

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4633205号
(P4633205)

(45) 発行日 平成23年2月16日 (2011.2.16)

(24) 登録日 平成22年11月26日 (2010.11.26)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 36/18 (2006.01)

A 6 1 K 35/78

C

A 6 1 K 8/97 (2006.01)

A 6 1 K 8/97

A 6 1 P 17/16 (2006.01)

A 6 1 P 17/16

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 Q 19/08 (2006.01)

A 6 1 Q 19/08

請求項の数 3 (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平10-17628

(22) 出願日 平成10年1月14日 (1998.1.14)

(65) 公開番号 特開平11-199504

(43) 公開日 平成11年7月27日 (1999.7.27)

審査請求日 平成16年1月27日 (2004.1.27)

審判番号 不服2007-953 (P2007-953/J1)

審判請求日 平成19年1月11日 (2007.1.11)

(73) 特許権者 591082421

丸善製薬株式会社

広島県尾道市向東町 1 4 7 0 3 番地の 1 0

(74) 代理人 100107515

弁理士 廣田 浩一

(72) 発明者 神原 敏光

広島県尾道市向東町 1 4 7 0 3 - 1 0 丸善
製薬株式会社内

(72) 発明者 木曾 昭典

広島県尾道市向東町 1 4 7 0 3 - 1 0 丸善
製薬株式会社内

(72) 発明者 松本 重剛

広島県尾道市久保 3 - 1 4 - 2 2

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エラスターゼ阻害剤および皮膚外用剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ベルゲニア・クラッシフォリア (*B e r g e n i a c r a s s i f o l i a*) 又はベルゲニア・パープラセンス (*B e r g e n i a p u r p u r a s c e n s*) から、メタノール又はエタノールを 5 0 % 以上含む液により抽出されたエラスターゼ阻害物質を含有することを特徴とするエラスターゼ阻害剤。

【請求項 2】

請求項 1 に記載のエラスターゼ阻害剤を含むことを特徴とする皮膚外用剤。

【請求項 3】

エラスターゼ阻害剤の含有量が 0 . 0 1 ~ 1 0 質量 % である請求項 2 に記載の皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【発明の属する技術分野】

本発明は、人の皮膚の老化防止に有効なエラスターゼ阻害剤および皮膚外用剤に関するものである。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術】

皮膚の老化に関する近年の研究によれば、外見的に老化が認められる皮膚において生じている組織レベルの変化としては皮膚真皮にあるコラーゲンおよびエラスチンの減少、ヒア

10

20

ルロン酸をはじめとするムコ多糖類の減少、表皮細胞の損傷などがある。

【 0 0 0 3 】

これらが並行して進行する皮膚老化の原因としては、一般的には加齢が最も重要なものであるが、乾燥、酸化、太陽光紫外線等も、皮膚老化にかかわる直接的な因子として挙げられる。

【 0 0 0 4 】

上述の皮膚老化現象の中でも特に顕著な結果をもたらすエラスチンの減少は、紫外線によるものと加齢に伴うものとがある。エラスチンは繊維状のコラーゲンに絡み付くようにして存在するコイル状の硬タンパク質であって、弾性体のように伸びたあと元に戻る性質があり、コラーゲンと協同して皮膚にハリや弾力を与えているものである。紫外線はこのエラスチンに特異的に作用するプロテアーゼであるエラスターゼの働きを活性化するので、紫外線を多量に浴びた皮膚ではエラスチンの分解が促進されることになり、その結果、皮膚はハリや弾力を失うに至る (Fragrance Journal 1997-4)。エラスターゼの作用は加齢によっても活発化して同様の結果を招く。

【 0 0 0 5 】

したがって、エラスターゼの過度の作用を抑制することができれば上記機構による皮膚老化の防止が可能になる。このような観点からエラスターゼ阻害作用を有する物質の探索が進められた結果、イジュ、ユーカリ、コミカンソウ等の抽出物が有効であることが確認された (特開平 9 - 9 5 4 2 0 , 同 9 - 8 7 1 3 7 , 同 9 - 8 7 1 3 6) 。

【 0 0 0 6 】

【 発明が解決しようとする課題 】

本発明の目的は、強いエラスターゼ阻害作用を有すると共に皮膚外用剤に配合して使用するのに適した性質を有する物質を天然物由来の物質の中からを見いだし、皮膚老化防止の新規な手段を提供することにある。

【 0 0 0 7 】

【 課題を解決するための手段 】

前記課題を解決するための手段としては、以下の通りである。

< 1 > ベルゲニア・クラッシフォリア (*Bergenia crassifolia*) 又はベルゲニア・パープラセンス (*Bergenia purpurascens*) から、メタノール又はエタノールを 5 0 % 以上含む液により抽出されたエラスターゼ阻害物質を含有することを特徴とするエラスターゼ阻害剤である。

