような成分は、独立的にまたは混合して使用することができる。このような添加剤の割合は、あまり重要ではないが本発明の組成物100重量部当たり0.01～

50

0. 1重量部の範囲で選択することが一般的である。

【実施例】

【0059】

以下、本発明を実施例、実験例及び製剤例によって詳しく説明する。

【0060】

ただし、下記実施例、実験例及び製剤例は、本発明を具体的に例示するだけのものであり、本発明の内容が実施例、実験例及び製剤例によって限定されるものではない。

【0061】

<実施例1>ヘキサン分画物及び(2Z, 8Z)-メトリカリア酸メチルエステルの製造
中国の高山地方で採取したエリゲロン・ブレビスカプス(Erigeron breviscapus)全草70gを細かく粉碎した後、メタノール400mlを入れて40℃水浴槽で10時間温湯した。前記得られた抽出液を室温に冷却してろ紙でろ過してろ過液を取得した。以後、ろ過液を減圧及び濃縮して抽出物14gを製造した。このように得たエリゲロン・ブレビスカプス抽出物に、水400mlを加えて溶解させた後、同一体積のヘキサンを加えて分配してヘキサン層を得た。蒸発させて得た1gのヘキサン分画物をシリカゲル充填カラムを使用してクロマトグラフィーを実施した。溶媒は、ヘキサンとクロロホルムの混合液を使用し、段階濃度勾配(100:0%から0:100%で)溶媒システムを適用してヘキサン:クロロホルム濃度勾配が55:45%で、(2Z, 8Z)-メトリカリア酸メチルエステル117.5mgを取得した。

【0062】

<実施例2>構造分析

前記<実施例1>で得た(2Z, 8Z)-メトリカリア酸メチルエステルの構造を解明するために、機器分析を実施した。¹H及び¹³C-NMRは、VARIAN UNITY INOVA 400(ベリアンテクノロジー)を使用し、サンプルは、ジメチルー-d₆スルホキシド99.9atom%Dに溶解した。GC-MSは、Varian 1200L Single Quadrupole GC/MS System with 3800GC(ベリアンテクノロジー)を使用した。その結果を、下記に示す(図1、図2及び図3)。

【0063】

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 6.56(1H, d, J = 11.6, H-3), 6.40(1H, d, J = 11.6, H-2), 6.36(1H, dq, J = 10.8, 6.8, H-9), 5.78(1H, dq, J = 10.8, 1.2, H-8), 3.68(3H, s, H-11), 1.88(3H, dd, J = 6.8, 1.2, H-10);

¹³C NMR(DMSO-d₆, 100MHz): δ 163.9(C-1), 145.1(C-9), 131.6(C-3), 122.1(C-2), 108.4(C-8), 84.2(C-5), 83.4(C-7), 78.7(C-6), 77.3(C-4), 51.5(C-11), 16.6(C-10);

HMBC correlations(H→C#) H-2→C-1; H-3→C-4, C-5; H-10→C-7, C-8, C-9; H-11→C-1; 及び

EIMS: m/z 174(M⁺; rel int 40), 159(M-CH₃, 35), 143(M-OCH₃, 20), 115(M-CH₃CO₂, 35), 103(100).

【0064】

<実験例1>美白効果測定

<1-1>メラニン-A(Melan-A)メラノサイト細胞培養

メラニン-A細胞は、太平洋化粧品会社から分譲を受けて使用した。メラニン-Aメラノサイト細胞は、メラニンを生産する細胞株で、一般的に美白物質効能の検証に使用される。前記細胞を培養するための培地は、10%FBS、1%ペニシリン/ストレプトマイシン、200nM TPAを含むRPMI 1640培地を製造、滅菌して無菌状態にした。細胞培養は、37℃、10%CO₂のインキュベーターで培養した。メラニン-A(Melan-A)細胞を培養して、100mmペトリ皿が90%程度満ちた時に継代した。

