

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4939766号
(P4939766)

(45) 発行日 平成24年5月30日 (2012.5.30)

(24) 登録日 平成24年3月2日 (2012.3.2)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 36/28 (2006.01)

A 6 1 K 35/78

T

A 6 1 K 36/18 (2006.01)

A 6 1 K 35/78

C

A 6 1 K 36/73 (2006.01)

A 6 1 K 35/78

H

A 6 1 K 36/53 (2006.01)

A 6 1 K 35/78

Q

A 6 1 K 36/81 (2006.01)

A 6 1 K 35/78

R

請求項の数 9 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2005-115792 (P2005-115792)
(22) 出願日 平成17年4月13日 (2005.4.13)
(65) 公開番号 特開2006-290829 (P2006-290829A)
(43) 公開日 平成18年10月26日 (2006.10.26)
審査請求日 平成19年9月14日 (2007.9.14)

(73) 特許権者 000001959
株式会社 資生堂
東京都中央区銀座7丁目5番5号
(74) 代理人 100099759
弁理士 青木 篤
(74) 代理人 100077517
弁理士 石田 敬
(74) 代理人 100087871
弁理士 福本 積
(74) 代理人 100087413
弁理士 古賀 哲次
(74) 代理人 100117019
弁理士 渡辺 陽一
(74) 代理人 100082898
弁理士 西山 雅也

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 基底膜安定化剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

トウキンセンカ、ヘーゼルナッツ、ヤグルマギク、オオムギ、オドリコソウ、キョウニン、ゲンノショウコ、サボンソウ、ショウブ、スイカズラ、セイヨウノコギリソウ、トウニン、トマト、ニンニク、ムクロジ、レタス、酵母、の抽出物、及び/又は加水分解コンキオリンのうちのいずれか1つ以上を有効成分として含んで成る基底膜安定化剤。

【請求項 2】

更に1又は複数のセリンプロテアーゼ阻害剤を含んで成る、請求項1に記載の基底膜安定化剤。

【請求項 3】

細胞外マトリックス産生促進剤であって、トウキンセンカ、ヘーゼルナッツ、ヤグルマギク、オオムギ、オドリコソウ、キョウニン、ゲンノショウコ、サボンソウ、ショウブ、スイカズラ、セイヨウノコギリソウ、トウニン、トマト、ニンニク、ムクロジ、レタス、酵母、の抽出物、及び/又は加水分解コンキオリンのうちのいずれか1つ以上を有効成分として含んで成り、産生促進される細胞外マトリックスの構成成分がラミニン5、ⅠⅤ型コラーゲン及びⅤⅠⅠ型コラーゲンから成る群から選択される一種又は二種以上である、細胞外マトリックス産生促進剤。

【請求項 4】

ラミニン5、ⅠⅤ型コラーゲン及びⅤⅠⅠ型コラーゲンの全てを産生促進させることを特徴とする、請求項3に記載の細胞外マトリックス産生促進剤。

10

20

【請求項 5】

更に 1 又は複数のセリンプロテアーゼ阻害剤を含んで成る、請求項 3 又は 4 に記載の細胞外マトリックス産生促進剤。

【請求項 6】

前記セリンプロテアーゼ阻害剤がカリン、ジュウヤク及びノ又はノバラの抽出物である、請求項 3 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の細胞外マトリックス産生促進剤。

【請求項 7】

細胞外マトリックス産生促進剤の製造方法であって、トウキンセンカ、ヘーゼルナッツ、ヤグルマギク、オオムギ、オドリコソウ、キョウニン、ゲンノショウコ、サボンソウ、ショウブ、スイカズラ、セイヨウノコギリソウ、トウニン、トマト、ニンニク、ムクロジ、レタス、酵母、の抽出物、及びノ又は加水分解コンキオリンのうちのいずれか 1 つ以上を水相又は油相に添加する工程を含んで成り、当該細胞外マトリックス産生促進剤により産生促進される細胞外マトリックスの構成成分がラミニン 5、I V 型コラーゲン及び V I 型コラーゲンから成る群から選択される一種又は二種以上である、細胞外マトリックス産生促進剤の製造方法。

10

【請求項 8】

トウキンセンカ、ヘーゼルナッツ、ヤグルマギク、オオムギ、オドリコソウ、キョウニン、ゲンノショウコ、サボンソウ、ショウブ、スイカズラ、セイヨウノコギリソウ、トウニン、トマト、ニンニク、ムクロジ、レタス、酵母、の抽出物、及びノ又は加水分解コンキオリンのうちのいずれか 1 つ以上を人工皮膚形成培地中に添加する工程を含んで成る、人工皮膚の製造方法。

20

【請求項 9】

更に 1 又は複数のセリンプロテアーゼ阻害剤を添加する工程を含んで成る、請求項 8 に記載の人工皮膚の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な基底膜安定化剤に関する。更に具体的には、本発明は、様々な生物由来の抽出物及びその加水分解物を有効成分とする基底膜安定化剤に関する。また、本発明は、上記生物由来抽出物等を有効成分とする細胞外マトリックス産生促進剤、それらの製造方法及び上記抽出物等を用いた人工皮膚の製造方法に関する。

30

【背景技術】

【0002】

人類を始めとする様々な動物の身体全体を覆う皮膚は、日光、乾燥、酸化、環境によるストレス、精神的ストレスなどの外的因子及び加齢によるシワの形成、硬化、しみ、くすみ、弾力性の低下等の変化に曝されている。ここで、皮膚は大きく分けて、表皮と真皮の二つの層から構成されている。表皮と真皮の間には基底膜と呼ばれる薄くて繊細な膜が存在する。表皮の代謝は、この基底膜を通して真皮の細胞が産生する因子や血液供給に依存している。皮膚における表皮の増殖と分化は、基底膜と真皮によって調節されている。従って、基底膜を介しての表皮・真皮間のコミュニケーションは、皮膚表皮の機能調節にと

40

【0003】

皮膚基底膜にはアンカリング複合体と呼ばれる特殊な構造があり、表皮と真皮という 2 つの組織の接着やコミュニケーションを安定させる役割を果たしている。アンカリング複合体のタンパク質は、ケラチノサイトの細胞骨格であるケラチンと真皮乳頭層の結合組織タンパク質の双方にリンクしている。アンカリング複合体の重要な構成要素の一つがラミニン 5 である (Rousselle et al., J Cell Biol. 1991 Aug;114(3):567-76)。これまでの研究から、ラミニン 5 の 3 本鎖をコードする遺伝子の遺伝学的変異は、Herlitz 接合部型表皮水疱症という重度の水疱を形成する先天性の遺伝疾患の原因であることが解明された (Aberdam et al., Nat Genet. 1994 Mar;6(3):299-304)。このことは、ラミニン 5 が

50

表皮の接着に不可欠な物質であることを示している。また、ラミニン 5 はアンカリング・フィラメントを形成し、さらに、ラミニン 5 の受容体として知られているインテグリン $\alpha 6\beta 4$ (ヘミデスモソームに存在する細胞膜貫通型のインテグリン) と結合することが解明されている (Niessen et al., Exp Cell Res. 1994 Apr;211(2):360-7)。

【 0 0 0 4 】

ラミニン 5 は、真皮乳頭層に接続しているアンカリング線維を形成する V I I 型コラーゲンと直接結合するだけでなく、そして更に他のラミニン 6 や 7 と複合体を形成し、この複合体がナイドジェンを介して基底膜の骨格である I V 型コラーゲンと結合することが報告されている。

