

(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2009-196895

(P2009-196895A)

(43) 公開日 平成21年9月3日(2009.9.3)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 8/97 (2006.01)	A 6 1 K 8/97	2 B 0 0 5
A 6 1 Q 19/02 (2006.01)	A 6 1 Q 19/02	2 B 1 5 0
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 B 0 1 7
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	4 B 0 1 8
A 6 1 K 31/7028 (2006.01)	A 6 1 K 31/7028	4 C 0 8 3

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 19 頁) 最終頁に続く

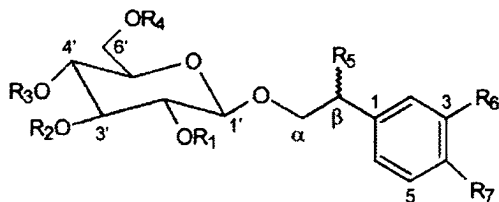
(21) 出願番号 特願2008-36779 (P2008-36779)
 (22) 出願日 平成20年2月19日 (2008.2.19)

(71) 出願人 594045089
 オリザ油化株式会社
 愛知県一宮市北方町北方字沼田一番地
 (72) 発明者 田中 潤司
 愛知県一宮市北方町北方字沼田一番地 オリザ油化株式会社内
 (72) 発明者 下田 博司
 愛知県一宮市北方町北方字沼田一番地 オリザ油化株式会社内
 (72) 発明者 村井 弘道
 愛知県一宮市北方町北方字沼田一番地 オリザ油化株式会社内
 Fターム(参考) 2B005 AA05
 2B150 AA01 AA06 AB10 DC15
 4B017 LC03 LG20 LP01
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 チロシナーゼ阻害剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 新規なチロシナーゼ阻害活性剤、及び該阻害剤を含有する美白用組成物の提供。
 【解決手段】 下式で示されるエキナコサイドを有効成分とするチロシナーゼ阻害剤、及び該阻害剤を含有する美白用組成物。



化学式 (1)

(式中、R₁ = H、R₂ = -L-Rhamnopyranose、R₃ = trans-Caffeoyl、R₄ = -D-Glucopyranose、R₅ = OH) 上記エキナコサイドは、ハマウツボ科植物から抽出して得ることができる。前記美白用組成物は、医薬品、皮膚外用剤、飲食品、哺乳類動物用飼料として広く利用することができる。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

エキナコサイドを有効成分とすることを特徴とするチロシナーゼ阻害剤。

【請求項 2】

上記エキナコサイドは、ハマウツボ科の植物から抽出されたものであることを特徴とする請求項 1 に記載のチロシナーゼ阻害剤。

【請求項 3】

請求項 1 又は請求項 2 に記載のチロシナーゼ阻害剤を含有することを特徴とする美白用組成物。

【請求項 4】

請求項 3 に記載の美白用組成物を有効成分とするヒトを含む哺乳類動物の医薬品。

【請求項 5】

請求項 3 に記載の美白用組成物を有効成分とするヒトを含む哺乳類動物の皮膚外用剤。

【請求項 6】

請求項 3 に記載の美白用組成物を有効成分とする飲食品。

【請求項 7】

請求項 3 に記載の美白用組成物を有効成分とする哺乳類動物用飼料。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な成分を用いたチロシナーゼ阻害剤、並びにそれを用いた美白用組成物に関するものである。本発明は、ヒトを含む哺乳類動物の医薬品、皮膚外用剤、食品等に広く利用される。

【背景技術】

【0002】

従来より、ハマウツボ科(Cistanche)に属する草本の新鮮な茎が不妊症、インポテンツ、便秘などの治療に有効であることが知られている(特許文献1参照)。加えて、このような多年生草本の新鮮な茎から得られる調製物は血液及び腎臓の栄養となる。これらの寄生及び多年生草本は、中国の北西地方で広く栽培され、地方によっては「砂漠のチョウセンニンジン(desert ginseng)」として知られている。最も大量に栽培されているハマウツボ科(Cistanche)の種は、ハマウツボ科の全寄生植物[Cistanche tubulosa(カンカニクジュヨウ)]である。

【0003】

日本の科学者らによってハマウツボ科(Cistanche)の化学成分及び薬理活性が組織的に研究された結果、フェニルエタノイド配糖体がこれらの多年生草本の主な活性成分であることが分かった(例えば、非特許文献1~3参照)。このような活性成分は、効果的な抗酸化剤、代謝促進剤、記憶促進剤、性欲促進剤などである。様々なフェニルエタノイド配糖体化合物の医学的な特性が多く研究者によって研究されてきた。