【0065】

<1-2>吸光度測定によるメラニン阻害測定

美白効果測定のために、メラニン-A細胞にヘキサン分画物、(2Z, 8Z)-メトリカ

リア酸メチルエステル及びフェニルチオウレア（Phenylthiourea）をそれぞれ処理して、生成されたメラニン量の変化を測定した。6－ウェルプレートに細胞を接種（seeding）し、 $6\mu\text{g}/\text{ml}$ のヘキサン分画物、 $4.5\mu\text{M}$ 及び $9\mu\text{M}$ の（2Z, 8Z）－メトリカリ酸メチルエステル、及び $50\mu\text{M}$ のフェニルチオウレア（Phenylthiourea）を処理して三日間培養した後、トリプシン－EDTAを使用して細胞を回収した。回収した細胞に、10% DMSO（ジメチルスルホキシド）を含む1N NaOHを加えて、 80°C で1時間反応させてメラニンが十分に溶け出すようにした後、ELISAリーダー器（モデル：VERSAmax、会社：Molecular device、米国）を使用して、波長405nmで吸光度を測定した。メラニン生成度は、下記の＜数式1＞を使用して計算した（表1、図4及び図5）。

10

【0066】

【数1】

メラニン生成度（%）＝処理区吸光度／無処理区吸光度×100・・・数式1

【0067】

【表1】

試料名	メラニン生成度（%）
無処理区	100
フェニルチオウレア（ $50\mu\text{M}$ ）	36.19
ヘキサン分画物（ $6\mu\text{g}/\text{ml}$ ）	61.5
（2Z, 8Z）－メトリカリ酸メチルエステル（ $4.5\mu\text{M}$ ）	36.37
（2Z, 8Z）－メトリカリ酸メチルエステル（ $9\mu\text{M}$ ）	26.92

20

【0068】

その結果、表1に示したように、メラニン生成抑制物質として知られたフェニルチオウレアの場合、無処理区と比較した時、 $50\mu\text{M}$ の濃度でメラニンの生成度は36.19%であり、ヘキサン分画物は $6\mu\text{g}/\text{ml}$ で61.50%、（2Z, 8Z）－メトリカリ酸メチルエステルは $4.5\mu\text{M}$ で36.37%及び $9\mu\text{M}$ で26.92%を示したので、ずっと低い濃度でメラニン生成抑制効果を示し、濃度依存的にメラニン生成抑制効果が増加することを確認した。

30

【0069】

＜実験例2＞毒性試験

ヘキサン分画物及び（2Z, 8Z）－メトリカリ酸メチルエステルを美白化粧品材料組成物として使用することができるのかどうかを判断するために、細胞毒性実験を実施した。96ウェルプレートにメラニン－A（Melan-A）細胞を接種して、ヘキサン分画物を $6\mu\text{g}/\text{ml}$ 、（2Z, 8Z）－メトリカリ酸メチルエステルをそれぞれ $4.5\mu\text{M}$ 及び $9\mu\text{M}$ を処理して、3日間 37°C 、10% CO_2 のインキュベーターで培養した。培養後培地を除去して、MTT（3-（4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2, 5-ジフェニルテトラゾリウム、ブロマイド）溶液100 μl を添加して、 37°C で4時間

40

【0070】

【数2】

細胞生存率（%）＝（処理区吸光度／無処理区吸光度）×100・・・数式2

【0071】

【表 2】

試料名	細胞生存度 (%)
無処理区	100
フェニルチオウレア (50 μ M)	100.19
ヘキサン分画物 (6 μ g/ml)	100.6
(2Z, 8Z) - メトリカリア酸メチルエステル (4.5 μ M)	106.66
(2Z, 8Z) - メトリカリア酸メチルエステル (9 μ M)	99.44