【 0 0 0 5 】

上記複合体を構成する I V 型コラーゲンの発現レベルは、加齢と共に低下することが観察されており (Vazquez F et al., Maturitas 1996, 25: 209-215)、ラミニン 5 が結合する V I I 型コラーゲンに関しても、高齢者由来の皮膚線維芽細胞では若い人由来の皮膚線維芽細胞に比べて、蛋白質レベルおよび m R N A レベルで産生能が低下するとの報告 (Chen et al., J. Invest. Dermatol., 102: 205-209, 1994) がある。また、V I I 型コラーゲンにより構成されるアンカリング線維は、正常皮膚において生理的老化および光老化に伴い減少するとの報告 (辻卓夫、日皮会誌 105: 963 - 975, 1995, Tidman et al., J. Invest Dermatol., 83: 448-453, 1984) もある。これらの個々の構成成分の特徴に加え、基底膜自体も皮膚老化に伴い多重化、断裂などの構造以上を示すことが知られており (Lavker et al., J. Invest. Dermatol. 1979 73: 59-66)、この構造変化の結果、シワ、たるみなどの老徴の発現、老化に伴う皮膚機能低下が生じるものと思われる。従って、基底膜骨格を構成するラミニン 5、I V 型及び V I I 型コラーゲンの産生を促進することは、基底膜の構造を良好な状態に保ち、シワ等の皮膚老化を防ぐ上で極めて重要であると考えられる。事実、皮膚基底膜構造を詳細に観察した場合、20 代後半から 30 代前半にかけて基底膜ダメージが高頻度に観察されることより、基底膜の構造変化が皮膚老化の誘導において重要な役割を示すことが報告されている (IFSCC Magazine, 2000 4(4): 15-23)。

【 0 0 0 6 】

これまでに、皮膚の恒常性維持の観点から、基底膜の主要成分であるラミニン 5 の産生能を増強することを目的とした大豆由来の調製物やリゾフォスファチジルコリン、リゾフォスファチジン酸並びにボコニア (Bacconia) 属、プソフォカルプス (Psophocarpus) 属、カシア (Cassia) 属及びエリスレア (Erythraea) 属に属する植物の抽出物等が提案されている (特開平 11 - 343226 号、特開 2000 - 226308 号、及び特開 2003 - 313135 号公報)。同様に、I V 型、V I I 型コラーゲンの産生促進剤については、ブナの芽、カッコン、西洋キツタ、ブナ科ブナ属植物の抽出物等、様々な植物由来の抽出物が知られている (特開 2004 - 18471 号、特開 2004 - 75661 号等)。しかしながら、基底膜の重要な構成成分であるラミニン 5、I V 型、V I I 型コラーゲンの産生を全て促進させる物質は、カッコン抽出物以外知られていない (特開 2003 - 137767 号及び特開 2004 - 18471 号)。

【 0 0 0 7 】

【特許文献 1】特開 2003 - 267822 公報

【特許文献 2】特開 2002 - 12548 公報

【特許文献 3】特開 2001 - 10945 公報

【特許文献 4】特開平 10 - 330222 公報

【特許文献 5】特表平 9 - 512284 公報

【特許文献 6】特開平 10 - 330221 公報

【特許文献 7】特開 2003 - 34631 公報

【特許文献 8】特開平 6 - 24937 公報

【特許文献 9】特開 2000 - 159627 公報

【特許文献 10】特開 2001 - 114634 公報

10

20

30

40

50

【特許文献 11】特開 2000 - 247897 公報
【特許文献 12】特開平 10 - 330222 公報
【特許文献 13】特開 2001 - 114634 公報
【特許文献 14】特開 2001 - 114637 公報
【特許文献 15】特開平 10 - 36279 公報
【特許文献 16】特開平 9 - 291023 公報
【特許文献 17】特開 2001 - 181169 公報
【特許文献 18】特開 2003 - 212770 公報
【特許文献 19】特開 2003 - 277227 公報
【特許文献 20】特開平 7 - 277939 公報

10

【特許文献 21】特開平 6 - 211625 公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は新規な基底膜安定化剤の提供に関する。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本願発明者は、基底膜安定化作用を得る目的で種々の生物抽出物等について鋭意検討した結果、下記の生物抽出物等が、基底膜の重要な構成要素であるラミニン 5、I V 型コラーゲン、V I I 型コラーゲンの産生を著しく促進させることを明らかにした。尚、当該生物抽出物等の抽出において使用される溶媒は、例示目的で列記されているものであって、限定することを意図していない。

20

【0010】

トウキンセンカ（学名 *Calendula officinalis* Linne）：キク科の一種であるトウキンセンカの抽出物は、その頭花から水、エタノール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール又はこれらの混液にて抽出して得られる。当該抽出物は、抗酸化作用（特開 2003 - 267822）、光毒性抑制効果（大気汚染物質への UVA 照射により生成した産物による老化、特開 2002 - 12548）を有することが知られているが、コラーゲン産生促進作用、基底膜に対する作用は知られていない。

【0011】

30

ヘーゼルナッツ（ヤマモガシ科 *Guevina avellana* Mol）：ヤマモガシ科の一種であるヘーゼルナッツの抽出物は、その種子から得られる脂肪油である。当該抽出物は、保湿、肌荒れ作用（特開 2001 - 10945）を有することが知られているが、コラーゲン産生促進作用、基底膜に対する作用は知られていない。

【0012】

ヤグルマギク（学名 *Centaurea cyanus* Linne）：キク科の一種であるヤグルマギクの抽出物は、その頭花から水、エタノール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール又はこれらの混液にて抽出することにより得られる。当該抽出物は、真皮コラーゲン線維束正常化剤としての利用は知られているが（特開平 10 - 330222）、基底膜に対する作用は知られていない。

40

【0013】

オオムギ（学名 *Hordeum vulgare* Linne）：イネ科の一種であるオオムギの抽出物は、その種子から水、プロピレングリコール又はこれらの混液で抽出することにより得られる。当該抽出物は抗シワ作用等を有することが知られているが（特表平 9 - 512284）、基底膜安定化作用については知られていない。

【0014】

オドリコソウ（学名 *Lamium album* Linne）：シソ科の一種であるオドリコソウの抽出物は、その花、茎、葉から水、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール又はこれらの混液により抽出して得られる。当該抽出物は、真皮コラーゲン線維束正常化作用等を有することが知られているが（特開平 10 - 330221）、基底膜安定化作用については

50

知られていない。

【 0 0 1 5 】

キョウニン：キョウニンは、バラ科の一種であるホンアズ（学名*Prunus armeniaca* Linne）、アズ（学名*Prunus armeniaca* Linne var. *ansu* Maximowicz）又はその他近縁植物）の種子であり、その抽出物は、当該種子を30%エタノール溶液にて抽出して得られる。当該抽出物は、線維芽細胞増殖促進剤等を有することが知られているが（特開2003-34631）、基底膜安定化作用については知られていない。

【 0 0 1 6 】

ゲンノショウコ（学名*Geranium thunbergii* Siebold et Zuccarini）：フクロソウ科の一種であるゲンノショウコの抽出物は、その地上部からエタノール溶液又は1,3-ブチレングリコール溶液で抽出して得られる。当該抽出物は、ムコ多糖類断片化抑制、抗酸化作用（特開平6-24937）、エラスターゼ活性阻害作用（特開2000-159627）等を有することが知られているが、基底膜安定化作用については知られていない。

10

【 0 0 1 7 】

サボンソウ（学名*Saponaria officinalis* Linne）：ナデシコ科の一種であるサボンソウの抽出物は、その葉からプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール又はこれらの水溶液にて抽出して得られる。当該抽出物はカタラーゼ保護作用等を有することが知られているが（特開2001-114634）、基底膜安定化作用については知られていない。

【 0 0 1 8 】

ショウブ（学名*Acorus calamus* Linne Besser）：サトイモ科の一種であるショウブは、その根茎からエタノール溶液にて抽出して得られる。当該抽出物は活性酸素消去作用等を有することが知られているが（特開2000-247897）、基底膜安定化作用については知られていない。

