

(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2007-84508  
(P2007-84508A)

(43) 公開日 平成19年4月5日(2007.4.5)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 36/18 (2006.01)	A 6 1 K 35/78 C	4 C 0 8 3
A 6 1 K 36/00 (2006.01)	A 6 1 K 35/78 W	4 C 0 8 8
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 I O 5	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 17 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2005-277870 (P2005-277870)	(71) 出願人	000001959 株式会社資生堂 東京都中央区銀座7丁目5番5号
(22) 出願日	平成17年9月26日 (2005.9.26)	(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】 新規血管内皮増殖因子発現阻害剤

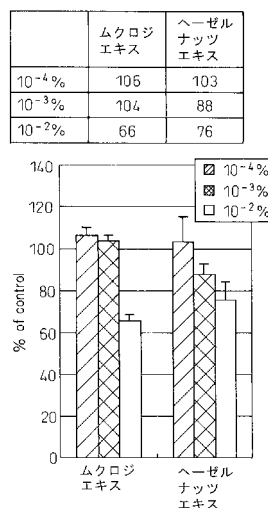
(57) 【要約】

【課題】 新規血管内皮増殖因子発現阻害剤の提供。

【解決手段】 本発明はムクロジエキス (Mukurossi Peel Extract) 及びヘーゼルナッツエキス (Hazelnut Extract) から成る群から選ばれる 1 又は 2 種の生薬を含有することを特徴とする、抗老化剤、血管新生阻害剤又は血管内皮増殖因子発現阻害剤を提供する。

【選択図】 図 1

図 1



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

ムクロジエキス (Mukurossi Peel Extract) 及びヘーゼルナッツエキス (Hazelnut Extract) から成る群から選ばれる 1 又は 2 種の生薬を含有する、抗老化剤。

**【請求項 2】**

ムクロジエキス及びヘーゼルナッツエキスから成る群から選ばれる 1 又は 2 種の生薬を含有する、血管新生阻害剤。

**【請求項 3】**

ムクロジエキス及びヘーゼルナッツエキスから成る群から選ばれる 1 又は 2 種の生薬を含有する、血管内皮増殖因子 (VEGF) 発現阻害剤。

10

**【請求項 4】**

老化を抑制するための方法であって、請求項 1 記載の抗老化剤を皮膚に塗布すること含んで成る美容方法。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

本発明は抗老化剤、特に抗光老化作用を発揮する抗老化剤、あるいは血管新生阻害剤又は VEGF 発現阻害剤に関する。

**【背景技術】****【0002】**

血管新生とは、血管が新たに形成される現象をいう。血管は、組織又は器官においてタンパク質分解酵素の働きにより血管の基底膜が分解されることで血管内皮細胞が遊走し、増殖して細胞外マトリックスに接着し、その血管内皮細胞が分化して血管腔を形成することにより新たに形成される。血管新生は、創傷治癒過程のような正常反応の他に、癌の増殖や転移、糖尿病性網膜症、血管新生緑内障、炎症性皮膚疾患、乾癬、リウマチ様関節炎、変形性関節炎、加齢性黄斑変性症、慢性気管支炎、粥状動脈硬化症、心筋梗塞等の様々な疾患の病因、又は病態の悪化に関与していることでも知られる。

20

**【0003】**

血管新生因子のうち、血管内皮増殖因子「VEGF」は、血管内皮細胞の増殖誘導と生存維持、血管透過性の亢進、血圧の調節、血小板による遊走、マクロファージに対する走化性などをはじめとして、血管新生のみならず、血管・血液・凝固系など多彩に機能している。血管内皮細胞の VEGF の発現又は活性を阻害する化合物は血管新生阻害剤として、上記癌、糖尿病性網膜症、各種関節炎をはじめとする様々な疾患の治癒や予防、あるいは皮膚老化の予防、改善のための薬剤として期待される。

30

**【0004】**

また、最近になって、皮膚の血管系における内皮細胞も皮膚の老化に関与していることが報告されている (国際公開公報 W O 2 0 0 3 / 0 8 4 3 0 2 ) 。

**【0005】**

皮膚の血管系は、正常皮膚の構造と機能を維持するために必須である。それ以上に、皮膚の血管系は毛髪成長の制御、紫外線による皮膚損傷の鎮静、加齢による皮膚老化、刺激と炎症に対する皮膚反応ならびに組織の修復のそれぞれにおいて主要な役割を演じている。血管は正常な成人皮膚では定常的に働いているが、異なる刺激に対しては迅速に活性化し、そして血管拡張と既存の血管から新しい毛細血管を形成する血管新生を伴って反応する。これらの変化は、前血管新生分子 (血管新生促進因子) と抗血管新生分子 (血管新生抑制因子) の両方の間におけるバランスに依存している。そして、正常皮膚は、血管新生促進因子よりも内在性の血管新生抑制因子が優位に働いていることが判明している。

40

**【0006】**

VEGF は、血管透過性因子としても知られているが、最近の研究によりヒト皮膚における主要な血管新生促進因子であることが示唆されている。正常な皮膚において、VEGF はケラチノサイトにより少量分泌され、真皮の微小血管内皮細胞上の特異的なレセプタ