< 2 > 前記 < 1 > に記載のエラスターゼ阻害剤を含むことを特徴とする皮膚外用剤である。

< 3 > エラスターゼ阻害剤の含有量が 0 . 0 1 ~ 1 0 質量 % である前記 < 2 > に記載の皮膚外用剤である。

【 0 0 0 8 】

【 発明の実施の形態 】

ベルゲニア・クラッシフォリア (*Bergenia crassifolia* ; 和名 : ナガバユキノシタ) およびベルゲニア・パープラセンス (*Bergenia purpurascens*) はヒマラヤユキノシタ属ユキノシタ科に属する植物であって、中国では前者が厚叶岩白菜、後者が岩白菜の名で生薬として利用されている。薬効については虚弱体質、吐血、咯血、炎症性腫脹などに有効とされており、全草を利用する。その他、お茶として利用する地方もある (平凡社・世界有用植物辞典) 。しかしながら、この植物がエラスターゼ阻害物質を含有することは知られていなかった。

【 0 0 0 9 】

エラスターゼ阻害物質は、前記ヒマラヤユキノシタ属植物の根の部分に多く含まれている。有効成分の抽出は乾燥物について行うことが望ましく、新鮮なものは抽出効率が悪い。抽出溶媒としては、水、親水性有機溶媒またはそれらの混合物を使用することができ、親水性有機溶媒としてはメタノール、エタノール等の低級脂肪族アルコール、酢酸エチル等が好適である。

【 0 0 1 0 】

抽出方法には制限がなく、室温ないし還流加熱下に任意の装置を用いて抽出することができる。簡単には、抽出溶媒を満した処理槽に抽出原料を投入し、ときどき攪拌しながら可溶性成分を溶出させる。得られた抽出液を濃縮、乾燥すると、エラスターゼ阻害作用を有する抽出物が得られる。

【 0 0 1 2 】

上述のようにして得られた抽出液または抽出物は、いずれも原料に由来する好ましい芳香を有し、そのままでエラスターゼ阻害剤として利用可能であるが、必要ならば、エラスターゼ阻害活性の向上や脱色・脱臭等を目的とする精製を施したり、任意の助剤と混合して製剤化してもよい。

10

【 0 0 1 3 】

本発明のエラスターゼ阻害剤は、軟膏、クリーム、乳液、ローション、パック、浴用剤等の皮膚外用剤に配合して皮膚から吸収させることにより、皮膚の老化防止に役立たせることができる。配合可能な皮膚外用剤は、本発明のエラスターゼ阻害剤のみが主剤となるものに限られるわけではない。たとえば、アボガド油、パーム油、ピーナッツ油、牛脂、コメヌカ油、ホホバ油、カルナバロウ、ラノリン、流動パラフィン、スクワラン、オキシステアリン酸、イソステアリルアルコール等の油性成分；グリセリン、ソルビトール、ポリエチレングリコール、コラーゲン、ヒアルロン酸およびその塩、コンドロイチン硫酸およびその塩などの保湿剤；パラジメチルアミノ安息香酸アミル、ウロカニン酸、ジイソプロピルケイ皮酸エチル等の紫外線吸収剤等を１種以上含有し、さらにエリソルビン酸ナトリウム、セージエキス、パラヒドロキシアニソール等の酸化防止剤；ステアリル硫酸ナトリウム、セチル硫酸ジエタノールアミン、セチルトリメチルアンモニウムクロライド、イソステアリン酸ポリエチレングリコール、ステアリン酸グリセリル等の界面活性剤；エチルパラベン、ブチルパラベン等の防腐剤；オウバク、オウレン、シコン、シャクヤク、センブリ、バーチ、ビワ等の抽出物、グリチルリチン酸誘導体、グリチルレチン酸誘導体、サリチル酸誘導体、ヒノキチオール、酸化亜鉛、アラントイン等の消炎剤；胎盤抽出液、グルタチオン、ユキノシタ抽出物、アルピチン、アスコルビン酸誘導体等の美白剤；ニンジン、アロエ、ゼニアオイ、アイリス、ブドウ、ヨクイニン、ヘチマ、ユリ等の抽出物、ローヤルゼリー、感光素、コレステロール誘導体、各種アミノ酸類の賦活剤；サフラン、センキュウ、ショウキョウ、オトギリソウ、オノニス、ローズマリー、ニンニク等の抽出物； - オリザノール、デキストラン硫酸ナトリウム等の血行促進剤；硫黄、チアントール等の抗脂漏剤；香料、水、アルコール、カルボキシビニルポリマー等の増粘剤；チタンイエロー、カーサミン、ベニバナ赤、任意の助剤を含有するものに適宜配合することができる。