20

【 0 0 1 9 】

スイカズラ（学名*Lonicera japonica* Thunberg）：スイカズラ科の一種であるスイカズラの抽出物は、その花、葉又は茎から水、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール又はこれらの混液で抽出して得られる。尚、その他同属植物からも同様にして得ることができる。当該抽出物は真皮コラーゲン線維束正常化作用等を有することが知られているが（特開平10-330222）、基底膜安定化作用については知られていない。

【 0 0 2 0 】

セイヨウノコギリソウ（学名*Achillea millefolium* Linne）：キク科の一種であるセイヨウノコギリソウの抽出物は、その頭花又は全草から水、エタノール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール又はこれらの混液若しくは1%尿素含有エタノール溶液、1%尿素含有1,3-ブチレングリコール溶液にて抽出して得られる。当該抽出物は、カタラーゼ保護作用（特開2001-114634）、ヒアルロン酸産生促進作用（特開2001-114637）等を有することが知られているが、基底膜安定化作用については知られていない。

30

【 0 0 2 1 】

トウニン：トウニンは、バラ科の一種であるモモ（学名*Prunus persica* Batsch又は*Prunus persica* Batsch var. *daurica* Maximowicz）の種子であり、その抽出物は、当該種子を水、エタノール、1,3-ブチレングリコール又はこれらの混液にて抽出して得られる。当該抽出物は線維芽細胞増殖促進作用等を有することが知られているが（特開平10-36279）、基底膜安定化作用については知られていない。

40

【 0 0 2 2 】

トマト（学名*Lycopersicon esculentum* Miller (*Solanum lycopersicum* Linne)）：ナス科の一種であるトマトの抽出物は、その果実（生）から水、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール又はこれらの混液にて抽出して得られる。当該抽出物はカタラーゼ作用等を有することが知られているが（特開平9-291023）、基底膜安定化作用については知られていない。

【 0 0 2 3 】

50

ニンニク（学名Allium scorodoplasum L. 又は Allium sativum L.）：ユリ科の一種であるニンニクの抽出物は、その鱗茎から精製水、無水エタノール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール又はこれらの混液にて抽出して得られる。真皮引き締め作用等が知られているが（特開2001-181169）、基底膜安定化作用については知られていない。

【0024】

ムクロジ（学名Sapindus mukurossi Gaertner）：ムクロジ科の一種であるムクロジの抽出物は、その果皮から水、エタノール又はこれらの混液で抽出して得られる。当該抽出物は、メイラード反応阻害作用等が知られているが（特開2003-212770）、基底膜安定化作用については知られていない。

10

【0025】

レタス（学名Lactuca sativa Linne）：キク科の一種であるレタスの抽出物は、その葉（生）から水、1,3-ブチレングリコール又はこれらの混液にて抽出して得られる。当該抽出物は真皮引き締め作用等を有することが知られているが（特開2003-277227）、基底膜安定化作用については知られていない。

【0026】

酵母：サッカロマイセス(Saccharomyces)属の酵母の抽出物は、自己消化又は酸加水分解によって得られた液をろ過した後、またはろ過せずに、濃縮又は乾燥したものである。当該抽出物は細胞賦活剤として利用されているが（特開平7-277939）、基底膜安定化作用については知られていない。

20

【0027】

加水分解コンキオリン：真珠母貝であるアコヤガイ（学名Pinctada fucata）の真珠層に含まれる硬タンパク質コンキオリンを加水分解した水溶液。コンキオリン加水分解物は、ヒスタミン抑制作用等を有することが知られているが（特開平6-211625）、基底膜安定化作用については知られていない。

【0028】

従って、本発明は、上記抽出物等のうちのいずれか1つ以上を有効成分として含んで成る基底膜安定化剤、細胞外マトリックス産生促進剤、それらの製法及び上記抽出物等を使用する人工皮膚の製造方法、を提供する。

【0029】

30

尚、トウキンセンカ、ヘーゼルナッツ、ヤグルマギク、シソ、オオムギ、オドリコソウ、加水分解コンキオリン、キョウニン、ゲンノショウコ、サボンソウ、ショウブ、スイカズラ、トマト、ムクロジ、レタスについては、抗炎症作用、創傷治癒促進作用についても知られていない。

【発明の効果】

【0030】

本発明に係る基底膜安定化剤は、上記抽出物等を含むことにより、基底膜の重要な構成成分であるラミニン5、ⅠⅤ型コラーゲン、ⅤⅠⅠ型コラーゲン等の細胞外マトリックスの産生を促進する。また、上記抽出物等は、抗炎症作用、創傷治癒作用も有する。正確な機構は定かではないが、これらの作用はいずれも、ラミニン等の産生が促進された結果、基底膜が修復され、そして安定化されたことに起因するものと考えられる。従って、基底膜細胞の融解、基底膜の表皮からの剥離、ⅤⅠⅠ型コラーゲンの異常等、基底膜の不安定化を原因とする表皮水泡症についても、本発明の基底膜安定化剤はその症状の改善に寄与しうる。尚、本願発明の効果に関して特に注目されるべきことは、上記抽出物いずれもが、ラミニン5、ⅠⅤ型コラーゲン及びⅤⅠⅠ型コラーゲンを単独ではなく、それら全てを産生促進させることである。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0031】

基底膜安定化剤

本明細書において使用する「基底膜安定化」とは、表皮と真皮の間に存在する、皮膚の

50

恒常性維持に深く関与する基底膜において、その骨格が安定化し、そして更には修復されることを意味するものである。更に具体的には、基底膜を構成する重要な成分、特に細胞外マトリックスの産生が促進されることにより生じる基底膜への作用全般を意味することが意図される。

【 0 0 3 2 】

細胞外マトリックス産生促進剤

本発明は更に、トウキンセンカ、ヘーゼルナッツ、ヤグルマギク、オオムギ、オドリコソウ、キョウニン、ゲンノショウコ、サボンソウ、ショウブ、スイカズラ、セイヨウノコギリソウ、トウニン、トマト、ニンニク、ムクロジ、レタス、酵母、の抽出物、及び/又は加水分解コンキオリンのうちのいずれか1つ以上を有効成分として含んで成る細胞外マトリックス産生促進剤を提供する。ここで、「細胞外マトリックス」とは、当業界で一般的に認識されているものを意味し、特にラミニン5、I V型又はV I I型コラーゲンを始めとする、基底膜中の重要な構成成分を意味する。

【 0 0 3 3 】

また、上記抽出物等は、細胞外マトリックスの産生を増大させて基底膜を安定化させるだけでなく、同時に抗炎症作用、創傷治癒促進作用、延いては表皮水泡症改善作用も奏する。しかしながら、上述の通りこれらの作用の正確な機構は明らかでない。本明細書において使用する「抗炎症作用」及び「創傷治癒促進作用」は、本発明の生物抽出物等をそれぞれ炎症部位及び創傷部位に適用した場合に、非適用部位と比較して相対的に決定されるものである。本発明により得られる創傷治癒促進作用は、細胞外マトリックスの産生が促進された結果、基底膜が安定化し、そして修復されたことによるものであると考えられる。しかしながら、当該作用は、必ずしも細胞外マトリックス産生の増大に起因するものに限定されないことは明らかである。尚、セイヨウノコギリソウ、トウニン、ニンニク、酵母の抽出物に関しては、抗炎症作用及び創傷治癒促進作用が報告されている。

【 0 0 3 4 】

本明細書において使用する「表皮水泡症改善作用」とは、単純型表皮水疱症、接合部型表皮水疱症及び栄養障害型表皮水疱症に分類される一般的な表皮水泡症の緩和、治癒だけでなく、当該症状の予防を意図する。当該作用は、基底膜の重要な構成成分であるコラーゲン等の産生が促進され、基底膜の構造が安定化することによりもたらされる。

【 0 0 3 5 】

本発明において使用する上記抽出物等は、植物の場合には各植物の根、葉、茎、花、芽、樹皮、果実等から抽出することにより得られ、酵母の場合には、サッカロマイセス(Saccharomyces)に属する酵母を自己消化又は酸加水分解することによって得られた液をろ過した後、濃縮又は乾燥して得られ、そしてコンキオリンの場合には、アコヤガイの真珠層に含まれる硬蛋白質であるコンキオリンを加水分解することにより得られる。