50

ーに結合し、それによって内皮細胞の生存能力を確保することにより、上部の網状構造の血管を維持している。炎症あるいは創傷治癒時の肥厚した表皮における V E G F は、非常に高く発現していて、それゆえ、血管が無い表皮のために真皮での血管の増加と栄養供給を導いている。

【 0 0 0 7 】

皮膚において V E G F や血管新生抑制因子を過剰発現するトランスジェニックモデルを用いた *in vivo* の研究により、これらの血管新生促進因子や血管新生抑制因子のレベルの調節が、紫外線による損傷と皮膚のしわの程度、刺激性の皮膚反応、そして皮膚損傷の修復に著しい影響を及ぼすことが示された (国際公開公報 W O 2 0 0 3 / 0 8 4 3 0 2 )

10

【 0 0 0 8 】

紫外線をマウスに長期間照射すると顕著なしわが形成されるが、驚くべきことに、その際に皮下血管の顕著な成長が、血管の拡大及び枝分かれの増大を伴って認められた。また、マウスに紫外線を長期間照射すると、血管内皮増殖因子の発現も亢進されることが見出された。このことからして、紫外線照射等の皮膚傷害によるしわの形成には、血管内皮細胞の新生が関与していることが明らかであり、換言すれば血管内皮細胞の新生を抑制し、しかも血管内皮細胞の細胞死を誘導することでしわの形成を抑制することができることが明らかである。

【 0 0 0 9 】

【特許文献 1】国際公開公報 W O 2 0 0 3 / 0 8 4 3 0 2

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 0 】

本発明の課題は、新規の抗老化剤、血管新生阻害剤又は V E G F 発現阻害剤の提供にある。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 1 】

本発明者は鋭意検討の結果、所定の生薬、即ち、ムクロジエキス (Mukurossi Peel Extract) 及びヘーゼルナッツエキス (Hazelnut Extract) が V E G F の発現を阻害することを見出した。

30

【 0 0 1 2 】

従って、本発明はムクロジエキス及びヘーゼルナッツエキスから成る群から選ばれる 1 又は 2 種の薬剤を含有する抗老化剤を提供する。かかる抗老化剤はしわの形成、特に光老化によるしわの形成を防止又は抑制するのに極めて有効である。

【 0 0 1 3 】

本発明は更に、老化を抑制するための方法であって、上記抗老化剤を皮膚に塗布すること含んで成る方法に関する。

【 0 0 1 4 】

別の観点において、本発明はムクロジエキス及びヘーゼルナッツエキスから成る群から選ばれる 1 又は 2 種の薬剤を含有する血管新生阻害剤を提供する。本発明はさらに、ムクロジエキス及びヘーゼルナッツエキスから成る群から選ばれる 1 又は 2 種の薬剤を含有する V E G F 発現阻害剤も提供する。

40

【発明の効果】

【 0 0 1 5 】

ムクロジエキス及びヘーゼルナッツエキスは皮膚老化の抑制や、血管新生を原因とする疾患、例えば癌の治療・予防に有効である。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 1 6 】

V E G F の発現を阻害する生薬のスクリーニングは、下記の実施例、実験 1 において詳細に記載の通り、V E G F プロモーターの下流にルシフェラーゼをレポーター遺伝子とし

50

て結合させたDNA構築体を導入したHaCat細胞株に各種候補薬剤を作用させ、ルシフェラーゼ活性の測定を行い、そのルシフェラーゼ活性の抑制をもってVEGF発現阻害とし、VEGF発現阻害活性を有する薬剤を有効薬剤として選定することで行なった。また、このようにして選定された薬剤について、正常細胞における実際のVEGF発現阻害効果の有無の確認も行った。

【0017】

その結果、ムクロジエキス及びヘーゼルナッツエキスがVEGF発現を有意に阻害することが見出された。

【0018】

ムクロジエキス：ムクロジ (*Sapindus mukurossi* Gaertner (Sapindaceae))の果皮から抽出したエキス。歯磨き粉やシャンプー、石鹸などによく使われる天然成分である。

ヘーゼルナッツエキス：ヘーゼルナッツ (*Guevina avellana* Mol (Proteaceae))の種子から抽出したエキス。この実からは料理に使われる食用オイルが採取されるが、このオイルは同時に肌の乾燥を防ぐ働きがあるとして、石鹸、パック、マッサージオイルに利用されている。

【0019】

上記エキスは常法により得ることができ、例えば各エキスの起源となる植物を抽出溶媒とともに浸漬または加熱還流した後、濾過し、濃縮して得ることができる。抽出溶媒としては、通常抽出に用いられる溶媒であれば任意に用いることができ、例えば、水、メタノール、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、グリセリン等のアルコール類、含水アルコール類、クロロホルム、ジクロルエタン、四塩化炭素、アセトン、酢酸エチル、ヘキサン等の有機溶媒等を、それぞれ単独あるいは組み合わせて用いることができる。上記溶媒で抽出して得られたエキスをそのまま、あるいは濃縮したエキスを吸着法、例えばイオン交換樹脂を用いて不純物を除去したものや、ポーラスポリマー（例えばアンバーライトXAD-2）のカラムにて吸着させた後、メタノールまたはエタノールで溶出し、濃縮したものも使用することができる。また分配法、例えば水/酢酸エチルで抽出したエキス等も用いられる。