【0072】

10

その結果、表 2 に示したように、無処理区と比較した時、ヘキサン分画物を 6 μ g/ml 処理した場合、100.6%の生存率を示し、(2Z, 8Z) - メトリカリア酸メチルエステルを処理した場合、4.5 μ M で 106.66% 及び 9 μ M で 99.44% の生存率を示したので、毒性がなく、高いメラニン生成抑制作用を示すことが分かった。

【0073】

下記に本発明の分画物または化合物のための製剤例を例示する。

【0074】

<製剤例 1> 散剤の製造

化学式 1 の化合物	20 mg
乳糖	100 mg
タルク	10 mg

20

前記の成分を混合して機密包に充填して散剤を製造する。

【0075】

<製剤例 2> 錠剤の製造

化学式 1 の化合物	10 mg
とうもろこし澱粉	100 mg
乳糖	100 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg

前記の成分を混合した後、通常の錠剤の製造方法にしたがって打錠して精製を製造する。

30

【0076】

<製剤例 3> カプセル剤の製造

化学式 1 の化合物	10 mg
結晶性セルロース	3 mg
ラクトース	14.8 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.2 mg

通常のカプセル剤の製造方法によって、前記の成分を混合してゼラチンカプセルに充填してカプセル剤を製造する。

【0077】

<製剤例 4> 注射剤の製造

40

化学式 1 の化合物	10 mg
マンニトール	180 mg
注射用滅菌蒸留水	2974 mg
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	26 mg

通常注射剤の製造方法によって、1 アンプル当たり (2 ml) 前記の成分含量で製造する。

【0078】

<製剤例 5> 液剤の製造

化学式 1 の化合物	20 mg
異性化糖	10 g

50

マンニトール	5 g
精製水	適量

通常の液剤の製造方法によって、精製水にそれぞれの成分を加えて溶解させてレモン香を適量加えた後、前記の成分を混合した後、精製水を加えて全体 1 0 0 m l に調節した後、茶色ビンに充填して滅菌して液剤を製造する。

【0079】

<製剤例 6> 健康食品の製造

化学式 1 の化合物	1 0 0 0 m g	
ビタミン混合物	適量	
ビタミン A アセテート	7 0 μ g	10
ビタミン E	1 . 0 m g	
ビタミン B 1	0 . 1 3 m g	
ビタミン B 2	0 . 1 5 m g	
ビタミン B 6	0 . 5 m g	
ビタミン B 1 2	0 . 2 μ g	
ビタミン C	1 0 m g	
ビオチン	1 0 μ g	
ニコチン酸アミド	1 . 7 m g	
葉酸	5 0 μ g	
パントテン酸カルシウム	0 . 5 m g	20
無機質混合物	適量	
硫酸第 1 鉄	1 . 7 5 m g	
酸化亜鉛	0 . 8 2 m g	
炭酸マグネシウム	2 5 . 3 m g	
第 1 リン酸カリウム	1 5 m g	
第 2 リン酸カルシウム	5 5 m g	
クエン酸カリウム	9 0 m g	
炭酸カルシウム	1 0 0 m g	
塩化マグネシウム	2 4 . 8 m g	

前記のビタミン及びミネラル混合物の組成比は、比較的健康食品に相応しい成分を好ましい実施例で混合組成したが、その配合比を任意に変形実施しても構わない。通常健康食品製造方法によって前記の成分を混合した後、顆粒を製造して、通常の方法によって健康食品組成物製造に使用することができる。

【0080】

<製剤例 7> 健康飲料の製造

化学式 1 の化合物	1 0 0 0 m g	
クエン酸	1 0 0 0 m g	
オリゴ糖	1 0 0 g	
梅濃縮液	2 g	
タウリン	1 g	40
精製水	全体 9 0 0 m l	

通常健康飲料製造方法によって前記の成分を混合した後、約 1 時間 8 5 °C で攪拌加熱した後、できた溶液をろ過して滅菌した 2 l 容器に取得して密封滅菌した後、冷蔵保管した後、本発明の健康飲料組成物製造に使用する。