【 0 0 3 6 】

上記植物等の出発材料の抽出方法は溶媒抽出で行ってもよく、溶媒抽出の場合には、材料を必要に応じて乾燥させ、更に必要に応じて細断又は粉碎した後、水性抽出剤、例えば冷水、温水、又は沸点若しくはそれより低温の熱水、あるいは有機溶媒、例えばメタノール、エタノール、1,3-ブタンジオール、エーテル等を常温で又は加熱して用いることにより抽出される。しかしながら、当該抽出方法は溶媒抽出に限定されず、当業界で知られている常用の手法によってもよい。上記抽出物は、市販のものを使用してもよい。上記抽出物の形態には、抽出液自体だけでなく、常用の手法により適宜希釈又は濃縮、あるいは乾燥させたものも含まれる。

【 0 0 3 7 】

本発明の基底膜安定化剤又は細胞外マトリックス産生促進剤は、上記抽出物等を単独で、あるいは複数の抽出物等を組み合わせてもよい。更に別の態様として、本発明の基底膜安定化剤又は細胞外マトリックス産生促進剤は、セリンプロテアーゼ阻害剤を更に含んで成ることもある。後述の実施例に記載の通り、本発明の基底膜安定化剤又は細胞外マトリックス産生促進剤はセリンプロテアーゼ阻害剤を含むことにより、コラーゲンの分

解を阻害して基底膜を更に良好な状態に保つ。この結果は、本発明によって得られる抗シワ作用及び創傷治癒促進作用、更には表皮水泡症改善作用に対しても良好に作用すると考えられる。当該セリンプロテアーゼ阻害剤としては、カリン、ジュウヤク、ノバラの抽出物を挙げることができ、それ以外にもイチヤクソウ、オトギリソウ、セイヨウハッカ、アルニカ、サンザシ、セイヨウナツユキソウ、セイヨウバラ、ブドウ、ボタン、ホップ、ラズベリー、ローマカミツレ等の抽出物が含まれる。これらは本発明で使用される生物の抽出方法と同様に溶媒抽出等により抽出されうる。更に、上記セリンプロテアーゼ阻害剤にはアプロチニン、トラネキサム酸、 ϵ -アミノカプロン酸等も含まれる。

【0038】

本発明で使用する上記抽出物等は、基底膜安定化作用を達成するのに必要な量、換言するとラミニン5、I V型又はV I I型コラーゲン等の細胞外マトリックスの産生量増加を達成するのに必要な量が配合される。当該配合量は配合される剤形等の種々の要因によっても変動する。限定しないが、上記抽出物等は、当該基底膜安定化剤又は細胞外マトリックス産生促進剤の全体の質量に対して0.0001~10質量%の濃度で、好ましくは0.001~1質量%の濃度で配合されうる。

【0039】

本発明の基底膜安定化剤又は細胞外マトリックス産生促進剤には、上記抽出物等の他、基底膜安定作用を損なわない範囲内で、通常化粧品や医薬品に配合可能な成分、例えば、液体油脂、固体油脂、ロウ、炭化水素、高級脂肪酸、高級アルコール、エステル類、シリコーン類、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、非イオン性界面活性剤、保湿剤、水溶性高分子化合物、増粘剤、被膜剤、紫外線吸収剤、金属イオン封鎖剤、低級アルコール、多価アルコール、糖類、アミノ酸類、有機アミン類、pH調整剤、皮膚栄養剤、ビタミン類、酸化防止剤、香料、粉末、色材、水等を必要に応じて適宜配合することができる。また、L-アスコルビン酸及びその塩、L-アスコルビン酸リン酸エステル、L-アスコルビン酸硫酸エステル等のL-アスコルビン酸のエステル誘導体及びその塩、L-アスコルビン酸グルコシド等のL-アスコルビン酸の配糖体及びその塩、4-メトキシサリチル酸等のアルコキシサリチル酸及びその塩、ハイドロキノン β -D-グルコ-ス、ハイドロキノン α -D-グルコ-ス等のハイドロキノンの配糖体及びその塩、トラネキサム酸、トラネキサム酸メチルアミド塩酸塩等のトラネキサム酸誘導体、4-n-ブチルレゾルシン等のレゾルシン誘導体、コウジ酸、エラグ酸、リノール酸、カミツレエキス、レチノイン酸、レチノール、レチノール酢酸、レチノールパルミチン酸、グリチルリチン酸及びその誘導体等、リゾフォスファチジルコリンやリゾフォスファチジン酸、大豆調製物等のラミニン5産生促進剤、グルコース、フルクトース、マンノース、ショ糖、トレハロース等の糖類、ニコチン酸ベンジルエステル、ニコチン酸 β -ブトキシエチルエステル、カプサイシン、ジンゲロン、カンタリスチンキ、イクタモール、カフェイン、タンニン酸、 α -ボルネオール、ニコチン酸トコフェロール、イノシトールヘキサニコチネート、シクランデレート、シンナリジン、トラゾリン、アセチルコリン、ペラパミル、セファランチン、 γ -オリザノール等の血行促進剤、硫黄、チアントール等の抗脂漏剤、多様な目的から、ヒノキチオール、アイリス抽出物、アセンヤク抽出物、アラントイン、アロエ抽出物、イチヤクソウ抽出物、イブキジャコウ抽出物、ウコン抽出物、オウバク抽出物、オウレン抽出物、オトギリソウ抽出物、オノニス抽出物、加水分解カゼイン、加水分解酵母抽出液、カッコン抽出物、キシリトール、クララ抽出物、米抽出物加水分解液、サイコ抽出物、サフラン抽出物、酸化亜鉛、シカクマメ抽出物、シコン抽出物、シャクヤク抽出物、ショウキョウ抽出物、シリカ被覆酸化亜鉛、セージ抽出物、ゼニアオイ抽出物、センキュウ抽出物、センブリ抽出物、チンピ抽出物、トウガラシ抽出物、トウキ抽出物、トウニン抽出物、チオタウリン、ニンジン抽出物、ニンニク抽出物、ヒオウギ抽出物、ヒポタウリン、パーチ抽出物、ピワ抽出物、ブドウ抽出物、ブナの芽抽出物、ヘチマ抽出物、マジヨラム抽出物、ユリ抽出物、ヨクイニン抽出物、ローズマリー抽出物、アルギニン及びその塩酸塩、セリン及びその塩酸塩等アミノ酸及びその誘導体、パントテン酸カルシウム、D-パントテニルアルコール、パントテニルエチルエーテル、アセチルパントテ

10

20

30

40

50

ニルエチルエーテル等のパントテン酸類、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール等のビタミンD類、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコチン酸ベンジル等のニコチン酸類、 α -トコフェロール、酢酸トコフェロール、ニコチン酸DL- α -トコフェロール、コハク酸DL- α -トコフェロール等のビタミンE類、ビタミンK、ビタミンP、ピオチン等のビタミン類、ユビキノンの補酵素なども適宜配合することができる。

【0040】

本発明の基底膜安定化剤又は細胞外マトリックス産生促進剤の剤型は特に限定されるものではなく、例えば、溶液系、可溶化系、乳化系、粉末分散系、水-油二層系、水-油-粉末三層系、軟膏、ゲル、エアゾール等の任意の剤型をとることができる。また、使用形態も特に限定されるものではなく、例えば、化粧水、乳液、クリーム、エッセンス、ゼリー、ジェル、軟膏、パック、ファンデーション等の任意の形態をとることができる。