【0020】

本発明に係る上記生薬は、血管内皮細胞の新生、成長、増殖を原因とする老化を予防、抑制するのに極めて有効である。血管内皮細胞の新生、成長、増殖を原因とする老化とは、皮膚傷害や紫外線に対する暴露による光老化等を意味する。本発明に係る生薬は特に光老化の防止、抑制に有効である。

【0021】

光老化とは、一般に日光に対する被曝が繰り返された結果として認められる皮膚の外見及び機能の変化を意味する。日光の構成要素である紫外線 (UV)、特に中間UV (UVBと呼ばれる、波長290 - 320 nm) が主として光老化を引き起こす。光老化を引き起こすのに必要なUVBの被曝量は現在のところ知られていない。しかしながら、紅斑や日焼けを引き起こすレベルでのUVBに対する繰り返しの被曝が、通常光老化に結びつく。臨床的には、光老化は肌荒れ、しわの形成、斑の着色、土色化、たるみの形成、毛細管拡張症の発症、ほくろの発生、紫斑病の発症、傷つき易くなる、萎縮、繊維症的色素除去領域の発生、前悪性腫瘍及び悪性腫瘍の発症等として特定され得る。光老化は普通、顔、耳、頭、首、と手のような、日光に習慣的に曝される皮膚に起こる。

【0022】

また、本発明の血管新生阻害剤又はVEGF発現阻害剤は、創傷治癒の促進、血管内皮細胞の新生、成長、増殖が関与する癌の増殖や転移、糖尿病性網膜症、血管新生緑内障、炎症性皮膚疾患、乾癬、リウマチ様関節炎、変形性関節炎、加齢性黄斑変性症、慢性気管支炎、粥状動脈硬化症、心筋梗塞等の疾患の治療及び予防等に有効な医薬品又は化粧品として利用できる。

【0023】

本発明の抗老化剤、血管新生阻害剤又はVEGF発現阻害剤中の血管新生を阻害する生

10

20

30

40

50

薬の配合量は、当該剤全量中、乾燥物として0.0001～20.0質量%、好ましくは0.0001～10.0質量%である。

【0024】

また、本発明の抗老化剤、血管新生阻害剤又はVEGF発現阻害剤には、上記必須成分以外に、その用途に応じ、通常化粧品や医薬品等の皮膚外用剤に用いられる成分、例えば美白剤、保湿剤、酸化防止剤、油性成分、紫外線吸収剤、界面活性剤、増粘剤、アルコール類、粉末成分、色剤、水性成分、水、各種皮膚栄養剤等、あるいは通常の食品や医薬品に使用される成分、例えば賦形剤、防湿剤、防腐剤、強化剤、増粘剤、乳化剤、酸化防止剤、甘味料、酸味料、調味料、着色料、香料等、を必要に応じて適宜配合することができる。

10

【0025】

その他、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、グルコン酸等の金属封鎖剤、カフェイン、タンニン、ペラパミル、トラネキサム酸およびその誘導体、甘草抽出物、グラブリジン、カリンの果実の熱水抽出物、各種生薬、酢酸トコフェロール、グリチルリチン酸およびその誘導体またはその塩等の薬剤、ビタミンC、アスコルビン酸リン酸マグネシウム、アスコルビン酸グルコシド、アルブチン、コウジ酸等の美白剤、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、レチノイン酸、レチノール、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール等のビタミンA類なども適宜配合することができる。

【0026】

本発明の抗老化剤は、例えば軟膏、クリーム、乳液、ローション、パック、浴用剤等、従来皮膚外用剤に用いるものであればいずれでもよく、剤型は特に問わない。

20

【0027】

本発明の抗老化剤は肌に適用することで老化を防止・改善する美容方法に利用できる。かかる美容方法における本発明の抗老化剤の用法、用量も特に限定されるものではなく、剤型や処置する肌のしわの状態により適宜決定されるが、典型的には、1日当たり数回、例えば1回～5回、適量、例えば1平方cm<sup>2</sup>当たり0.1mlから1ml、肌に直接すり込むか、又その適量をガーゼなどに染み込ませてから肌に貼付することができる。

【0028】

本発明の血管新生阻害剤又はVEGF発現阻害剤は、その使用目的に合わせて用量、用法、剤型を適宜決定することが可能である。例えば、本発明の血管新生阻害剤又はVEGF発現阻害剤の投与形態は、経口、非経口、外用等であってよい。剤型としては、例えば錠剤、粉剤、カプセル剤、顆粒剤、エキス剤、シロップ剤等の経口投与剤、又は注射剤、点滴剤、若しくは坐剤等の非経口投与剤軟膏、クリーム、乳液、ローション、パック、浴用剤等の外用剤を挙げることができる。

30

【実施例】

【0029】

次に実施例によって本発明をさらに詳細に説明する。なお、本発明はこれにより限定されるものではない。配合量は質量%である。

【0030】

実験1.

