(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4391612号
(P4391612)

(45)発行日　平成21年12月24日(2009.12.24)　(24)登録日　平成21年10月16日(2009.10.16)

| (51)Int.Cl. | | F I | |
|---|---|---|---|
| A61K 8/34 | (2006.01) | A61K | 8/34 |
| A61K 8/35 | (2006.01) | A61K | 8/35 |
| A61Q 17/04 | (2006.01) | A61Q | 17/04 |
| A61Q 19/00 | (2006.01) | A61Q | 19/00 |
| A61Q 19/02 | (2006.01) | A61Q | 19/02 |

請求項の数 1　(全 11 頁)

(21)出願番号　特願平11-42937
(22)出願日　平成11年2月22日(1999.2.22)
(65)公開番号　特開2000-239143(P2000-239143A)
(43)公開日　平成12年9月5日(2000.9.5)
審査請求日　平成18年1月30日(2006.1.30)

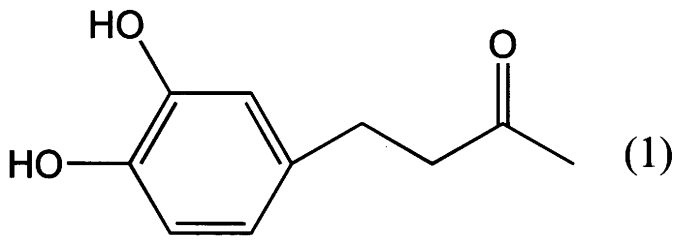
前置審査

(73)特許権者　000000918
花王株式会社
東京都中央区日本橋茅場町１丁目１４番１０号
(74)代理人　110000084
特許業務法人アルガ特許事務所
(74)代理人　100068700
弁理士　有賀　三幸
(74)代理人　100077562
弁理士　高野　登志雄
(74)代理人　100096736
弁理士　中嶋　俊夫
(74)代理人　100117156
弁理士　村田　正樹

最終頁に続く

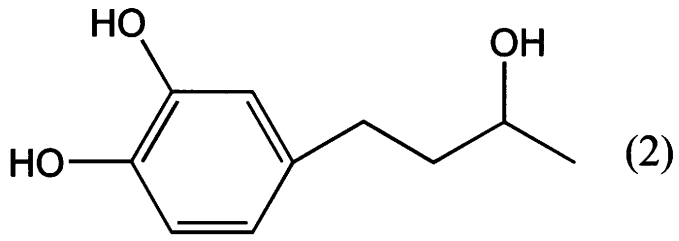
(54)【発明の名称】皮膚化粧料

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記一般式（１）又は（２）
【化１】




(1)

【化２】




(2)

で示されるジヒドロキシフェニル化合物を含有することを特徴とする皮膚化粧料。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

本発明は、皮膚化粧料に関し、詳しくは、紫外線による皮膚の炎症・黒化を抑制する効果と、色黒の皮膚を速やかに淡色化する効果とを有する皮膚安全性が高く、保存安定性及び使用感の優れた皮膚化粧料に関する。

【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、更に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】

係る状況下、炎症を起こしダメージを受けた皮膚組織においては過剰に産生されたメラニンを正常に分解代謝することが困難になっており、より皮膚黒化の度合いは大きくなり兼ねない。

【０００４】

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。

【０００５】

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等を配合した化粧料も提案されている。

【０００６】

【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、望むレベルではない。また、これらには紫外線による炎症抑制効果はなく、また皮膚の安全性上に問題がある場合がある。ビタミンＣ等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、保存安定性が良好な皮膚化粧料を得ることは困難を極めている。