【0004】

一方、美容には痩身、美肌、美白などの要素が知られており、シミ、ソバカスや色黒、老人斑、傷ややけど等の炎症後の色素沈着は美容上問題視されている。特に女性において美白に関する意識が高まっている。それらの色素沈着は、紫外線や炎症などの刺激が真皮組織中のメラノーマ細胞を活性化し、メラノーマ細胞に内在する酵素のチロシナーゼが生体成分のチロシンを酸化重合反応させ、黒褐色の色素であるメラニンを生産する機構が明らかにされている。このことから、チロシナーゼの活性を阻害することにより美白効果を得ることを目的として、種々の動植物抽出物を配合した美容飲食品及び化粧品が提案されてきた。

【0005】

【特許文献1】特開2004-250449号公報

【非特許文献1】Sato T., et al. Yakugaku Zasshi, 1985, 105 (12): 1131

10

20

30

40

50

【非特許文献 2】Jimenez C., et al. Nat Prod Rep, 1994, 11 (6): 591

【非特許文献 3】Cometa F., et al. Fitoterapia, 1993, 64 (3): 195

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

このような背景の下、本発明者らはハマウツボ科の植物に含有される主成分のひとつであるエキナコサイドにチロシナーゼ阻害活性を有することを見出し、本発明を完成させた。即ち、本発明は、新規なチロシナーゼ阻害剤及びそれらを含む美白用組成物等を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

上記課題を解決するために、本発明は以下に示される特徴を有するものである。

1. エキナコサイドを有効成分とすることを特徴とするチロシナーゼ阻害剤。
2. 上記エキナコサイドは、ハマウツボ科の植物から抽出されたものであることを特徴とする上記 1. に記載のチロシナーゼ阻害剤。

3. 上記 1. 又は上記 2. に記載のチロシナーゼ阻害剤を含むことを特徴とする美白用組成物。

4. 上記 3. に記載の美白用組成物を有効成分とするヒトを含む哺乳類動物の医薬品。

5. 上記 3. に記載の美白用組成物を有効成分とするヒトを含む哺乳類動物の皮膚外用剤。

6. 上記 3. に記載の美白用組成物を有効成分とする飲食品。

7. 上記 3. に記載の美白用組成物を有効成分とする哺乳類動物用飼料。

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

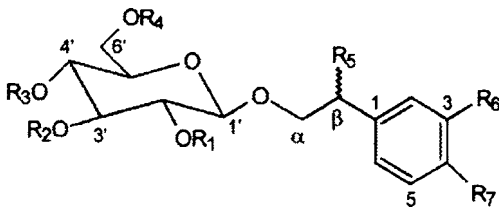
以下、本発明を詳細に説明する。

本発明は、エキナコサイドを含むことを特徴とするチロシナーゼ阻害剤である。

【0009】

ここで上記「エキナコサイド」とは、フェニルエタノイド配糖体の 1 種であり、「フェニルエタノイド配糖体」とは、以下の化学式 (1) にて示される化合物のことをいう。

【化 1】



化学式 (1)

ここで、エキナコサイドとは、

$R_1 = H$

$R_2 = -L\text{-Rhamnopyranose}$

$R_3 = \text{trans-Caffeoyl}$

$R_4 = -D\text{-Glucopyranose}$

$R_5 = OH$

の成分のことをいう。

【0010】

エキナコサイドを得る方法は特に限定されず、合成により得ても良いし、植物から抽出することにより得ても良い。

また、植物から抽出する場合、原料となる植物は特に限定されず、例えば、生薬である

10

20

30

40

50

地黄、シソ科植物のチョロギ、コショウ科コショウ属、オリーブの実、ハマウツボ科の草本植物等が挙げられる。尚、これらは1種のみを用いても良いし、2種類以上併用しても良い。これらのうち、ハマウツボ科の植物を用いることが最も好ましい。高濃度のエキナコサイドを含有しているため、より高いチロシナーゼ阻害活性を有するからである。

ここで、原料として用いるハマウツボ科の植物は特に限定されず、例えば、全寄生植物[Cistanche tubulosa：カンカニクジュヨウ]、ホンオニク(Cistanche salsa：ニクジュヨウ)、ナンバンギセル(Aeginetia indica)、オニク(Boschniakia rossica)等が挙げられるが、これらに限定されない。尚、これらは1種のみ用いても良いし、2種以上併用しても良い。また、これらのうち、特に、全寄生植物[Cistanche tubulosa：カンカニクジュヨウ]が好ましい。