VEGF発現阻害剤活性を有する生薬のスクリーニング

VEGFプロモーターの下流にルシフェラーゼコード遺伝子をレポーター遺伝子として結合させたDNA構築体をHaCaT細胞に安定的に導入した細胞株を用いた。上記細胞株をDMEM(Invitrogen社)(10%のFBS(ICN社)及び400μg/mlのG418(Promega社)含有)培地に懸濁し、24穴プレートに1穴あたり4×10<sup>4</sup>細胞となるように播種し、5%CO<sub>2</sub>、37℃培養した。約24時間後、候補薬剤としての各種植物抽出物乾燥物をDMISO(和光純薬工業)中に溶解させたものを、培養液に対する終濃度として10<sup>-4</sup>、10<sup>-3</sup>、10<sup>-2</sup>%を加えて24時間培養した。培養上清液を除去後、細胞をPBSで洗浄し、Luciferase Assay System(Promega社)を用いてルシフェラーゼ活性測定を行

40

50

なった。

尚、細胞のルシフェラーゼ活性を測定するために終濃度 $10\mu\text{g/ml}$ のHoechst 33342 (Sigma社)を用いてウェル当たりのDNA量を測定した。これをウェル当たりの細胞数の指標とし、細胞当たりのルシフェラーゼ活性を求めた。

その結果、実験した各種植物抽出物のうち、ムクロジエキス及びヘーゼルナッツエキス(丸善製薬)がVEGFの発現を濃度依存式に阻害することが示された。その結果を図1に示す。コントロールは、候補薬剤の代わりにDMSOのみを作用させたものである。

#### 【0031】

実験2.

正常細胞におけるVEGFタンパク質定量

10

実験1のルシフェラーゼアッセイによりプロモーター活性の抑制効果の認められた生薬ムクロジエキス及びヘーゼルナッツエキスについて、正常細胞における実際のVEGFタンパク質発現阻害効果の有無を確認した。

正常ヒトケラチノサイト(クラボウ)をKGM培地(クラボウ)に懸濁し、24穴プレートに1穴あたり $4 \times 10^4$ 細胞となるように播種し、5%CO<sub>2</sub>、37℃培養した。約24時間後、シナノキエキス乾燥物をDMSO(和光純薬工業)中に溶解させたものを、培養液に対する終濃度として $10^{-3}$ 、 $3.3 \times 10^{-3}$ 、 $10^{-2}$ %を加えて24時間培養した。培養上清液中のVEGFタンパク質をELISA(R&D Systems社)を用いて測定した。

その結果、ムクロジエキス及びヘーゼルナッツエキスがVEGFの発現を濃度依存式に阻害することが確認された。その結果を図2に示す。コントロールは、候補薬剤の代わりにDMSOのみを作用させたものである。

20

#### 【0032】

(実施例1) クリーム

(配合成分) (質量%)

(1) ステアリン酸 5.0

(2) ステアリルアルコール 4.0

(3) イソプロピルミリステート 18.0

(4) グリセリンモノステアリン酸エステル 3.0

(5) プロピレングリコール 10.0

30

(6) ムクロジエキス 0.01

(7) 苛性カリ 0.2

(8) 亜硫酸水素ナトリウム 0.01

(9) 防腐剤 適量

(10) 香料 適量

(11) イオン交換水 残余

(製法) (11)に(5)~(7)を加え溶解し、加熱して70℃に保つ(水相)。一方、(1)~(4)、(8)~(10)を混合し加熱融解して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、よくかき混ぜながら30℃まで冷却する。

40

#### 【0033】

(実施例2) クリーム

(配合成分) (質量%)

(1) ステアリン酸 2.0

(2) ステアリルアルコール 7.0

(3) 水添ラノリン 2.0

(4) スクワラン 5.0

(5) 2-オクチルドデシルアルコール 6.0

(6) 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

(7) グリセリンモノステアリン酸エステル 2.0

50

- ( 8 ) プロピレングリコール 5 . 0
- ( 9 ) ヘーゼルナッツエキス 0 . 0 5
- ( 1 0 ) 亜硫酸水素ナトリウム 0 . 0 3
- ( 1 1 ) エチルパラベン 0 . 3
- ( 1 2 ) 香料 適量

( 1 3 ) イオン交換水 残余

( 製法 ) ( 1 3 ) に ( 8 ) を加え、加熱して 7 0 に保つ ( 水相 ) 。一方、( 1 ) ~ ( 7 ) 、( 9 ) ~ ( 1 2 ) を混合し、加熱融解して 7 0 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、よくかき混ぜながら 3 0 まで冷却する。

10

#### 【 0 0 3 4 】

( 実施例 3 ) クリーム

( 配合成分 ) ( 質量 % )

- ( 1 ) 固形パラフィン 5 . 0
- ( 2 ) ミツロウ 1 0 . 0
- ( 3 ) ワセリン 1 5 . 0
- ( 4 ) 流動パラフィン 4 1 . 0
- ( 5 ) グリセリンモノステアリン酸エステル 2 . 0
- ( 6 ) ポリオキシエチレン ( 2 0 モル ) ソルビタンモノラウリル酸エステル 2 . 0
- ( 7 ) 石鹸粉末 0 . 1