【０００７】

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。

【０００８】

【課題を解決するための手段】

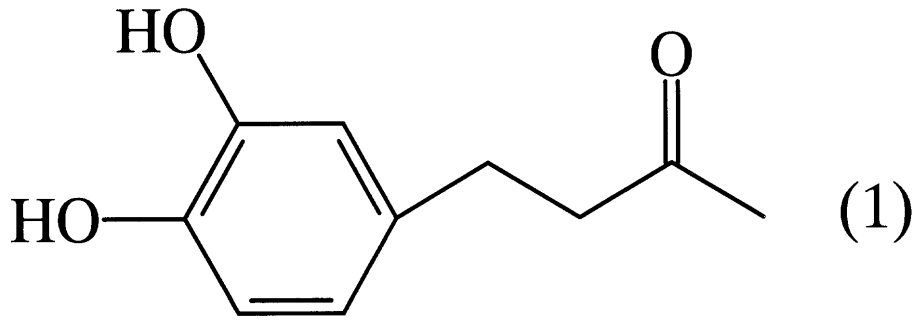
本発明者等は、このような状況に鑑み、従来技術の難点を改良せんとして鋭意研究を重ねた結果、特定のジヒドロキシフェニル化合物が、格段に優れた炎症抑制効果と美白効果を有することを見いだし、安定性、皮膚安全性が高く、使用感の優れた皮膚化粧料を提供できるに至った。

【０００９】

即ち、本発明は、下記一般式（１）又は（２）

【００１０】

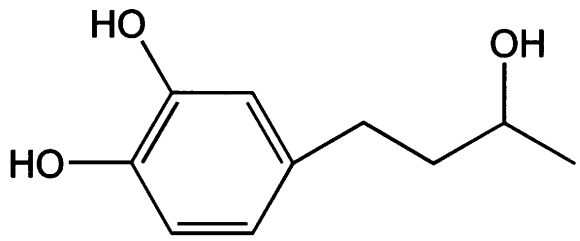
【化３】




(1)

【００１１】

【化４】




(2)

で示されるジヒドロキシフェニル化合物を含有することを特徴とする皮膚化粧料にある。

【００１２】

【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。

【００１３】

前記一般式（１）で示される4-(3',4'-dihydroxyphenyl)-butane-2-oneを得る方法としては、ショウガに含まれるジンゲロン［4-(3'-methoxy-4'-hydroxyphenyl)-butane-2-one］から、公知の方法を用いて得ることができる。例えば、ジンゲロンを、三臭素化ホウ素やヨウ化水素酸等を用いて、メチルエーテルを開裂することにより容易に得ることができる。

【００１４】

また、前記一般式（２）で示される4-(3',4'-dihydroxyphenyl)-butane-2-olを得る方法としては、ジンゲロンを水素化ホウ素ナトリウムで還元することにより得られる4-(3'-methoxy-4'-hydroxyphenyl)-butane-2-olから、同様の方法を用いて、4-(3',4'-dihydroxyphenyl)-butane-2-olを得ることができる。また、これらは天然物から抽出しても得ることができる。

【００１５】

上記一般式（１）又は（２）で示されるジヒドロキシフェニル化合物の皮膚化粧料中への配合量は、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）である。

【００１６】
化合物の配合量が０．０１ｗ％未満では本発明の目的とする効果が充分ではない場合があり、５．０ｗ％を越えて配合しても、その増加分に見合った効果の向上は望めなかったり、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ので好ましくない。
【００１７】
本発明の皮膚化粧料は、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型エマルション、適当な腑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。この皮膚化粧料は、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。
【００１８】
尚、本発明の皮膚化粧料には、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、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、クインスシード、ペクチン、カラーギナン、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ーポリマー、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。
【００１９】
【実施例】
以下、合成例、実施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。
【００２０】
合成例１［4-(3',4'-dihydroxyphenyl)-butane-2-oneの合成例］
ジンゲロン［4-(3'-methoxy-4'-hydroxyphenyl)-butane-2-one］をジクロロメタンに溶解した後、－３０℃にて１．０Ｍの三臭素化ホウ素／ジクロロメタン溶液を加えた。攪拌下、室温まで徐々に反応系の温度を上げた後、室温下で更に２時間反応させた。氷水を加えた後、２％炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルにて有機層を抽出した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。有機層を減圧下に濃縮し得た褐色オイルをシリカゲルクロマトグラフィ（展開溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝７／３）にて精製することにより、本発明で用いる4-(3',4'-dihydroxyphenyl)-butane-2-oneを得た。得られた4-(3',4'-dihydroxyphenyl)-butane-2-oneの構造はＧＣ－ＭＳ及びＮＭＲにて確認した（図１及び図２）。
【００２１】
合成例２［4-(3',4'-dihydroxyphenyl)-butane-2-olの合成例］
ジンゲロン［4-(3'-methoxy-4'-hydroxyphenyl)-butane-2-one］を水素化ホウ素ナトリウムにて還元することにより得た、4-(3'-methoxy-4'-hydroxyphenyl)-butane-2-olを用い合成例１と同様の方法で得た。得られた4-(3',4'-dihydroxyphenyl)-butane-2-olの構造はＧＣ－ＭＳ及びＮＭＲにて確認した（図３、図４及び図５）。
【００２２】

