(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3560362号
(P3560362)
(45)発行日　平成16年9月2日(2004.9.2)　(24)登録日　平成16年6月4日(2004.6.4)

(51)Int.Cl.[7]	F I		
A61K 31/215	A61K	31/215	
A61K 7/00	A61K	7/00	C
A61K 7/48	A61K	7/00	W
A61P 17/00	A61K	7/48	
// C07C 69/732	A61P	17/00	

請求項の数 1　(全 9 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願平6-118776
(22)出願日　平成6年5月31日(1994.5.31)
(65)公開番号　特開平7-324031
(43)公開日　平成7年12月12日(1995.12.12)
審査請求日　平成12年9月25日(2000.9.25)

(73)特許権者　591062065
株式会社アドバンストスキンリサーチ研究所
神奈川県横浜市金沢区福浦２丁目１２番地１
(74)代理人　100077517
弁理士　石田　敬
(74)代理人　100088269
弁理士　戸田　利雄
(74)代理人　100082898
弁理士　西山　雅也
(72)発明者　橋爪　論
千葉県柏市北柏１－７－２０　スイートパレス北柏２０１

最終頁に続く

(54)【発明の名称】メラニン生成抑制剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
シクランデレートを有効成分として含有することを特徴とするメラニン生成抑制剤。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【産業上の利用分野】
本発明はシクランデレートを有効成分として含有するメラニン生成抑制剤に関する。メラニン生成抑制剤は美白化粧料および皮膚老化防止剤などとして有用である。
【０００２】
【従来の技術】
皮膚老化現象の一つにシミ・ソバカスなどの色素沈着がある。その成因は未だ完全に解明されてはいないが、太陽光などからの紫外線がメラニンを産生するメラノサイトを活性化し、過剰に産生されたメラニンが色素沈着成因の一つであると考えられている。このような観点から、シミ・ソバカスの治療剤または防止剤としては、紫外線吸収剤の他に、従来よりアスコルビン酸やハイドロキノン誘導体などの還元剤、コウジ酸やリノール酸（例えば、特開昭６３－２８４１０９号公報、特開平１－８５９０７号公報）などのチロシナーゼ阻害剤、カテコール配糖体などを主成分とする美白剤（例えば、特開平４－１１１５号公報）、フラボノイドを主成分とする美白剤（例えば、特開昭５５－９２３０５号公報）、イソフエルラ酸を主成分とする美白剤（例えば、特開昭６２－１０３１２号公報）、アゼライン酸を主成分とする美白剤（例えば、特開昭６１－８５３０７号公報）などが開発

されてきた。
【０００３】
一方、シクランデレートの薬効としては、神経系を介さずに血管平滑筋に直接作用して、血管を拡張して血流量を増加させる作用が知られており、そのためシクランデレートは脳卒中後遺症、脳梗塞、脳動脈硬化症、中心性網膜炎、メニエル病、凍傷に伴う抹消循環障害などの治療薬として使用されている（医薬品要覧第５版、薬業時報社発行）。また、その薬効を応用した例として、脳血流の促進による乗り物酔いの防止薬（特開昭５７－３２２２９号公報）、または血行促進による養毛効果を期待した養毛料（特開昭６１－６８４０７号公報）などとして利用されている。しかし、シクランデレートにメラニン産生抑制作用があることは知られておらず、これを有効成分として含有せしめて美白剤とすることは知られていない。
【０００４】
【発明が解決しようとする課題】
前記した従来の美白剤はいずれも美白剤として期待された効果が十分でないのが現状であり、シミ、ソバカス防止に対する市場の関心が非常に高まってきた今日、メラニン産生抑制作用のより強い美白剤の開発が望まれている。
従って、本発明の目的は、メラニン産生抑制作用のより強いメラニン生成抑制剤を提供することにある。
【０００５】
【課題を解決するための手段】
本発明者らは前記課題を解決することができるメラニン生成抑制物質の探索を続けた結果、シクランデレートが顕著なメラニン産生抑制作用を有する化合物であることを見出し、本発明をするに至った。
【０００６】
すなわち、本発明に従えば、シクランデレートを有効成分として含有するメラニン生成抑制剤が提供される。
【０００７】
本発明のメラニン生成抑制剤は、日焼けによるシミ、ソバカス、色黒の発生を予防することを目的とした化粧料のような皮膚外用剤または色素沈着症の治療を目的とした薬剤として使用できるものである。本発明のメラニン生成抑制剤を前記用途に用いる場合におけるシクランデレートの配合量には、特に制限はないが、皮膚外用剤や薬剤の全重量あたり、０．１～２０重量％が好ましく、０．５～５重量％が更に好ましい。この使用量が０．１重量％未満では色素沈着の予防の目的を十分に発揮し得ない場合があり、また２０重量％を越えると、以下に述べるような剤型に調製する際に、溶解性や分散性などの点で調製が困難となるおそれがあるので、あまり好ましくない。
【０００８】
本発明のメラニン生成抑制剤は、公知の方法で軟膏剤、クリーム、乳液、パック剤、化粧水などの剤型に調製することができる。また、これらの剤型に調製する際に使用することができる構成成分の種類やその配合量は、従来例に従って、当業者が適宜定めうる範囲である。なおこれらの種類や配合量は以下の実施例により限定されるものではなく、目的の剤型を調節しうることが知られている任意の成分及びその任意の配合割合を用いることができる。なおこれらの皮膚外用剤や薬剤の調製にあたっては、従来から使用されているメラニン生成抑制剤、紫外線吸収剤、紫外線散乱剤、抗炎症剤などを併せて配合してもよい。
【０００９】
【実施例】
以下、実施例によって本発明を更に説明するが、本発明の範囲をこれらの実施例に限定するものでないことは言うまでもない。
【００１０】
実施例１及び比較例１～２