20

( 8 ) 硼砂 0 . 2

- ( 9 ) ムクロジエキス 0 . 0 5
- ( 1 0 ) ヘーゼルナッツエキス 0 . 0 5
- ( 1 1 ) 亜硫酸水素ナトリウム 0 . 0 3
- ( 1 2 ) エチルパラベン 0 . 3

( 1 3 ) 香料 適量

( 1 4 ) イオン交換水 残余

( 製法 ) ( 1 4 ) に ( 7 ) 、( 8 ) を加え、加熱して 7 0 に保つ ( 水相 ) 。一方、( 1 ) ~ ( 6 ) 、( 9 ) ~ ( 1 4 ) を混合し加熱融解して 7 0 に保つ ( 油相 ) 。水相に油相をかき混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

30

#### 【 0 0 3 5 】

( 実施例 4 ) 乳液

( 配合成分 ) ( 質量 % )

- ( 1 ) ステアリン酸 2 . 5
- ( 2 ) セチルアルコール 1 . 5
- ( 3 ) ワセリン 5 . 0
- ( 4 ) 流動パラフィン 1 0 . 0
- ( 5 ) ポリオキシエチレン ( 1 0 モル ) モノオレイン酸エステル 2 . 0
- ( 6 ) ポリエチレングリコール 1 5 0 0 3 . 0

40

( 7 ) トリエタノールアミン 1 . 0

( 8 ) カルボキシビニルポリマー 0 . 0 5  
( 「カーボポール941」、B.F.Goodrich社 )

- ( 9 ) ムクロジエキス 0 . 0 1
- ( 1 0 ) 亜硫酸水素ナトリウム 0 . 0 1
- ( 1 1 ) エチルパラベン 0 . 3

( 1 2 ) 香料 適量

( 1 3 ) イオン交換水 残余

( 製法 ) 少量の ( 1 3 ) に ( 8 ) を溶解する ( A 相 ) 。一方、残りの ( 1 3 ) に ( 6 ) 、( 7 ) を加え、加熱溶解して 7 0 に保つ ( 水相 ) 。( 1 ) ~ ( 5 ) 、( 9 ) ~ ( 1 2 )

50

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相を加えホモキサーで均一に乳化し、乳化後よくかき混ぜながら30 まで冷却する。

## 【0036】

(実施例5) 乳液

(配合成分) (質量%)

(1) マイクロクリスタリンワックス 1.0

(2) ミツロウ 2.0

(3) ラノリン 20.0

(4) 流動パラフィン 10.0

(5) スクワラン 5.0

10

(6) ソルビタンセスキオレイン酸エステル 4.0

(7) 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

(8) プロピレングリコール 7.0

(9) ヘーゼルナッツエキス 1.0

(10) 亜硫酸水素ナトリウム 0.01

(11) エチルパラベン 0.3

(12) 香料 適量

(13) イオン交換水 残余

(製法) (13)に(8)を加え、加熱して70 に保つ(水相)。一方、(1)~(7)、(9)~(12)を混合し、加熱融解して70 に保つ(油相)。油相をかき混ぜながらこれに水相を徐々に加え、ホモキサーで均一に乳化する。乳化後、よくかき混ぜながら30 まで冷却する。

20

## 【0037】

(実施例6) ゼリー

(配合成分) (質量%)

(1) 95%エチルアルコール 10.0

(2) ジプロピレングリコール 15.0

(3) ポリオキシエチレン(50モル)オレイルアルコールエーテル 2.0

(4) カルボキシビニルポリマー 1.0

(「カーボポール940」、B.F.Goodrich社)

30

(5) 苛性ソーダ 0.15

(6) L-アルギニン 0.1

(7) ムクロジエキス 7.0

(8) 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 0.05

(9) エチレンジアミンテトラアセテート・3Na・2水 0.05

(10) メチルパラベン 0.2

(11) 香料 適量

(12) イオン交換水 残余

(製法) (12)に(4)を均一に溶解する(水相)。一方、(1)に(7)、(3)を溶解し、これを水相に添加する。次いでここに(2)、(8)~(11)を加えた後、(5)、(6)で中和させ増粘する。

40

## 【0038】

(実施例7) 美容液

(配合成分) (質量%)

(A相)

エチルアルコール(95%) 10.0

ポリオキシエチレン(20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

ヘーゼルナッツエキス 1.5

メチルパラベン 0.15

50



( 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 10 . 0

亜硫酸水素ナトリウム 0 . 03

カルボキシビニルポリマー 0 . 2

( 「カーボポール940」、B.F.Goodrich社 )

精製水 残余

( 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 相を加えた後、容器に充填する。 10

【 0039 】

( 実施例 8 ) パック

( 配合成分 ) ( 質量 % )

( A 相 )

ジブロピレングリコール 5 . 0

ポリオキシエチレン ( 60 モル ) 硬化ヒマシ油 5 . 0

( B 相 )

ムクロジエキス 0 . 01

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 . 03

ポリビニルアルコール ( ケン化度90、重合度2,000 ) 13 . 0

エタノール 7 . 0

精製水 残余

( 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 相に加えた後、容器に充填する。 30

【 0040 】

( 実施例 9 ) 固形ファンデーション

( 配合成分 ) ( 質量 % )