10

【0041】

皮膚外用剤

更に、本発明は上記抽出物等を含んで成る皮膚外用剤を提供する。ここで、本発明の皮膚外用剤は、抗炎症作用、創傷治癒促進作用、更には表皮水泡症改善作用を目的とするものである。しかしながら、本発明の皮膚外用剤はこれらの目的に限定されず、上記抽出物等の基底膜安定化作用、換言すると細胞外マトリックス産生促進作用によりもたらされる皮膚の諸症状の改善を意図した使用が考えられる。

【0042】

本発明の皮膚外用剤に配合される物質は、基底膜安定化剤について上述したものと同様であるが、これは当業者により所望の目的に応じて適切にその種類、量、濃度等が決定されうる。例えば、抗炎症作用、創傷治癒促進作用を目的とする場合、上記抽出物は、皮膚外用剤全体の質量に対して0.0001~10質量%の濃度で、好ましくは0.001~1質量%の濃度で配合されうる。

20

【0043】

基底膜安定化剤、細胞外マトリックス産生促進剤の製造方法

別の態様において、本発明は上記抽出物等を水相又は油相に添加する工程を含んで成る、基底膜安定化剤、細胞外マトリックス産生促進剤の製造方法を提供する。

【0044】

人工皮膚の製造方法

更に、本発明は、トウキンセンカ、ヘーゼルナッツ、ヤグルマギク、オオムギ、オドリコソウ、キョウニン、ゲンノショウコ、サボンソウ、ショウブ、スイカズラ、セイヨウノコギリソウ、トウニン、トマト、ニンニク、ムクロジ、レタス、酵母、の抽出物、及び/又は加水分解コンキオリン、のうちのいずれか1つ以上を人工皮膚形成培地中に添加することを特徴とする、人工皮膚の製造方法、を提供する。

30

【0045】

本発明における人工皮膚の製造に用いる基礎培地としては、人工皮膚の製造に従来から使用されている任意の培地を用いることができ、これらの培地としては10%の牛胎児血清を含むダルベッコ改変イーグル培地(DMEM); 10%の牛胎児血清、トランスフェリン5 μ g/ml、インシュリン5 μ g/ml、tri-ヨードチロニン2nM、コレラトキシン0.1nM、ヒドロコチゾン0.4 μ g/mlを含むDMEM-Ham's F12(3:1); ケラチノサイト増殖培地(KGM)と10%牛胎児血清を含むDMEMとを1:1に混合した培地、等が挙げられる。これらの基礎培地に添加される上記抽出物等は、その種類により異なるが、およそ0.001質量%~1質量%程度である。当該抽出物等以外にも、基底膜安定化剤の態様において用いられる種々の物質と一緒に添加されてもよく、特に上述したセリンプロテアーゼ阻害剤は、コラーゲンの分解を阻害し基底膜を安定化させるために好ましいものと考えられる。

40

【0046】

本発明の人工皮膚の製造においてはまず、金網の上にヒト線維芽細胞を含む収縮I型コラーゲンゲルを静置する。ヒト線維芽細胞を含む収縮I型コラーゲンゲルは例えば次のよ

50

うにして調製することができる。線維芽細胞懸濁コラーゲン溶液を氷上にて作製後、ペトリ皿内にてコラーゲンをゲル化させて調製する。その後、ペトリ皿壁面からゲルを剥離し、コラーゲンをCO₂インキュベーター内にて収縮させる。

【0047】

次に、上記コラーゲンゲルの上に、表皮細胞、例えばヒト正常表皮ケラチノサイトを培養し、表皮を形成する。皮膚細胞の培養による表皮層の形成は次のようにして行うことができる。収縮コラーゲンゲルを金網の上にのせ、さらにガラスリングをこのゲルの上にのせる。このガラスリング内に液漏れをさせないようにヒト包皮由来の表皮ケラチノサイト懸濁液を入れる。CO₂インキュベーター内にてケラチノサイトを接着させ、リングを外す。上記培地を表皮層の境界まで満たし、表皮層を空気に曝しながら、培養を継続し、角層を形成させる。

10

【0048】

この方法によれば、線維芽細胞を含む収縮I型コラーゲンゲルから成る真皮層と、表皮層との間に十分に基底膜成分が沈着した天然皮膚に近い人工皮膚が得られる。本発明で使用する上記抽出物等は、表皮細胞の播種後数日目の培地交換の際に新規な培地中に含有させるだけでなく、この段階に限定されず、必要に応じて適宜添加することができる。

【0049】

美容方法

別の態様において、本発明は、トウキンセンカ、ヘーゼルナッツ、ヤグルマギク、オオムギ、オドリコソウ、キョウニン、ゲンノショウコ、サボンソウ、ショウブ、スイカズラ、セイヨウノコギリソウ、トウニン、トマト、ニンニク、ムクロジ、レタス、酵母、の抽出物、及び/又は加水分解コンキオリン、のうちのいずれか1つ以上を皮膚に適用することを特徴とする、美容方法、を提供する。当該美容方法は、細胞外マトリックスの産生促進、延いては基底膜の安定化を必要とする皮膚の諸症状、例えば表皮水泡症を改善するための使用が意図される。当該美容方法において、上記抽出物等が適用される対象者は概して哺乳類であり、特にヒトへの適用が考えられる。

20

【実施例】

【0050】

次に、本願発明を以下の実施例により更に具体的に説明する。

【0051】

30

(実験方法 - 1)

ラミニン5産生促進効果に関する試験方法

(1) 表皮角質細胞の培養

表皮角質細胞はヒト包皮より単離し、カルシウム濃度の低い表皮細胞増殖培地(KGM)にて培養した。この培地には牛脳下垂体抽出液とEGFを添加した。細胞は第4代までKGMで培養後、トリプシン-EDTA処理によって接着細胞を浮遊させ、ろ過によって細胞のアグリゲートを除き、均一な細胞懸濁液を得た。遠心分離によって細胞を集め、DMEM-F12(2:1)-0.1%BSAに 8×10^4 /mlとなるように再懸濁させた。この細胞懸濁液を0.5ml、2倍濃度の薬剤を含む同培地0.5mlに加えた。培養は24穴プレートを用いて、37℃にて24時間行った。培養終了時に、培養上清をエッペンドルフチューブに移し、10000rpmで5分間遠心分離し、上清を新たなチューブに移し、ラミニン5の測定の日まで-20℃で保存した。また細胞内と培養プラスチック上に結合したラミニン5を可溶化するため、各種の界面活性剤を含むトリス塩酸緩衝液(pH7.4)を各穴に添加し、一晚-20℃で保存した。翌日、超音波処理を行い、再度凍結した。翌日、再度溶解後、10000rpmで5分間遠心分離し、上清をチューブに移し、ラミニン5の測定の日まで-20℃にて保存した。

40

【0052】

(2) サンドイッチELISA法によるラミニン5の測定

培養上清、細胞層に存在するラミニン5はサンドイッチELISA法にて測定した。96穴ELISAプレートの固層にラミニン5のラミニン α 3鎖に対するモノクローナル抗

50

体、BM165を結合させた。ラミニン5をサンドイッチして測定するため、もう一種の抗体としてラミニン β 3鎖に対するモノクローナル抗体である6F12を予めビオチン化(b-6F12)して用いた。本法では、機能を発揮しうるヘテロトリマー体(α 3 β 3 γ 2)のみを測定し、ヘテロダイマー(β 3 γ 2)を検出しない。b-6F12を含む3%ゼラチン・リン酸緩衝溶液を予め入れておいた各穴に試料を添加する。試料の穴内での最終希釈率は培養液が1/4、細胞層が1/10とした。抗原抗体反応は37℃で2時間行い、プレートを洗浄した後アビジンHRP(ホースラディッシュパーオキシダーゼ)溶液を添加し、更に30分から1時間反応させた。洗浄後、HRPの基質であるABTS溶液を加え、405nmの吸光度をELISAプレートリーダーにて測定した。検量線は0~40ng/mlの範囲で作成した。

