

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4067073号  
(P4067073)

(45) 発行日 平成20年3月26日(2008.3.26)

(24) 登録日 平成20年1月18日(2008.1.18)

(51) Int. Cl. F 1  
**A 6 1 K 8/41 (2006.01)** A 6 1 K 8/41  
**A 6 1 Q 19/02 (2006.01)** A 6 1 Q 19/02  
**C 0 7 C 215/60 (2006.01)** C 0 7 C 215/60

請求項の数 1 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願平11-191561	(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1 〇号
(22) 出願日	平成11年7月6日(1999.7.6)	(74) 代理人	100132285 弁理士 伊藤 健
(65) 公開番号	特開2001-19607(P2001-19607A)	(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
(43) 公開日	平成13年1月23日(2001.1.23)	(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
審査請求日	平成17年12月22日(2005.12.22)	(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 最終頁に続く

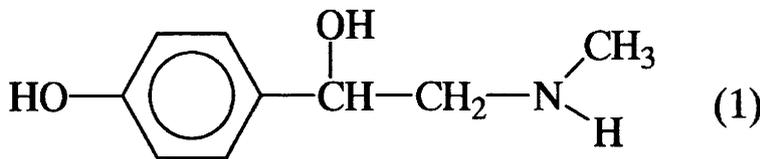
(54) 【発明の名称】 皮膚化粧品

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式(1)

【化 1】



で表されるシネフリンを含有することを特徴とする美白用皮膚化粧品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、皮膚化粧品に関し、詳しくは、紫外線による皮膚の炎症を抑制する効果と、色黒の皮膚を速やかに淡色化する効果とを有する皮膚化粧品に関する。

【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。その時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、きめ等を失わせる。更に、その影響が真皮

に及びシワ等が形成される。これらは、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は、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して、チロシナ - ゼの活性が高まり、チロシンが酸化されてメラニンが過剰に作られ、表皮細胞に受け渡される。これにより色調は変化し黒化する。

【 0 0 0 3 】

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る。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。

10

【 0 0 0 4 】

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等が提案されている。

【 0 0 0 5 】

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、紫外線による炎症抑制効果はなく、皮膚の安全性上に問題がある場合がある。ビタミンC等では、期待すべき効果が得られず、十分な安定性も得られない。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、保存安定性を有する皮膚化粧料を得ることは困難を極めている。

20

【 0 0 0 6 】

【発明が解決しようとする課題】

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、製剤中での安定性が高く、皮膚安全性及び使用感の優れた皮膚化粧料を提供するにある。

【 0 0 0 7 】

【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、本発明で利用される特定の化合物が、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た。また、使用感の優れた皮膚化粧料となることも見だし、本発明の完成に至った。

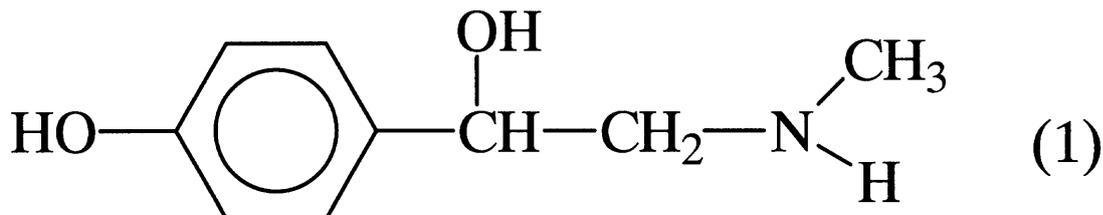
30

【 0 0 0 8 】

即ち、本発明は、下記一般式(1)で示されるシネフリンを含有することを特徴とする美白用皮膚化粧料にある。

【 0 0 0 9 】

【化2】



40

【 0 0 1 0 】

【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。

【 0 0 1 1 】

50

シネフリンは、ミカン類に含まれる植物アルカロイドの一種であり、アゲハチョウの産卵刺激物質や血管収縮薬として知られている。既にその合成方法は確立され、合成品が市販されているが、天然物からの抽出物を用いることもできる。