( 1 ) タルク 43 . 1

( 2 ) カオリン 15 . 0

( 3 ) セリサイト 10 . 0

( 4 ) 亜鉛華 7 . 0

( 5 ) 二酸化チタン 3 . 8

( 6 ) 黄色酸化鉄 2 . 9

( 7 ) 黒色酸化鉄 0 . 2

( 8 ) スクワラン 8 . 0

( 9 ) イソステアリン酸 4 . 0

( 10 ) モノオレイン酸 P O E ソルビタン 3 . 0

( 11 ) オクタン酸イソセチル 2 . 0

( 12 ) ヘーゼルナッツエキス 1 . 0

( 13 ) 防腐剤 適量

( 14 ) 香料 適量

( 製法 ) ( 1 ) ~ ( 7 ) の粉末成分をブレンダーで十分混合し、これに ( 8 ) ~ ( 11 ) の油性成分、( 12 )、( 13 )、( 14 ) を加えよく混練した後、容器に充填、成型する。 40

## 【0041】

(実施例10) 乳化型ファンデーション(クリームタイプ)

(配合成分)(質量%)

(粉体部)

二酸化チタン 10.3

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

10

(油相)

デカメチルシクロペンタシロキサン 11.5

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)

精製水 51.0

1,3-ブチレングリコール 4.5

ムクロジエキス 1.5

ソルビタンセスキオレイン酸エステル 3.0

防腐剤 適量

20

香料 適量

(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。さら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、室温まで冷却する。

## 【0042】

(実施例11) クリーム

(配合成分)(質量%)

(1)ステアリン酸 5.0

(2)ステアリルアルコール 4.0

(3)イソプロピルミリステート 18.0

30

(4)グリセリンモノステアリン酸エステル 3.0

(5)プロピレングリコール 10.0

(6)ヘーゼルナッツエキス 0.01

(7)苛性カリ 0.2

(8)亜硫酸水素ナトリウム 0.01

(9)防腐剤 適量

(10)香料 適量

(11)イオン交換水 残余

(製法)(11)に(5)~(7)を加え溶解し、加熱して70 に保つ(水相)。一方、(1)~(4)、(8)~(10)を混合し加熱融解して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、よくかき混ぜながら30 まで冷却する。

40

## 【0043】

(実施例12) クリーム

(配合成分)(質量%)

(1)ステアリン酸 2.0

(2)ステアリルアルコール 7.0

(3)水添ラノリン 2.0

(4)スクワラン 5.0

(5)2-オクチルドデシルアルコール 6.0

50

(6) 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

(7) グリセリンモノステアリン酸エステル 2.0

(8) プロピレングリコール 5.0

(9) ムクロジエキス 0.05

(10) 亜硫酸水素ナトリウム 0.03

(11) エチルパラベン 0.3

(12) 香料 適量

(13) イオン交換水 残余

(製法) (13)に(8)を加え、加熱して70 に保つ(水相)。一方、(1)~(7)、(9)~(12)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、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかき混ぜながら30 まで冷却する。

#### 【0044】

(実施例13) クリーム

(配合成分) (質量%)

(1) 固形パラフィン 5.0

(2) ミツロウ 10.0

(3) ワセリン 15.0

(4) 流動パラフィン 41.0

(5) グリセリンモノステアリン酸エステル 2.0

(6) ポリオキシエチレン(20モル)ソルビタンモノラウリル酸エステル 2.0

(7) 石鹼粉末 0.1

(8) 硼砂 0.2

(9) ヘーゼルナッツエキス 0.05

(10) 亜硫酸水素ナトリウム 0.03

(11) エチルパラベン 0.3

(12) 香料 適量

(13) イオン交換水 残余

(製法) (13)に(7)、(8)を加え、加熱して70 に保つ(水相)。一方、(1)~(6)、(9)~(13)を混合し加熱融解して70 に保つ(油相)。水相に油相をかき混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、乳化後よくかき混ぜながら30 まで冷却する。

#### 【0045】

(実施例14) 乳液

(配合成分) (質量%)

(1) ステアリン酸 2.5

(2) セチルアルコール 1.5

(3) ワセリン 5.0

(4) 流動パラフィン 10.0

(5) 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

(6) ポリエチレングリコール1500 3.0

(7) トリエタノールアミン 1.0

(8) カルボキシビニルポリマー 0.05

(「カーボポール941」、B.F.Goodrich社)

(9) ムクロジエキス 0.01

(10) 亜硫酸水素ナトリウム 0.01

(11) エチルパラベン 0.3

(12) 香料 適量

(13) イオン交換水 残余

(製法) 少量の(13)に(8)を溶解する(A相)。一方、残りの(13)に(6)、

(7)を加え、加熱溶解して70 に保つ(水相)。(1)~(5)、(9)~(12)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相を加えホモキサーで均一に乳化し、乳化後よくかき混ぜながら30 まで冷却する。

## 【0046】

(実施例15) 乳液

(配合成分) (質量%)