【0081】

前記組成比は、比較的健康飲料に相応しい成分を好ましい実施例で混合組成したが、需要階層、需要国家、使用用途など、地域的、民族的嗜好によってその配合比を任意に変形実施することができる。

【0082】

<製剤例 8> 美白化粧品材料の製造

< 8 - 1 > 柔軟化粧水の製造

化学式 1 の化合物を有効成分として含む柔軟化粧水は、下記の表 3 のように製造した。

【 0 0 8 3 】

【表 3】

原料	含量（重量部）
（ 2 Z , 8 Z ） - メトリカリア酸メチルエステル	0 . 0 0 0 5
1 , 3 - ブチレングリコール	1 . 0 0
ジナトリウム E D T A	0 . 0 5
アラントイン	0 . 1 0
グリチルリチン酸ジカリウム	0 . 0 5
クエン酸	0 . 0 1
クエン酸ナトリウム	0 . 0 2
グリセレス - 2 6	1 . 0 0
アルブチン	2 . 0 0
ハイドロジェネイティドキャスターオイル	1 . 0 0
エチルアルコール	3 0 . 0 0
保存剤	微量
着色剤	微量
着香剤	微量
精製水	残高

10

20

【 0 0 8 4 】

< 8 - 2 > 栄養クリーム of 製造

化学式 1 の化合物を有効成分として含む栄養クリームは、下記表 4 の組成のように製造した。

【 0 0 8 5 】

【表 4】

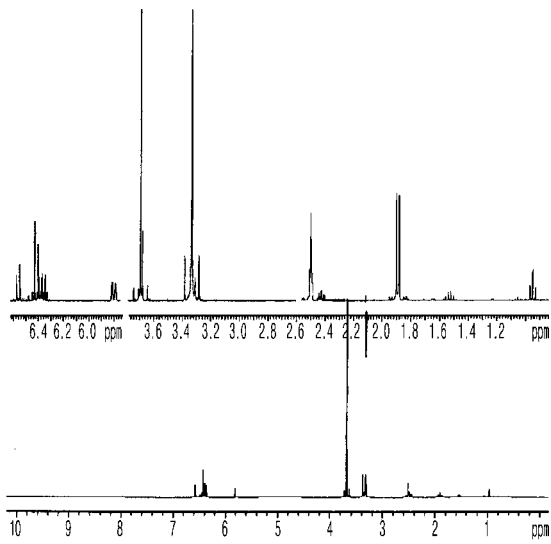
原料	含量（重量部）
（2 Z，8 Z）－メトリカリア酸メチルエステル	0．0005
1，3－ブチレングリコール	7．0
グリセリン	1．0
D－パンテノール	0．1
植物抽出物	3．2
マグネシウムアルミニウムシリケート	0．3
P E G－40 ステアラート	1．2
ステアリン酸	2．0
ポリソルベート 60	1．5
親油形グリセリルステアラート	2．0
ソルピタンセスキオエート	1．5
セテアリルアルコール	3．0
ミネラルオイル	4．0
スクワラン	3．8
カプリル酸／カプリン酸トリグリセライド	2．8
植物性オイル	1．8
ジメチコン	0．4
グリチルリチン酸ジカルシウム	微量
アルラントイン	微量
ヒアルロン酸ナトリウム	微量
トコフェリルアセテート	適量
トリエタノールアミン	適量
保存剤	適量
着香剤	適量
精製水	残高