【0012】

シネフリンの皮膚化粧品中への配合量は、総量を基準として、好ましくは、0.01～5.0重量%（以下wt%と記す）である。

【0013】

シネフリオン配合量が0.01wt%未満では本発明の目的とする効果に充分ではなく、5.0wt%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ず、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。

【0014】

本発明に係る皮膚化粧品は、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良い。剤型としては、一般に用いられる、アルコール等の有機溶媒溶液、W/O型又はO/W型エマルジョン、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。この皮膚化粧品は、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たものを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。

【0015】

尚、本発明の化粧料には、上記原料の他にタール系色素、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、クインシード、ペクチン、カラギーナン、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、キサンタンガム等の増粘剤、酸化チタン等の顔料、ジブチルヒドロキシルエン等の抗酸化剤等を、本発明の目的を達成する範囲内で適宜配合することができる。

【0016】

【実施例】

以下、実施例、製造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、以下の実施例に何ら限定されるものではない。

【0017】

以下の通りの(1)メラニン生成抑制試験、(2)安全性(感作性)試験、(3)紫外線紅斑抑制試験、(4)美白実用試験、(5)連用試験を行った。

【0018】

(1)メラニン生成抑制試験

B16メラノーマ細胞(3×10<sup>5</sup>個)を90mmのプラスチックシャーレに播き、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<sub>2</sub>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。得られた細胞を細胞数を測定した後、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

10

20

30

40

50

度を測定した。そして、各試料の単位細胞数当りの吸光度を求めた。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。結果を下記表1に示す。

【0019】

[表1]

試料 (化合物名)	濃度 (wt%)	メラニン生成 抑制試験 (%)
アルブチン	0.01	32.5
シネフリン	0.001	55.4
シネフリン	0.0001	68.2

10

【0020】

(2) 安全性(感作性)試験

マキシミゼーションテストにより安全性(感作性)を評価した。体重350~400gのハートレイ系モルモット(メス)の肩甲骨上の4×6cm<sup>2</sup>の皮膚を刈毛し、1列に3つの皮内注射を次の順序に従って2列に行った。

20

1 フロイント コンプリート アジュバンド(Freunds' Complete Adjuvant: 以下FCA溶液と略記する)を左右2ヶ所に0.05mlずつ皮内注射する。

2 本願発明のシネフリンの5%エタノール溶液を左右2ヶ所に0.05mlずつ皮内注射する。

3 本願発明のシネフリン10%含有FCA溶液に同量の滅菌水を加え乳化した溶液を左右2ヶ所に0.05mlずつ皮内注射する。

これらの操作1週間後に同じ部位を刈毛し、10%ラウリル硫酸ソーダ含有ワセリンを塗布し、軽度の炎症を起こさせた。塗布24時間後に同部位にシネフリン10%エタノール溶液0.2mlをガーゼに塗布して、48時間閉塞貼付した。皮内注射後21日目に腹側部を刈毛し、シネフリン5%エタノール溶液を24時間閉塞貼付した。24時間後と48時間後に、下記の評価基準に従って肉眼判定により評価を行った。

30

【0021】

症状	評価点
肉眼的に変化なし	0
軽度又はまばらな紅斑	1
中程度の紅斑	2
強度の紅斑及び浮腫	3

40

【0022】

その結果、シネフリンは感作性を有しないことを確認した。

【0023】

(3) 紫外線紅斑抑制試験

除毛したハートレイ系モルモット10匹の背部皮膚に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、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。照射24時間前と照射直後に試料を塗布し、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。

【0024】

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

## 【0025】

10

## (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)曝された被試験者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、評価はベース塗布部より試料塗布部において美白効果が確認された被験者の人数で示した。