(1)マイクロクリスタリンワックス 1.0

(2)ミツロウ 2.0

(3)ラノリン 20.0

(4)流動パラフィン 10.0

(5)スクワラン 5.0

(6)ソルビタンセスキオレイン酸エステル 4.0

(7)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

(8)プロピレングリコール 7.0

(9)ヘーゼルナッツエキス 1.0

(10)亜硫酸水素ナトリウム 0.01

(11)エチルパラベン 0.3

(12)香料 適量

(13)イオン交換水 残余

(製法)(13)に(8)を加え、加熱して70 に保つ(水相)。一方、(1)~(7)、(9)~(12)を混合し、加熱融解して70 に保つ(油相)。油相をかき混ぜながらこれに水相を徐々に加え、ホモキサーで均一に乳化する。乳化後、よくかき混ぜながら30 まで冷却する。

## 【0047】

(実施例16) ゼリー

(配合成分) (質量%)

(1)95%エチルアルコール 10.0

(2)ジプロピレングリコール 15.0

(3)ポリオキシエチレン(50モル)オレイルアルコールエーテル 2.0

(4)カルボキシビニルポリマー 1.0

(「カーボポール940」、B.F.Goodrich社)

(5)苛性ソーダ 0.15

(6)L-アルギニン 0.1

(7)ムクロジエキス 7.0

(8)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 0.05

(9)エチレンジアミンテトラアセテート・3Na・2水 0.05

(10)メチルパラベン 0.2

(11)香料 適量

(12)イオン交換水 残余

(製法)(12)に(4)を均一に溶解する(水相)。一方、(1)に(7)、(3)を溶解し、これを水相に添加する。次いでここに(2)、(8)~(11)を加えた後、(5)、(6)で中和させ増粘する。

## 【0048】

(実施例17) 美容液

(配合成分) (質量%)

(A相)

エチルアルコール(95%) 10.0

ポリオキシエチレン(20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

ヘーゼルナッツエキス 1.5

メチルパラベン 0.15

(B相)

水酸化カリウム 0.1

(C相)

グリセリン 5.0

ジプロピレングリコール 10.0

亜硫酸水素ナトリウム 0.03

カルボキシビニルポリマー 0.2

(「カーボポール940」、B.F.Goodrich社)

精製水 残余

(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相を加えた後、容器に充填する。

【0049】

(実施例18) パック

(配合成分) (質量%)

(A相)

ジプロピレングリコール 5.0

ポリオキシエチレン(60モル)硬化ヒマシ油 5.0

(B相)

ムクロジエキス 0.01

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 0.03

ポリビニルアルコール(ケン化度90、重合度2,000) 13.0

エタノール 7.0

精製水 残余

(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相に加えた後、容器に充填する。

【0050】

(実施例19) 固形ファンデーション

(配合成分) (質量%)

(1) タルク 43.1

(2) カオリン 15.0

(3) セリサイト 10.0

(4) 亜鉛華 7.0

(5) 二酸化チタン 3.8

(6) 黄色酸化鉄 2.9

(7) 黒色酸化鉄 0.2

(8) スクワラン 8.0

(9) イソステアリン酸 4.0

(10) モノオレイン酸POEソルビタン 3.0

(11) オクタン酸イソセチル 2.0

(12) ヘーゼルナッツエキス 1.0

(13) 防腐剤 適量

(14) 香料 適量

(製法) (1)~(7)の粉末成分をブレンダーで十分混合し、これに(8)~(11)の油性成分、(12)、(13)、(14)を加えよく混練した後、容器に充填、成型す

10

20

30

40

50

る。

【0051】

(実施例20) 乳化型ファンデーション(クリームタイプ)

(配合成分)(質量%)

(粉体部)

二酸化チタン 10.3

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

(油相)

デカメチルシクロペンタシロキサン 11.5

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)

精製水 51.0

1,3-ブチレングリコール 4.5

ムクロジエキス 1.5

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

(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。さら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、室温まで冷却する。

【0052】

(実施例21) 注射剤

ムクロジエキス 100mg

マルトシル-シクロデキストリン 726mg

水酸化ナトリウム 33.3μg

注射用蒸留水 全量 5.0ml

マルトシル-シクロデキストリン726mgを溶解させた注射用蒸留水にムクロジエキス100mgを加えた。そこに水酸化ナトリウム(33.3μg)の水溶液を加えて全量を5mlになるように調製した後、濾過した。これをバイアルに充填した後、凍結乾燥して注射剤を得た。

【0053】

(実施例22) 錠剤

ヘーゼルナッツエキス 1g

ポリエチレングリコール6000 10g

ラウリル硫酸ナトリウム 1.5g

トウモロコシデンプン 3g

乳糖 25g

ステアリン酸マグネシウム 0.5g

(製法)上記成分を秤量する。ポリエチレングリコール6000を70~80に加熱し、そこにヘーゼルナッツエキス、ラウリル硫酸ナトリウム、トウモロコシデンプンおよび乳糖を混合した後、冷却する。固化した混合物を粉碎器にかけ造粒し、顆粒を得る。顆粒をステアリン酸マグネシウムと混合後、圧縮打錠して重量250mgの錠剤とする。