上記合成例１及び２で得たジヒドロキシフェニル化合物に対し、下記（１）メラニン生成抑制試験及び（２）活性酸素生成抑制試験を実施した。

【００２３】

実施例１～６、比較例１、２

（１）メラニン生成抑制試験

Ｂ１６メラノーマ細胞（３×１０$^5$個）をφ９０ｍｍのプラスチックシャーレにまき、試料エタノール溶液をエタノール終濃度１％となるように添加した１０％ＦＢＳ－ＤＭＥＭ培地１０ｍｌで、３７℃、５％$CO_2$雰囲気下、７２時間培養を行った。培養終了後、ＰＢＳで洗浄、トリプシン－ＥＤＴＡで、細胞を剥がし、遠心し細胞を採集した。得られた細胞を、５％ＴＣＡ，エタノール－エーテル＝３：１、エーテルで処理した。更に、ソルエン３５０で溶解し、分光光度計を用いて、波長４００ｎｍでの吸光度を測定した。一方、試料溶液の代わりにエタノールのみを同様に加えたものの吸光度を１００として、その阻害率（％）を求めた。

【００２４】

（２）活性酸素生成抑制試験（ＮＢＴ法）

０．０５Ｍ炭酸ナトリウム緩衝液（ｐＨ１０．２）２．４ｍｌ、（３ｍＭ）キサンチン０．１ｍｌ、（３ｍＭ）ＥＤＴＡ０．１ｍｌ、０．１５％牛血清アルブミン０．１ｍｌ、（０．７５ｍＭ）ニトロブルーテトラゾリウム０．１ｍｌの組成中に、各濃度の試料の１％エタノール溶液を０．１ｍｌ加え、２５℃、１０分加温する。そこにバターミルク由来の２５０倍希釈キサンチンオキシダーゼ（シグマ社製）０．１ｍｌを加え、２５℃、２０分間反応させた。６ｍＭ塩化銅０．１ｍｌ加え、反応を停止して分光光度計を用いて波長５６０ｎｍでの吸光度を測定した。試料溶液の代わりに、１％エタノール溶液を０．１ｍｌ加えたものの吸光度を１００として、抑制率（％）を求めた。

【００２５】

【表１】

| | 試料 | 終濃度 (wt%) | メラニン生成抑制試験 阻害率（％） | 活性酸素生成抑制試験 阻害率（％） |
|---|---|---|---|---|
| 実施例１ | （ｉ） | 0.01 | 98.5 | 94.6 |
| 実施例２ | （ｉ） | 0.001 | 75.4 | 78.5 |
| 実施例３ | （ｉ） | 0.0001 | 45.6 | 65.8 |
| 実施例４ | （ｉｉ） | 0.01 | 96.5 | 83.5 |
| 実施例５ | （ｉｉ） | 0.001 | 65.3 | 55.3 |
| 実施例６ | （ｉｉ） | 0.0001 | 33.1 | 45.3 |
| 比較例１ | － | － | 0 | 0 |
| 比較例２ | アルブチン | 0.01 | 15.8 | 5.6 |