先ず、本発明に係るメラニン生成抑制剤に有効成分であるクランデレートの効果を評価する実験を行った結果を示す。

ＨＭ３ＫＯ細胞白色化効果

細胞白色化効果に使用した細胞はヒト－皮膚由来のメラノーマ細胞ＨＭ３ＫＯである。この細胞は、従来よりこの種の試験で多用されているマウス由来Ｂ１６メラノーマ細胞と同様に、通常の条件下において細胞内にメラニンを多く産生する性質を有し、上記試験に用いる細胞として適するものである。また、本試験ではヒト－由来細胞を用いることから、人体への応用を考慮した薬物評価法としてより適当である。

【００１１】

ＨＭ３ＫＯ細胞を直径１０ｃｍの培養ディッシュに1×10^{5}　個／ディッシュの密度で蒔き、牛胎児血清を１０％含むダルベッコ変法イーグル培地を用い、３７℃で２４時間培養した。その後、培地中濃度が６．２５～５０μＭとなるようにシクランデレートを添加し、６日間培養した。培養後、細胞を回収、遠心することにより細胞ペレットを作り、その色調を肉眼観察により、下記４段階評価法により白色化度を評価した。結果を表１に示す。

【００１２】

＋＋＋：白色化顕著
＋＋：十分な白色化を認める
＋：わずかに白色化を認める程度
±：効果認められず

【００１３】

一方、比較例１及び２としてメラニン生成抑制作用を有することが知られているハイドロキノンモノベンジルエーテル（特開昭６１－２２７５１６号公報参照）及びコウジ酸（特開昭６３－２７７０６１９号公報）をそれぞれ用いて前記実施例との比較を行った。結果を表１に示す。

【００１４】

表１

	実施例１	比較例１	比較例２
濃度（μＭ）	シクランデレート	ハイドロキノンモノベンジルエーテル	コウジ酸
６．２５	＋	±	±
１２．５	＋＋	＋	±
２５	＋＋＋	＋＋	±
５０			＋

【００１５】

表１に示したとおり、シクランデレートは比較に利用したハイドロキノンモノベンジルエーテル及びコウジ酸より強い白色化作用を有している。

【００１６】

実施例２及び比較例３

ＰＵＶＡ処置で有色モルモットＡ－１に誘導される色素沈着の抑制試験

シクランデレートがｉｎ　ｖｉｔｒｏ培養細胞（ＨＭ３ＫＯ）の白色化作用を示すことは前述の通りであるが、実験動物を用いたｉｎ　ｖｉｖｏの試験においても有効な作用を示

すか否かを調べるために次のような試験を行った。

【００１７】

試験に使用した有色モルモットＡ－１はＥｎｌｉｓｈ系の有色モルモットＪＹ－８とハートレー系のアルビノモルモットの交配種であり、シナモン色の被毛を持ち、紫外線により色素沈着が誘導できる。４８週齢の雄性のＡ－１の背部被毛をバリカンとシェーバーにより剃毛した後、背部に色素沈着を起こさせる部位を２×２ｃｍの正方形に区切ってもうけた。この各部位に３０ｐｐｍ　の８－メトキシソラーレン５０μｌを塗布後３０分放置し、長波長紫外線ＵＶ－Ａを１０Ｊ／ｃｍ^2　のエネルギー量で照射した。照射直後から試験部位に５％シクランデレートのエタノール溶液１００μｌを塗布し、その後この塗布を１日２回の頻度で４０日間連続して行ない、色素沈着の程度を、エタノールのみを塗布した対照部位と比較した。その結果、対照部位に比較して５％シクランデレートを塗布した部位では明らかに色素沈着の程度が軽減されていたことが観察された。