10

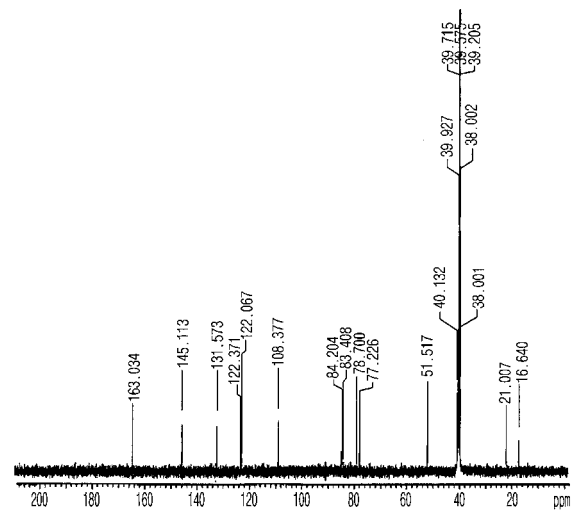
20

30

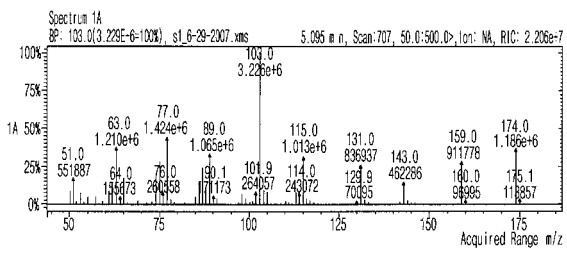
【図 1】



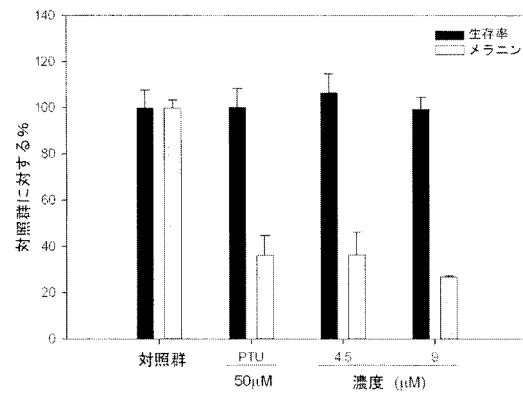
【図 2】



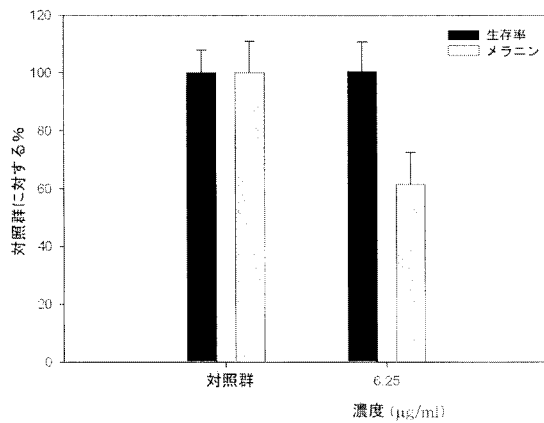
【図 3】



【図 4】



【図 5】



【手続補正書】

【提出日】平成24年12月28日(2012.12.28)

【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】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

単離又は精製された(2Z, 8Z)－メトリカリア酸メチルエステル((2Z, 8Z)－matricaria acid methyl ester)を有効成分として含む皮膚美白用皮膚外用剤。

【請求項2】

単離又は精製された(2Z, 8Z)－メトリカリア酸メチルエステル((2Z, 8Z)－matricaria acid methyl ester)を有効成分として含む皮膚美白用化粧材料組成物。

フロントページの続き

(72)発明者 リー ナム ホー

大韓民国 690-122 ジェジュードウ ジェジューシ アラ 2ードン 1148 プロビ
ル アpartment ナンバー104-202

(72)発明者 ルオ リエンファ

大韓民国 402-020 インチョン ナムーク ヨンヒョンードン 253 インハ ユニバ
ーシティ

Fターム(参考) 4B018 MD07 MF01

4C083 AA111 AA112 AA122 AA162 AB382 AC022 AC072 AC102 AC122 AC182

AC242 AC302 AC341 AC342 AC402 AC422 AC442 AC532 AC542 AC642

AC682 AD152 AD332 AD392 AD532 AD662 CC02 CC04 CC05 EE16