10

【0053】

ラミニン5の産生量は、培地中に遊離された量と細胞層に残った量との総和を算出し、生物抽出物等を添加していない試料(コントロール)に対する相対的な値をもって示した。以下の表1に、各抽出物等毎のラミニン5産生量の上昇率を要約する。

【0054】

【表 1】

(結果-1)			
試料	濃度 (%)	無添加対照に対する相対的な ラミニン5産生量 (%)	
トウキンセンカ	0.001	112	
	0.01	126	
ヘーゼルナッツ油	0.001	105	
	0.01	124	
ヤグルマギク	0.001	114	10
	0.01	130	
オオムギ	0.001	110	
	0.01	123	
オドリコソウ	0.01	107	
	0.01	108	
ゲンノショウコ	0.001	110	
	0.01	114	
サボンソウ	0.001	112	
	0.01	113	
シソ	0.01	107	20
ショウブ	0.01	108	
スイカズラ	0.001	115	
	0.01	128	
セイヨウノコギリソウ	0.01	105	
トウニン	0.01	106	
トマト	0.01	109	
ニンニク	0.001	113	
	0.01	114	
ムクロジ	0.001	106	30
	0.01	111	
レタス	0.001	103	
	0.01	128	
酵母	0.01	105	
加水分解コンキオリン	0.001	102	
	0.01	116	

【0055】

40

(実験方法 - 2)

IV型コラーゲン、VII型コラーゲン産生促進効果に関する試験方法

(1) ヒト線維芽細胞の培養

10% FBS 含有 DMEM 培地で培養したヒト線維芽細胞を 24 穴プレートに播種し、細胞が接着した後、0.25% FBS 及び 250 μ M アスコルビン酸グルコシド含有 DMEM 培地に置換し、薬剤を添加した。1 日後、培地上清を回収、遠心分離し、得られた上清中の IV 型、VII 型コラーゲン測定及び、細胞について DNA 量を測定し、細胞数の指標とした。

【0056】

(2) DNA 定量

50

DNA量の測定はHoechst社のH33342を用いた蛍光測定法で実施した。

【0057】

(3) サンドイッチELISA法によるIV型、VII型コラーゲンの測定

IV型、VII型コラーゲンは、サンドイッチELISA法によって測定した。本実施例において使用した抗体は以下の通りである。

・IV型コラーゲン特異的抗体；モノクローナル抗体JK-199およびポリクローナル抗体MO-S-CLIV

・VII型コラーゲン特異的抗体；モノクローナル抗体NP-185およびモノクローナル抗体NP-32

【0058】

10

薬剤を添加していない試料（コントロール）のDNAあたりのIV型、VII型コラーゲン量を100としたときの、薬剤添加試料のDNAあたりのIV型、VII型コラーゲン量を、IV型、VII型コラーゲン産生促進率とした。以下の表2に、当該コラーゲンの産生促進率を要約する。

【0059】

【表 2】

(結果-2)

		0.005%	0.05%	0.5%
トウキンセンカ	IV型	116	128	129
	VII型	115	140	145
ヘーゼルナッツ油	IV型	107	114	120
	VII型	101	105	107
ヤグルマギク	IV型	128	137	140
	VII型	118	122	137

10

		0.05%	0.5%
オオムギ	IV型	105	107
	VII型	112	114
オドリコソウ	IV型	106	112
	VII型	110	115
キョウニン	IV型	104	109
	VII型	105	123
ゲンノショウコ	IV型	108	115
	VII型	106	107
サボンソウ	IV型	140	157
	VII型	119	128
シソ	IV型	143	145
	VII型	112	104
ショウブ	IV型	106	111
	VII型	108	110
スイカズラ	IV型	102	108
	VII型	120	123
セイヨウノコギリソウ	IV型	107	109
	VII型	111	118
トウニン	IV型	104	109
	VII型	103	114
トマト	IV型	107	108
	VII型	106	109
ニンニク	IV型	124	132
	VII型	112	115
ムクロジ	IV型	105	102
	VII型	109	115
レタス	IV型	110	116
	VII型	104	108
酵母	IV型	110	117
	VII型	108	109
加水分解コンキオリン	IV型	120	127
	VII型	110	140

20

30

40

【0060】

(実験方法-3)

人工皮膚の製造方法

コラーゲングルは、ヒト真皮由来の線維芽細胞 (1×10^5 cells/ml) 懸濁コラーゲン溶液を氷上にて作製後、60mmのペトリディッシュ内にて37℃でコラーゲンをゲル化した。その後シャーレ壁面からゲルを剥離し、コラーゲンを金属の上にのせ、さらにガラスリング(内径12mm)をゲルの上にのせた。このガラスリング内に液漏れさせないようにヒト包皮由来表皮ケラチノサイト懸濁液を含むKGM-DMEM(1:

50

1) 混合培地を添加した。一晚インキュベートして表皮細胞を接着させ、翌日リングをはずした。上記培地を表皮層の境界まで満たし、表皮層を空気に曝しながら、角層形成を示す重層化した表皮を持つ皮膚モデルを作製した。

【0061】

表皮細胞を播種後4日目より、(1)薬剤無添加、(2)トウキンセンカエキス0.3%、(3)トウキンセンカエキス0.3%+カリンエキス0.5%、(4)ヘーゼルナッツ油0.3%、(5)ヘーゼルナッツ油0.3%+ジュウヤクエキス0.5%、(6)ヤグルマギクエキス0.3%、(7)ヤグルマギクエキス0.3%+ノバラエキス0.5%、(8)オオムギエキス、(9)オドリコソウエキス、(10)キョウニンエキス、(11)ゲンノショウコエキス、(12)サボンソウエキス、(13)シソエキス、(14)ショウブエキス、(15)スイカズラエキス、(16)セイヨウノコギリソウエキス、(17)トウニンエキス、(18)トマトエキス、(19)ニンニクエキス、(20)ムクロジエキス、(21)レタスエキス、(22)酵母エキス、(23)加水分解コンキオリン((8)-(23)は各0.3%)を含む培地に換え、その後2-3日おきに同種・同濃度の薬剤を含有する培地と交換してさらに2週間培養した。

【0062】

形成された人工皮膚は、ヘマトキシリン-エオジン染色、並びに免疫染色(抗IV型コラーゲン抗体及び抗VII型コラーゲン抗体)により染色した。IV型及びVII型コラーゲンの染色度を低い方から高い方へ順に1-5の5段階でスコア化した。

【0063】

【表3】

(結果-3)

	IV型コラーゲンの染色度	VII型コラーゲンの染色度
(1)	2	1
(2)	4	4
(3)	4	5
(4)	3	3
(5)	4	5
(6)	4	3
(7)	5	5
(8)	4	5
(9)	4	5
(10)	3	3
(11)	4	4
(12)	5	4
(13)	5	5
(14)	3	3
(15)	4	5
(16)	4	3
(17)	3	4
(18)	4	4
(19)	5	4
(20)	3	3
(21)	4	5
(22)	4	3
(23)	5	5

【0064】

上記のように、対照(1)において、IV型コラーゲンは弱く染色されたが、VII型コラーゲンはほとんど観察されなかった。これに対し、ラミニン5・IV型コラーゲン・VII型コ

ラーゲン産生促進作用を有する(2) - (23)の各薬剤はいずれもIV型・VII型コラーゲンの染色性を共に高めることが人工皮膚において確認された。さらに、セリンプロテアーゼ阻害剤のカリン、ジュウヤク、ノバラの各エキスはこれら染色性をさらに高めることが明らかとなった。

【0065】

(実験方法 - 4)