## 【0026】

## (5) 連用試験

20名の女性被試験者を対象として、朝夕1回ずつ13週連続塗布した際の、試料の特性を評価して、「肌に潤いが生じた」、「皮膚が明るくなった」と回答した人数で示した。

## 【0027】

20

実施例1~3、比較例1(スキンローション)

表2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、スキンローションを調製し、前記の諸試験(紫外線紅斑抑制試験、美白実用試験及び連用試験)を実施した。結果を併せて表3に示す。

## 【0028】

## ・調製法

表2に記載のB成分をA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。

## 【0029】

[表2]

原料成分	配合量w t %	
(A)		
・エタノール	10.0	
・モノラウリン酸ポリオキシエチレン	5.0	
(20) ソルピタン		10
・ジブチルヒドロキシルエン	0.01	
・香料	0.05	
(B)		
・シネフリン	表3に記載	
(C)		
・グリセリン	5.0	
・キサントガム	0.1	20
・ヒドロキシエチルセルロース	0.1	
・精製水	100wt%残量	

【0030】

[表3]

有効成分 化合物名	濃度 (w t %)	紫外線紅斑 抑制試験	美白実用 試験 (人)	連用試験 (人) 潤い	明るい
実施例1 ; シネフリン	3.0	0.75	17	17	19
実施例2 ; シネフリン	0.5	1.0	14	14	17
実施例3 ; シネフリン	0.1	1.25	13	12	16
比較例1 ; アルブチン	3.0	2.0	7	7	6

【0031】

・特性

表3に示す如く、美白に有効な成分として知られているアルブチンに比して、本発明の皮膚化粧料は諸試験の総てにおいて明らかに良好な結果を示した。尚、ヒト皮膚での諸試験において皮膚刺激等の異常は生じなかった。

40

【0032】

実施例4～6、比較例2(スキนครリーム)

表4の原料組成において、表5に記載の如く有効成分を配合して、スキนครリームを調製し、同様の諸試験を実施した。結果を併せて表5に示す。

【0033】

・調製法

表4に記載のC成分と、A成分をB成分に混合したものとを、それぞれ均一に加熱溶解して温度を80にした。次いで、C成分中にB成分を注入乳化した後、攪拌しながら30

50

まで冷却した。

【0034】

[表4]

原料成分	配合量wt%	
(A)		
・グリセリンモノステアレート	2.0	10
・蜜ロウ	1.0	
・ポリオキシエチレン(6)ソルビタン モノオレート	1.0	
・ワセリン	4.0	
・流動パラフィン	12.0	
(B)		
・シネフリン	表5に記載	20
(C)		
・N-ステアロイル-L-グルタミン酸Na	1.0	
・カラギーナン	0.3	
・メチルパラベン	0.1	
・精製水	100wt%残量	

【0035】

[表5]

有効成分 化合物名	濃度 (wt%)	紫外線紅斑 抑制試験	美白実用 試験(人)	連用試験(人)		
				潤い	明るい	
実施例4;シネフリン	3.0	0.5	18	18	18	
実施例5;シネフリン	0.5	0.75	14	14	17	
実施例6;シネフリン	0.1	1.5	13	11	16	
比較例2;アルブチン	3.0	2.0	8	7	6	40

【0036】

・特性

表5に示す如く、比較例2に比して、実施例4~6は、諸試験の総てにおいて明らかに良好な結果を示し、ヒト皮膚での諸試験において良好な結果を示した。尚、ヒト皮膚での諸試験において皮膚刺激等の異常は生じなかった。

【0037】

【発明の効果】

以上記載の如く、本発明のシネフリンを含有する皮膚化粧品は、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、皮膚の色素沈着の速やかな淡色化効果及び皮膚刺激が無い等、使用感に優れた皮膚化粧品として有用である。

---

フロントページの続き

審査官 伊藤 清子

(56)参考文献 特開平02 - 032016 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 8/00-8/99

A61Q 1/000-99/00