（ｉ）　；　4-(3',4'-dihydroxyphenyl)-butane-2-one
（ｉｉ）；　4-(3',4'-dihydroxyphenyl)-butane-2-ol

【００２６】

表１より明らかなように、本発明に係るジヒドロキシフェニル化合物は、メラニン生成及び活性酸素生成を抑制する効果に優れていた。

【００２７】

後述の皮膚化粧料において実施した各種試験；（３）紫外線紅斑抑制試験（４）美白実用試験（５）官能試験は、次の通りである。

【００２８】

（３）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下記判定基準に従い判定し、平均点により評価を行った。

【００２９】

| （判定基準） | 評価 |
|---|---|
| 境界明瞭な紅斑 | ２ |
| 中間 | １．５ |
| 境界不明瞭な紅斑 | １ |
| 中間 | ０．５ |
| 無紅斑 | ０ |

【００３０】

（４）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、評価結果は、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。

【００３１】

（５）官能試験

被験者２０名が試料を１０日間連用した後の試料の特性を評価した。評価結果は、皮膚の潤い及び皮膚への親和性に関し、「皮膚に潤いが生じた」、「皮膚への親和性が良い」と回答した人数で示した。

【００３２】

実施例７～１２、比較例３、４（スキンローション）

下記原料組成において、表２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、前記の紫外線紅斑抑制試験、美白実用試験及び官能試験を実施した。結果を併せて表２に示す。

【００３３】

| 原料成分 | 配合量（ｗｔ％） |
|---|---|
| （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 |
| ジブチルヒドロキシトルエン | ０．０１ |
| 香料 | ０．０５ |
| （Ｂ） | |
| 表２に記載 | |
| （Ｃ） | |
| グリセリン | ５．０ |
| キサンタンガム | ０．１ |
| ヒドロキシエチルセルロース | ０．１ |
| 精製水 | 残量 |

【００３４】

・調製法

上記記載の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、分

散し次いで容器に充填した。

【００３５】

【表２】

| | （Ｂ）成分（有効成分） | 濃度（wt%） | 紫外線紅斑抑制試験 | 美白実用試験（人） | 官能 試験（人） | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 潤い | 親和性 |
| 実施例７ | （ｉ） | 3 | 0.35 | 18 | 19 | 17 |
| 実施例８ | （ｉ） | 0.5 | 0.75 | 15 | 13 | 18 |
| 実施例９ | （ｉ） | 0.01 | 1 | 12 | 13 | 13 |
| 実施例１０ | （ｉｉ） | 3 | 0.5 | 16 | 18 | 16 |
| 実施例１１ | （ｉｉ） | 0.5 | 0.75 | 15 | 14 | 16 |
| 実施例１２ | （ｉｉ） | 0.01 | 1.25 | 11 | 13 | 10 |
| 比較例３ | － | － | 2 | 0 | 2 | 4 |
| 比較例４ | アルブチン | 3 | 1.75 | 3 | 4 | 4 |

（ｉ） ； 4-(3',4'-dihydroxyphenyl)-butane-2-one
（ｉｉ）； 4-(3',4'-dihydroxyphenyl)-butane-2-ol

【００３６】

表２に示す如く、実施例７～１２は優れた紫外線紅斑抑制、美白効果、官能特性を示した。また、実施例７～１２の本発明に係る皮膚化粧料であるスキンローションは、感作、ヒト皮膚での使用において皮膚刺激等は生じなかった。

【００３７】

実施例１３～１８、比較例５、６（スキンクリーム）

下記の原料組成において、表３に記載の如く有効成分を配合して、スキンクリームを調製し、前記の紫外線紅斑抑制試験、美白実用試験及び官能試験を実施した。結果を併せて表３に示す。