抗炎症、創傷治癒促進試験

8週齢のHR-1マウスに炎症または創傷を人工的に形成し、各群(n=5)に(1)薬剤無添加、(2)トウキンセンカエキス、(3)ヘーゼルナッツ油、(4)ヤグルマギクエキス、(5)オオムギエキス、(6)オドリコソウエキス、(7)キョウニンエキス、(8)ゲンノショウコエキス、(9)サボンソウエキス、(10)シソエキス、(11)ショウブエキス、(12)スイカズラエキス、(13)セイヨウノコギリソウエキス、(14)トウニンエキス、(15)トマトエキス、(16)ニンニクエキス、(17)ムクロジエキス、(18)レタスエキス、(19)酵母エキス、(20)加水分解コンキオリン(各5%)を含有する1,3-ブチレングリコールをそれぞれ0.5gずつ1日2回、5日間塗布し、5日目に炎症部位または創傷部位の状態を観察した。抗炎症作用、創傷治癒促進作用をそれぞれ低い方から高い方へ順に1-5の5段階でスコア化した。

【0066】

【表4】

(結果-4)

	抗炎症作用	創傷治癒促進作用
(1)	1	2
(2)	3	4
(3)	4	4
(4)	4	5
(5)	3	4
(6)	3	3
(7)	4	5
(8)	4	4
(9)	5	3
(10)	4	3
(11)	3	3
(12)	4	5
(13)	4	3
(14)	3	5
(15)	4	4
(16)	5	3
(17)	4	4
(18)	3	4
(19)	3	5
(20)	4	4

【0067】

上記のように、対照(1)において、炎症、創傷の改善度は低かった。これに対し、(2) - (20)の各薬剤はいずれも抗炎症作用、創傷治癒促進作用を有することがin vivoにおいて確認された。

【0068】

(実施例1 - クリーム)

(1) 処方

(A相)

ステアリン酸	10.0	重量%	
ステアリルアルコール	4.0		
ステアリン酸ブチル	8.0		
ステアリン酸モノグリセリンエステル	2.0		
ビタミンEアセテート	0.5		
ビタミンAパルミテート	0.1		
マカデミアナッツ油	1.0		
防腐剤	適量		
香料	適量		10

(B相)

グリセリン	4.0		
1,2-ペンタンジオール	3.0		
水酸化カリウム	0.4		
アスコルビン酸リン酸マグネシウム	0.1		
L-アルギニン塩酸塩	0.01		
エデト酸三ナトリウム	0.05		
トウキンセンカ			
1,3-ブチレングリコール抽出物	0.5		
イオン交換水	残余		20

【0069】

(2) 製法

Aの油相部とBの水相部をそれぞれ70 に加熱し完全溶解する。A相をB相に加えて、乳化機で乳化する。乳化物を熱交換器を用いて冷却する。

【0070】

(実施例2 - クリーム)

(1) 処方

ステアリン酸	5.0	重量%	
ステアリルアルコール	4.0		
イソプロピルミリステート	18.0		30
グリセリンモノステアリン酸エステル	3.0		
プロピレングリコール	10.0		
ヘーゼルナッツメタノール抽出物	0.01		
苛性カリ	0.2		
亜硫酸水素ナトリウム	0.01		
防腐剤	適量		
香料	適量		
イオン交換水	残余		

【0071】

(2) 製法

イオン交換水にプロピレングリコールとヘーゼルナッツメタノール抽出物と苛性カリを加え溶解し、加熱して70 に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱溶解して70 に保つ(油相)。水相に油相を徐々に加え、全部加え終わってからしばらくその温度に保ち反応を起こさせる。その後、ホモミキサーで均一に乳化し、よくかきまぜながら30 まで冷却する。

【0072】

(実施例3 - しわ予防クリーム)

(1) 処方

ステアリン酸	2.0	重量%	
ステアリルアルコール	7.0		50

水添ラノリン	2.0	
スクワラン	5.0	
2 - オクチルドデシルアルコール	6.0	
ポリオキシエチレン (25 モル)		
セチルアルコールエーテル	3.0	
グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0	
プロピレングリコール	5.0	
ヤグルマギクエタノール抽出物	0.05	
ウコンエタノール抽出物	0.05	
亜硫酸水素ナトリウム	0.03	10
エチルパラベン	0.3	
香料	適量	
イオン交換水	残余	

【 0 0 7 3 】

(2) 製法

イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して 70 に保つ (水相) 。他の成分を混合し加熱溶解して 70 に保つ (油相) 。水相に油相を加え予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきまぜながら 30 まで冷却する。

【 0 0 7 4 】

(実施例 4 - 抗老化用クリーム)

20

(1) 処方

固形パラフィン	5.0	重量 %
ミツロウ	10.0	
ワセリン	15.0	
流動パラフィン	41.0	
グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0	
ポリオキシエチレン (20 モル)		
ソルピタンモノラウリン酸エステル	2.0	
石けん粉末	0.1	
硼砂	0.2	30
オオムギアセトン抽出物	0.05	
サイコエタノール抽出物	0.05	
亜硫酸水素ナトリウム	0.03	
エチルパラベン	0.3	
香料	適量	
イオン交換水	残余	

(2) 製法

イオン交換水に石けん粉末と硼砂を加え、加熱溶解して 70 に保つ (水相) 。他の成分を混合し加熱融解して 70 に保つ (油相) 。水相に油相をかきまぜながら徐々に加え反応を行う。反応終了後、ホモミキサーで均一に乳化し、乳化後よくかきまぜながら 30 まで冷却する。

【 0 0 7 5 】

(実施例 5 - 乳液)

40

(1) 処方

ステアリン酸	1.0	重量 %
ワセリン	5.0	
流動パラフィン	10.0	
ポリオキシエチレン (10 モル)		
モノオレイン酸エステル	2.0	
ポリエチレングリコール 1500	3.0	50

トリエタノールアミン	1.0
カルボキシビニルポリマー	0.2
(商品名: カーボポール941, B.F. Goodrich Chemical company)	
オドリコソウ酢酸エチル抽出物	0.01
亜硫酸水素ナトリウム	0.01
エチルパラベン	0.3
香料	適量
イオン交換水	残余

【0076】

(2) 製法

10

少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解する(A相)。残りのイオン交換水にポリエチレングリコール1500とトリエタノールアミンを加え、加熱溶解して70に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、A相を加えホモミキサーで均一乳化し、乳化後よくかきまぜながら30まで冷却する。

【0077】

(実施例6 - 乳液)

(1) 処方

マイクロクリスタリンワックス	1.0	重量%
密ロウ	2.0	
ラノリン	2.0	
流動パラフィン	10.0	
スクワラン	5.0	
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	4.0	
ポリオキシエチレン(20モル)		
ソルビタンモノオレイン酸エステル	1.0	
プロピレングリコール	7.0	
キョウニン1,3-ブチレングリコール抽出物	10.0	
亜硫酸水素ナトリウム	0.01	
エチルパラベン	0.3	
香料	適量	
イオン交換水	残余	

20

30

【0078】

(2) 製法

イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して70に保つ(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70に保つ(油相)。油相をかきまぜながらこれに水相を徐々に加え、ホモミキサーで均一に乳化する。乳化後よくかきまぜながら30まで冷却する。

【0079】

(実施例7 - 乳液)

40

(1) 処方

(A相)

スクワラン	5.0	重量%
オレイルオレート	3.0	
ワセリン	2.0	
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	0.8	
ポリオキシエチレンオレイルエーテル		
(2OEO)	1.2	
月見草油	0.5	
防腐剤	適量	