20

30

【 0 0 1 4 】

皮膚外用剤に対する本発明のエラスターゼ阻害剤の好適配合率は、未精製の標準的な抽出物からなるものの場合で約 0.01 ~ 10 重量 % である。

【 0 0 1 5 】

【 実施例 】

以下、実施例を示して本発明をさらに詳細に説明する。

40

【 0 0 1 6 】

製造実施例

原料植物体の根部の乾燥粉末 100 g を抽出溶媒 500 ml に投入し、還流抽出器で 1 時間加熱抽出する処理を 2 回行う。得られた抽出液を合わせて減圧下に濃縮し、さらに乾燥して、抽出物を得る。

ベルゲニア・クラッシフォリアおよびベルゲニア・パープラセンスについて上記の抽出を行なった結果を表 1 に示す。

【 0 0 1 7 】

【 表 1 】

抽出物収率（対原料植物体重量 %）

50

原料植物体	水抽出	50%メタノール抽出	エタノール抽出
B・クラッシフォリア	16.8	21.5	28.0
B・パープラセンス	17.0	20.8	27.5

【0018】

得られた抽出物のうち、B・クラッシフォリアの各抽出物を後記実施例1～3で使用した。また、50%メタノール抽出物について、下記の試験法によりエラスターゼ阻害活性を試験した。試験結果を表2に示す。

【0019】

試験法：96穴マイクロプレートを用意し、1穴に対して試料溶液（溶媒：DMSO + 水）50μl、基質溶液（2mM N-methoxysuccinyl-Ala-Ala-Pro-Val-p-nitroanilide）25μlおよびエラスターゼ溶液（ヒト好中球由来エラスターゼ；6μg/ml）を添加する。25℃で30分間反応させたのち、反応液を採取して415nmの吸光度を測定する。上記と同様の酵素反応と吸光度測定を、試料溶液の代わりに試料溶液と等量の溶媒のみを添加して行う。さらに、それぞれの場合について、エラスターゼ溶液を添加せずに同じ操作と測定を行う。

【0020】

測定結果より、下記の式によりエラスターゼ阻害率を算出する。

$$\text{エラスターゼ阻害率}(\%) = [1 - (A - B) / (C - D)] \times 100$$

但し、

A：試料溶液添加，酵素添加時の吸光度

B：試料溶液添加，酵素無添加時の吸光度

C：試料無添加，酵素添加時の吸光度

D：試料無添加，酵素無添加時の吸光度

試料溶液の濃度を種々変更して上記阻害率の測定を行い、エラスターゼの活性を50%阻害する試料溶液濃度を内挿法により求める。

【0021】

【表2】

原料植物体	50阻害濃度 (ppm)
B・クラッシフォリア	8.3
B・パープラセンス	9.1

【0022】

実施例1

下記組成の化粧水を常法により製造した。

B・クラッシフォリア水抽出物	0.15 g
グリセリン	4 g
1,3-ブチレングリコール	4 g
エタノール	7 g
POE・オレイルアルコール	0.5 g
メチルパラベン	0.05 g
クエン酸	0.01 g
クエン酸ソーダ	0.1 g
香料	0.05 g
精製水	残部（全量を100mlとする）

【0023】

実施例2

下記組成のクリームを常法により製造した。

B・クラッシフォリアエタノール抽出物	0.5 g	
セトステリルアルコール	3.5 g	
スクワラン	40 g	
ミツロウ	3 g	
還元ラノリン	5 g	
エチルパラベン	0.3 g	
ポリオキシエチレン	2 g	
ステアリン酸モノグリセリド	2 g	
1,3-ブチレングリコール	5 g	
香料	0.03 g	10
グリセリン	5 g	
精製水	残部(全量を100mlにする)	

【0024】**実施例3**

下記組成のパックを常法により製造した。

B・クラッシフォリア50%メタノール抽出物	0.5 g	
ポリビニルアルコール	15 g	
ポリエチレングリコール	3 g	
プロピレングリコール	7 g	
エタノール	10 g	20
メチルパラベン	0.05 g	
香料	0.05 g	
精製水	残部(全量を100mlにする)	

【0025】**【発明の効果】**

上述のように、本発明によれば皮膚の老化防止に有効な新規なエラスターゼ阻害剤および皮膚外用剤が提供された。本発明のエラスターゼ阻害剤の有効成分は、エラスターゼ阻害作用に優れているだけでなく、既に生薬として利用されてきた植物体から抽出されるものであるから安全性にも優れている。

フロントページの続き

合議体

審判長 内田 淳子

審判官 森井 隆信

審判官 内藤 伸一

(56)参考文献 特開平 6 - 3 2 9 5 4 5 号公報
特開昭 6 2 - 2 1 5 5 1 2 号公報

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
A61K36/185
BIOSIS/MEDLINE/EMBASE/WPIDS