【００３８】

| 原料成分 | 配合量（ｗｔ％） |
|---|---|
| （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（６）ソルビタン | １．０ |
| ワセリン | ４．０ |
| 流動パラフィン | １２．０ |
| （Ｂ） | |
| 表３に記載 | |
| （Ｃ） | |
| Ｎ－ステアロイル－Ｌ－グルタミン酸ナトリウム | ５．０ |
| カラギーナン | ０．３ |
| メチルパラベン | ０．１ |
| 精製水 | 残量 |

【００３９】

・調製法

上記記載のＡ成分、Ｂ成分をＣ成分に混合したものを、各々均一に加熱溶解して温度を８０℃にした。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。

【００４０】

【表３】

| | （Ｂ）成分（有効成分） | 濃度（wt%） | 紫外線紅斑抑制試験 | 美白実用試験（人） | 官能試験（人） | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 潤い | 親和性 |
| 実施例１３ | （ｉ） | 3 | 0.3 | 19 | 19 | 17 |
| 実施例１４ | （ｉ） | 0.5 | 0.6 | 16 | 14 | 18 |
| 実施例１５ | （ｉ） | 0.01 | 1 | 14 | 15 | 13 |
| 実施例１６ | （ｉｉ） | 3 | 0.5 | 18 | 18 | 18 |
| 実施例１７ | （ｉｉ） | 0.5 | 0.6 | 17 | 14 | 16 |
| 実施例１８ | （ｉｉ） | 0.01 | 1.25 | 13 | 13 | 14 |
| 比較例５ | － | － | 2 | 0 | 2 | 4 |
| 比較例６ | アルブチン | 3 | 1.75 | 3 | 4 | 4 |

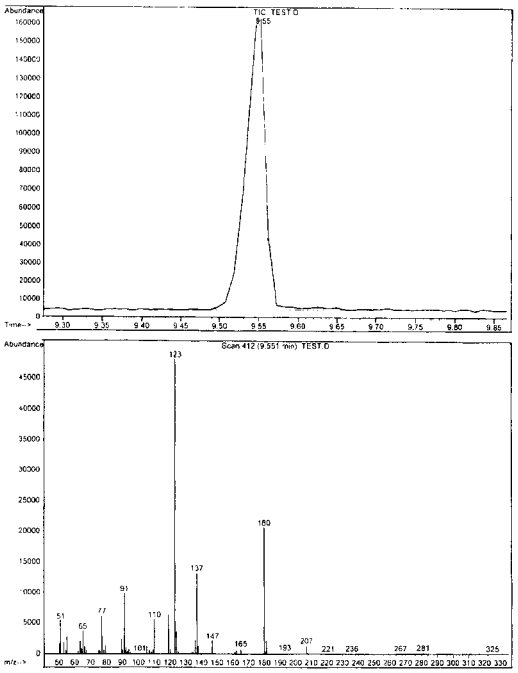
（ｉ）　；　4-(3',4'-dihydroxyphenyl)-butane-2-one
（ｉｉ）；　4-(3',4'-dihydroxyphenyl)-butane-2-ol

【００４１】
表３に示す如く、比較例５、６は諸試験において良好な結果は示さなかった。実施例１３～１８は、上記試験の全てにおいて明らかに良好な結果を示した。実施例７～１２の本発明に係る皮膚化粧料であるスキンクリームは、感作、ヒト皮膚での使用において皮膚刺激等は生じなかった。

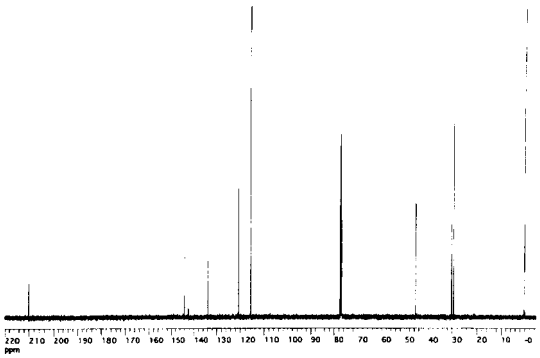
【００４２】
【発明の効果】
以上記載の如く、本発明に係るジヒドロキシフェニル化合物である4-(3',4'-dihydroxyphenyl)-butane-2-one及び／又は4-(3',4'-dihydroxyphenyl)-butane-2-olを含有する皮膚化粧料は、紫外線による皮膚の炎症抑制効果に優れ、メラニン色素の産生抑制効果及び皮膚の色素沈着の速やかな淡色化効果に優れ、皮膚刺激が無く、使用感に優れた皮膚化粧料として有用である。