50

香料	適量	
(B 相)		
1 , 3 - ブチレングリコール	4 . 5	
ゲンノショウコエタノール抽出物	1 . 5	
エタノール	3 . 0	
カルボキシビニルポリマー	0 . 2	
水酸化カリウム	0 . 1	
L - アルギニン L - アスパラギン 酸塩	0 . 0 1	
カッコンエタノール抽出液	1 . 5	
エリスリトール	0 . 5	10
ヘキサメタリン酸ナトリウム	0 . 0 5	
イオン交換水	残余	
【 0 0 8 0 】		
(2) 製法		
A の油相部と B の水相部をそれぞれ 7 0 に加熱し完全溶解する。A 相を B 相に加えて、乳化機で乳化する。乳化物を熱交換器を用いて冷却する。		
【 0 0 8 1 】		
(実施例 8 - ゼリー)		
(1) 処方		
9 5 % エチルアルコール	1 0 . 0	重量 % 20
ジブロピレングリコール	1 5 . 0	
ポリオキシエチレン (5 0 モル)		
オレイルアルコールエーテル	2 . 0	
カルボキシビニルポリマー	1 . 0	
(商品名 : カーボポール 940 , B.F.Goodrich Chemical company)		
苛性ソーダ	0 . 1 5	
L - アルギニン	0 . 1	
サボンソウエタノール抽出物	7 . 0	
2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ		
ベンゾフェノンスルホン酸ナトリウム	0 . 0 5	30
エチレンジアミンテトラアセテート・		
3 ナトリウム・2 水	0 . 0 5	
メチルパラベン	0 . 2	
香料	適量	
イオン交換水	残余	
【 0 0 8 2 】		
(2) 製法		
イオン交換水にカーボポール 9 4 0 を均一に溶解し、一方、9 5 % エタノールにサボンソウエタノール抽出物、ポリオキシエチレン (5 0 モル) オレイルアルコールエーテルを溶解し、水相に添加する。次いで、その他の成分を加えたのち苛性ソーダ、L - アルギニンで中和させ増粘する。		
【 0 0 8 3 】		
(実施例 9 - 美容液)		
(1) 処方		
(A 相)		
エチルアルコール (9 5 %)	1 0 . 0	重量 %
ポリオキシエチレン (2 0 モル)		
オクチルドデカノール	1 . 0	
パントテニールエチルエーテル	0 . 1	
ショウブメタノール抽出物	1 . 5	50

メチルパラベン	0 . 1 5	
(B 相)		
水酸化カリウム	0 . 1	
(C 相)		
グリセリン	5 . 0	
ジブロピレングリコール	1 0 . 0	
亜硫酸水素ナトリウム	0 . 0 3	
カルボキシビニルポリマー	0 . 2	
(商品名 : カーボポール940 , B.F.Goodrich Chemical company)		
イオン交換水	残余	10
【 0 0 8 4 】		
(2) 製法		
A 相、C 相をそれぞれ均一に溶解し、C 相に A 相を加えて可溶化する。次いで B 相を加えたのち充填を行う。		
【 0 0 8 5 】		
(実施例 1 0 - パック)		
(1) 処方		
(A 相)		
ジブロピレングリコール	5 . 0	重量 %
ポリオキシエチレン (60 モル)		20
硬化ヒマシ油	5 . 0	
(B 相)		
スイカズラ抽出物	0 . 0 1	
オリーブ油	5 . 0	
酢酸トコフェロール	0 . 2	
エチルパラベン	0 . 2	
香料	0 . 2	
(C 相)		
亜硫酸水素ナトリウム	0 . 0 3	
ポリビニルアルコール		30
(ケン化度 9 0 、重合度 2 , 0 0 0)	1 3 . 0	
エタノール	7 . 0	
イオン交換水	残余	
【 0 0 8 6 】		
(2) 製法		
A 相、B 相、C 相をそれぞれ均一に溶解し、A 相に B 相を加えて可溶化する。次いでこれを C 相に加えたのち充填を行う。		
【 0 0 8 7 】		
(実施例 1 1 - 化粧水)		
(1) 処方		40
(A 相)		
エタノール	5 . 0	重量 %
P O E オレイルアルコールエーテル	2 . 0	
オレイルアルコール	0 . 1	
2 - エチルヘキシルー P - ジメチル		
アミノベンゾエート	0 . 1 8	
香料	適量	
(B 相)		
1 , 3 - ブチレングリコール	9 . 5	
グリセリン	2 . 0	50

ピロリドンカルボン酸ナトリウム	0 . 5
ニコチン酸アミド	0 . 3
セイヨウノコギリソウ 1 , 3 - ブチレングリコール抽出物	0 . 1
β - シクロデキストリン	1 . 0
エリスリトール	0 . 0 5
イオン交換水	残余

【 0 0 8 8 】

(2) 製法

A のアルコール相を B の水相に添加し、可溶化して化粧水を得る。

10

【 0 0 8 9 】

(実施例 1 2 - 固形ファンデーション)

(1) 処方

タルク	4 3 . 1	重量 %
カオリン	1 5 . 0	
セリサイト	1 0 . 0	
亜鉛華	7 . 0	
二酸化チタン	3 . 8	
黄色酸化鉄	2 . 9	
黒色酸化鉄	0 . 2	
スクワラン	8 . 0	
イソステアリン酸	4 . 0	
モノオレイン酸 P O E ソルビタン	3 . 0	
オクタン酸イソセチル	2 . 0	
トウニンエタノール抽出物	0 . 5	
防腐剤	適量	
香料	適量	

20

【 0 0 9 0 】

(2) 製法

タルク ~ 黒色酸化鉄の粉末成分をブレンダーで十分混合し、これにスクワラン ~ オクタン酸イソセチルの油性成分、トウニンエタノール抽出物、防腐剤、香料を加え良く混練した後、容器に充填、成型する。

30

【 0 0 9 1 】

(実施例 1 3 - 乳化型ファンデーション (クリームタイプ))

(1) 処方

(粉体部)

二酸化チタン	1 0 . 3	重量 %
セリサイト	5 . 4	
カオリン	3 . 0	
黄色酸化鉄	0 . 8	
ベンガラ	0 . 3	
黒色酸化鉄	0 . 2	

40

(油相)

デカメチルシクロペンタシロキサン	1 1 . 5
流動パラフィン	4 . 5
ポリオキシエチレン変性ジメチルポリシロキサン	4 . 0

(水相)

イオン交換水	5 0 . 0
1 , 3 - ブチレングリコール	4 . 5
トマトエタノール抽出物	1 . 5

50

ソルビタンセスキオレイン酸エステル	3 . 0
防腐剤	適量
香料	適量

【 0 0 9 2 】

(2) 製法

水相を加熱攪拌後、十分に混合粉碎した粉体部を添加してホモミキサー処理する。更に加熱混合した油相を加えてホモミキサー処理した後、攪拌しながら香料を添加して室温まで冷却する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
A 6 1 K 36/899	(2006.01)	A 6 1 K 35/78		U
A 6 1 K 36/896	(2006.01)	A 6 1 K 35/78		V
A 6 1 K 36/00	(2006.01)	A 6 1 K 35/78		W
A 6 1 K 36/06	(2006.01)	A 6 1 K 35/72		
A 6 1 K 38/00	(2006.01)	A 6 1 K 37/02		
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00		
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00		
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02		
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00		
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1	
A 6 1 K 35/56	(2006.01)	A 6 1 K 35/56		

- (72)発明者 高田 恵子
神奈川県横浜市都筑区早渕 2 - 2 - 1 株式会社資生堂 リサーチセンター（新横浜）内
- (72)発明者 猪股 慎二
神奈川県横浜市都筑区早渕 2 - 2 - 1 株式会社資生堂 リサーチセンター（新横浜）内
- (72)発明者 小倉 有紀
神奈川県横浜市都筑区早渕 2 - 2 - 1 株式会社資生堂 リサーチセンター（新横浜）内
- (72)発明者 海塩 健一
神奈川県横浜市都筑区早渕 2 - 2 - 1 株式会社資生堂 リサーチセンター（新横浜）内

審査官 佐々木 秀次

- (56)参考文献 特開 2 0 0 1 - 2 0 6 8 3 5 (J P , A)
特開 2 0 0 3 - 1 9 2 5 2 6 (J P , A)
特開 2 0 0 1 - 1 1 4 6 3 7 (J P , A)
特開平 0 8 - 1 6 3 9 8 3 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 6 / 0 0 - 4 5 / 0 0
A 6 1 L 1 5 / 0 0 - 3 3 / 1 8
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I)