【0054】

(実施例23) 錠剤

ムクロジエキス 3g

10

20

30

40

50

乳糖 55 g

ジャガイモデンプン 12 g

ポリビニルアルコール 1.5 g

ステアリン酸マグネシウム 1.5 g

(製法) 上記の成分を秤量する。ムクロジエキス、乳糖、ジャガイモデンプンを均一に混合する。混合物にポリビニルアルコールの水溶液を加え、湿式顆粒造粒法により顆粒を調製する。顆粒を乾燥し、ステアリン酸マグネシウムを混合後、圧縮打錠して重量200mgの錠剤とする。

【0055】

(実施例24) カプセル剤

ヘーゼルナッツエキス 1 g

乳糖 25 g

トウモロコシデンプン 5 g

微結晶セルロース 9.5 g

ステアリン酸マグネシウム 0.5 g

(製法) 上記の成分を秤量する。ステアリン酸マグネシウム以外の4成分を均一に混合する。ステアリン酸マグネシウムを加えた後、さらに数分間混合する。混合物をハードカプセルに200mgずつ充填し、カプセル剤とする。

【0056】

(実施例25) 散剤

ムクロジエキス 2 g

乳糖 79 g

ステアリン酸マグネシウム 1 g

(製法) 上記成分を秤量する。すべての成分を均一に混合して散剤とする。

【0057】

(実施例26) 坐剤

ヘーゼルナッツエキス 1 g

ポリエチレングリコール1500 18 g

ポリエチレングリコール4000 72 g

(製法) 熔融法によって1 gの直腸坐剤とする。

【0058】

(実施例27) 注射剤

ヘーゼルナッツエキス 0.1 g

塩化ナトリウム 0.9 g

水酸化ナトリウム 適量

注射用水 100mL

(製法) 上記成分を秤量する。3成分を注射用水に溶解、ろ過滅菌後、10mLアンプルに5 mLずつ分注し、熔封して注射剤とする。

【図面の簡単な説明】

【0059】

【図1】 ルシフェラーゼアッセイによるVEGF発現阻害剤活性を有する生薬のスクリーニングの結果を示す。

【図2】 ムクロジエキス及びヘーゼルナッツエキスの正常細胞に対するVEGFタンパク質発現の影響を示す。

10

20

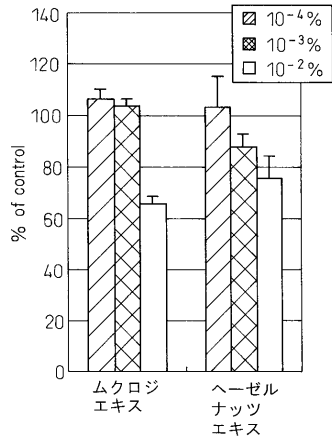
30

40

【 図 1 】

図 1

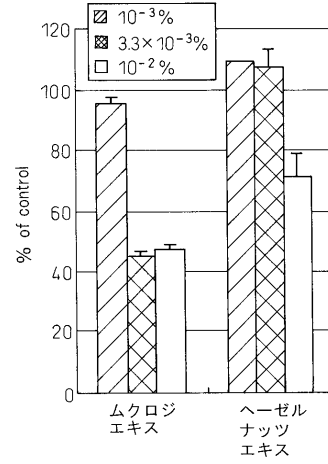
	ムクロジ エキス	ヘーゼル ナッツ エキス
$10^{-4}\%$	106	103
$10^{-3}\%$	104	88
$10^{-2}\%$	66	76



【 図 2 】

図 2

	ムクロジ エキス	ヘーゼル ナッツ エキス
$10^{-3}\%$	95.6	109.3
$3.3 \times 10^{-3}\%$	45.0	107.6
$10^{-2}\%$	47.6	71.5





## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 P 17/16 (2006.01)</b>	A 6 1 P 17/16	
<b>A 6 1 P 17/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 17/06	
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	
<b>A 6 1 P 35/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/04	
<b>A 6 1 P 9/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10	
<b>A 6 1 P 27/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 27/02	
<b>A 6 1 P 27/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 27/06	
<b>A 6 1 P 29/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00	1 0 1
<b>A 6 1 P 19/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 19/02	
<b>A 6 1 P 11/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 11/00	
<b>A 6 1 K 8/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10	1 0 1
<b>A 6 1 Q 19/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 7/48	
<b>A 6 1 K 8/96 (2006.01)</b>	A 6 1 K 7/00	K

(72)発明者 長谷川 聖高

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 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

Fターム(参考) 4C083 AA082 AA111 AA112 AA122 AB032 AB152 AB212 AB232 AB242 AB352  
 AB432 AB442 AC012 AC022 AC072 AC092 AC102 AC122 AC182 AC242  
 AC352 AC402 AC422 AC432 AC442 AC482 AC532 AC542 AC582 AC642  
 AC792 AD042 AD092 AD512 AD662 CC02 CC03 CC04 CC05 CC07  
 CC12 DD14 DD15 DD17 DD31 DD41 EE07 EE12 EE13  
 4C088 AB12 AB25 BA08 CA03 MA17 MA22 MA28 MA31 MA32 MA35  
 MA37 MA41 MA43 MA52 MA63 MA66 NA14 ZA33 ZA36 ZA45  
 ZA59 ZA89 ZA96 ZB11 ZB15 ZB21 ZB26 ZC03 ZC35