【図面の簡単な説明】
【図１】本発明で示した4-(3',4'-dihydroxyphenyl)-butane-2-oneのＧＣ－ＭＳスペクトルを示す図である。
【図２】本発明で示した4-(3',4'-dihydroxyphenyl)-butane-2-oneの$^{13}$Ｃ－ＮＭＲスペクトルを示す図である。
【図３】本発明で示した4-(3',4'-dihydroxyphenyl)-butane-2-olのＧＣ－ＭＳスペクトルを示す図である。
【図４】本発明で示した4-(3',4'-dihydroxyphenyl)-butane-2-olの$^{13}$Ｃ－ＮＭＲスペクトルを示す図である。
【図５】本発明で示した4-(3',4'-dihydroxyphenyl)-butane-2-olの$^{1}$Ｈ－ＮＭＲスペクトルを示す図である。

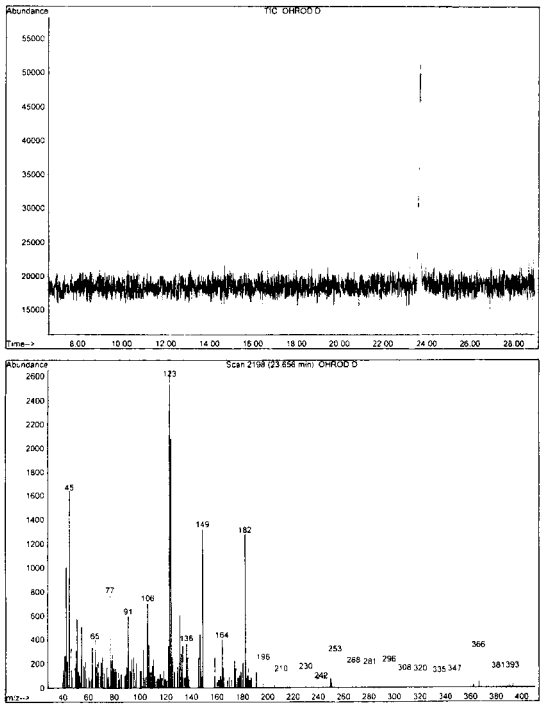
【図１】


TIC TEST.D
Scan 412 (9.551 min) TEST.D
Abundance
Time-->
m/z-->

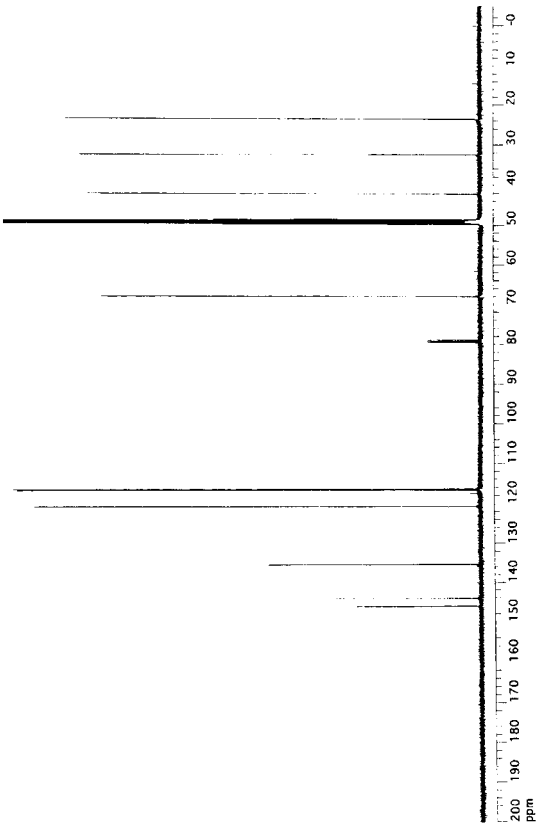
【図２】


ppm

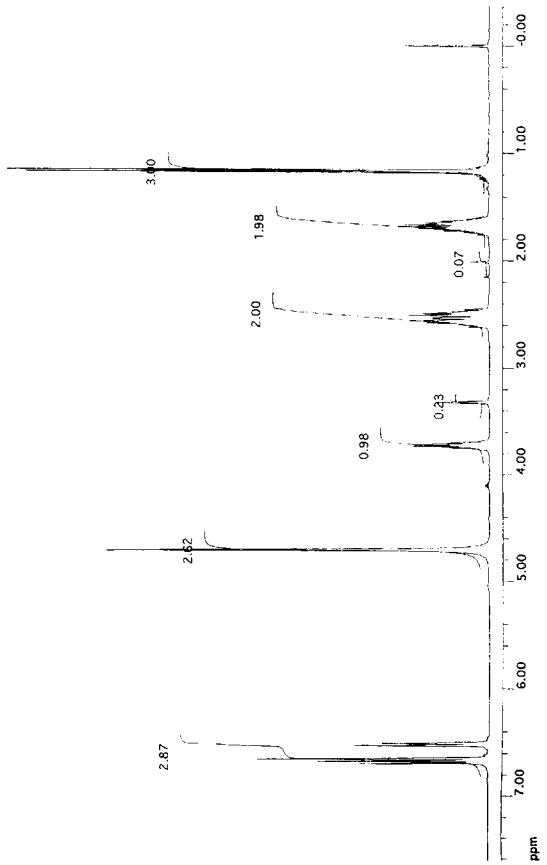
【図３】


TIC OHROD.D
Scan 2198 (23.658 min) OHROD.D
Abundance
Time-->
m/z-->

【図４】


ppm

【図５】


3.00
1.98
0.07
2.00
0.23
0.98
2.62
2.87
-0.00
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00
7.00
ppm

フロントページの続き

(74)代理人 100111028
弁理士 山本 博人
(72)発明者 横田 朋宏
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
(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 中津川 弘子