【００１８】

表２に色素沈着の程度を色素沈着が弱い順に「１」～「５」の５段階で評価した結果を示す。ここで、「１」とは紫外線無照射部位の皮膚の色調を指し、「５」とは照射部位中最も色素沈着が激しかった皮膚の色調を指す。

また、本評価試験中に、シクランデレートを塗布した部位に赤斑の発生など炎症性の過敏反応が生じるなどの副作用は発現しておらず、シクランデレートが副作用を示し得ない範囲で有効にメラニンの生成を抑えることができることを確認した。

【００１９】

表２

個体Ｎｏ	実施例２	比較例３
1	3	5
2	3	4
3	2	5
4	3	4
5	3	5
6	2	5

【００２０】

次に本発明のメラニン生成抑制外用剤の配合実施例を説明する。

実施例３（軟膏剤１）

	成　分	重量部
Ａ	シクランデレート	１
	白色ワセリン	２５
	ステアリルアルコール	２２
Ｂ	プロピレングリコール	１２
	ラウリル硫酸ナトリウム	１．５
	防腐剤・酸化防止剤	適量
	香料	適量
	精製水	残量
	全量	１００

Ａに属する成分を湯浴上で溶かし（油相）、別にＢに属する成分を加熱溶解する（水相）。得られた油相に水相を加え、撹拌し、乳化後冷却して軟膏剤１を得た。

【００２１】

実施例４（軟膏剤２）

	成　分	重量部
Ａ	シクランデレート	５
	白色ワセリン	４０
	セタノール	１５
	セスキオレイン酸ソルビタン	５
	ラウロマクロゴール	０．５
Ｂ	防腐剤・酸化防止剤	適量
	香料	適量
	精製水	残量
	全量	１００

Ａに属する成分を湯浴上で溶かし（油相）、別にＢに属する成分を加熱溶解する（水相）。油相に水相を加え、撹拌し、乳化後冷却して軟膏剤を得た。

【００２２】

実施例５（中性クリーム）

	成　分	重量部
Ａ	シクランデレート	１０
	ステアリルアルコール	7
	ステアリン酸	2
	水添ラノリン	2
	スクワラン	5
	２－オクチルドデシルアルコール	6
	ＰＯＥ（２５）セチルアルコール	3
	グリセリンモノステアリン酸エステル	2
	プロピレングリコール	5
	防腐剤・酸化防止剤	適量
	香料	適量
	精製水	残量
	全量	１００

精製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）。水相に油相を加え、予備乳化後、ホモミキサーで均一に乳化し、中性クリームを得た。

【００２３】

実施例６（乳液）

	成　分	重量部
Ａ	シクランデレート	０．５
	シリコーンＫＦ５６	2
	ミリスチン酸イソプロピル	3
	ＰＯＥ（２０）ＰＯＰ（４）セチルエーテル	1
Ｂ	グリセリン	3
	ハイビスワコー１０５	０．２
	エタノール	5
	防腐剤・酸化防止剤	適量
	香料	適量
	精製水	残量
	全量	１００

上記処方物Ａ，Ｂを７０℃でそれぞれ溶解し、ＢにＡを加えて均一に乳化して乳液とした

。

【００２４】

実施例７（パック剤）

成　分	重量部
シクランデレート	3
エチルアルコール	１０
グリセリン	5
ジプロピレングリコール	5
ポリエチレングリコール４０００	1
ポリビニルアルコール	１０
酢酸ビニル樹脂エマルジョン	１３
酸化チタン	１２
オリーブ油	3
スクワレン	０．５
防腐剤・酸化防止剤	適量
香料	適量
精製水	残量
全量	１００

各成分を均一に溶解してパック剤を得た。

【００２５】

実施例８（化粧水）

成　分	重量部
シクランデレート	０．５
グリセリン	4
１，３－ブチレングリコール	4
エタノール	7
ＰＯＥ（２０）オレイルアルコール	０．５
防腐剤・酸化防止剤	適量
香料	適量
精製水	残量
全量	１００

精製水に、グリセリン、１，３－ブチレングリコールを溶解する。また、別にエタノールに塩酸イソチペンジル、ＰＯＥ（２０）オレイルアルコールを溶解し、これを前記水溶液

に加え溶解し、濾過して化粧水を得た。

【００２６】

【発明の効果】

前述の如く、本発明により新規でかつ顕著なメラニン産生抑制物質が提供され、この化合物を有効成分とする外用剤などは優れた美白効果を発揮しうるものである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7] FI
C07C 69/732 Z

(72)発明者 大月 美和
茨城県つくば市春日２－２６－２ 苅間ハイツＣ－２０４

審査官 田名部 拓也

(56)参考文献 特開昭６１－１１８３１７（ＪＰ，Ａ）
特開昭５９－０６５００９（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.[7]，ＤＢ名)
A61K 31/215
A61K 7/00 - 7/50
A61P 17/00