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 山崎 俊介
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 北畑 勝彦

(56)参考文献 特開平１０－２６５３２５（ＪＰ，Ａ）
特開平１０－１５８１４８（ＪＰ，Ａ）
特開平０６－３２１７６４（ＪＰ，Ａ）
特開平０５－１３９９４６（ＪＰ，Ａ）
特開昭６４－０３８００９（ＪＰ，Ａ）
特開平０６－０４０８９６（ＪＰ，Ａ）
特開平０２－２５５６０７（ＪＰ，Ａ）
特開昭６２－０３６３０５（ＪＰ，Ａ）
特開昭６２－０１９５１０（ＪＰ，Ａ）
特開平０７－２０６７５３（ＪＰ，Ａ）
Xenobiotica, 1976, Vol.6, No.7, pages 411-432
Xenobiotica, 1982, Vol.12, No.4, pages 249-257
Phytochemistry, 1980, Vol.19, No.12, pages 2717-2721
Phytochemistry, 1990, Vol.29, No.12, pages 3853-3858
Phytochemistry, 1994, Vol.36, No.4, pages 1031-1033
Phytochemistry, 1993, Vol.33, No.6, pages 1489-1491
Phytochemistry, 1993, Vol.33, No.3, pages 697-699
Biol. pharm. bull., 1994, Vol.17, No.2, pages 266-269
Arzneimittel-forschung, 1990, Vol.40, No.1, pages 89-91
Chem. pharm. bull., 1990, Vol.38, No.3, pages 842-844

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
A61K 8/00 - 8/99
A61Q 1/00 - 99/00
REGISTRY(STN)
CA(STN)
MEDLINE(STN)
EMBASE(STN)
BIOSIS(STN)