10

【0011】

ここで、抽出されるハマウツボ科の植物の部位は、特に制限されず、所望の効果が得られれば、葉、根、茎などいづれでもよい。好ましくは、ハマウツボ科の植物の茎、特に新鮮な茎から抽出される。

【0012】

原料のハマウツボ科の植物からエキナコサイドを得る方法は特に制限されず、例えば、溶媒抽出法、超臨界抽出等が挙げられる。

【0013】

また、溶媒抽出法にて抽出する場合、用いる溶媒は特に限定されないが、極性溶媒を用いることが好ましい。また、上記極性溶媒は特に限定されないが、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、1,3-ブチレングリコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、酢酸、酢酸エチル、エーテル等が挙げられる。尚、これらは1種のみ用いても良いし、2種以上併用しても良い。

20

その後、更に希釈、濃縮、乾燥、精製等の処理を施すことがこのましい、エキナコサイドを含有する抽出物を容易に得ることができるからである。

なお、精製方法としては、例えば、活性炭処理、樹脂吸着処理、イオン交換樹脂、液-液向流分配等の方法が挙げられる。

【0014】

上記抽出物の具体的な製造方法の一態様を以下に詳述する。尚、抽出物の製造方法は以下に限定されない。

30

上記抽出物の製造方法は、抽出及び精製の2段階からなる。第一の段階では、ハマウツボ科の植物(例えば全寄生植物[Cistanche tubulosa：カンカニクジュヨウ])、の茎、より好ましくは当該植物の新鮮な茎を、フレーク状に切断する、または微粒子若しくは粉末状に粉碎する。次に、このようにして得られたフレーク、または微粒子若しくは粉末を、水若しくはエタノール、メタノール等の低級脂肪族アルコールなどの溶媒またはこれらの混合液に浸漬する。この際、抽出は、室温で行われる。次に、この混合溶液を濾過して、濾液を減圧下または真空中で濃縮し、抽出物を得る。次に、第二段階として、この抽出物を水中で熱した後、マクロ細孔の吸着樹脂が充填された吸着カラムに移すことによって、抽出物を精製する。この際、カラムは、水、メタノール、エタノール、水及びメタノールの混合液、または水及びエタノールの混合液などを溶出溶媒として使用して溶出する。溶出は、上記したような溶出溶媒を、一定濃度の溶液でまたは溶液に濃度勾配をつけて行ってもよい。溶出液を集めて、濃縮した後、公知の乾燥方法によって乾燥する。溶出液が乾燥し終わったら、上記抽出物が得られる。このようにして得られた抽出物はエキナコサイドを含有するものである。

40

上記抽出物を必要に応じて、濃縮、精製を行うことにより、高濃度のエキナコサイドを得ることができる。

このエキナコサイドは、市販品を使用することができ、例えば、杏輝薬品工業股 粉 有限公司製のものをも用いることができる。

【0015】

また、本発明のチロシナーゼ阻害剤は、エキナコサイドのほか他にフェニルエタノイ

50

ド配糖体を含有していても良い。このときに含まれるフェニルエタノイド配糖体は特に限定されないが、例えば、アクテオサイド、2'-アセチルアクテオサイド(2'-acetylacetoside)；カンブネオサイド(campneoside) I；カンブネオサイドII；シスタンチュブロサイド(cistantubuloside) A, B 1, B 2, C 1, C 2；クレナトサイド(crenatoside)；デカフェオイルアクテオサイド(decaffeyolacteoside)；イソアクテオサイド(isoacteoside)；ロディオロサイド(rhodioloside)；シリングライド(syringalide) A；3'-L-ラムノピラノシド(rhamnopyranoside)、及びチュブロサイド(tubuloside)等が挙げられる。この際、上記成分は、単独で含まれてもあるいは2種以上の混合物の形態で含まれてもよい。

【0016】

本発明のチロシナーゼ阻害剤は、各種飲食品の素材として使用することができる。飲食品としては、例えば、食用油(サラダ油)、菓子類(ガム、キャンディー、キャラメル、チョコレート、クッキー、スナック、ゼリー、グミ、錠菓等)、麺類(そば、うどん、ラーメン等)、乳製品(ミルク、アイスクリーム、ヨーグルト等)、調味料(味噌、醤油等)、スープ類、飲料(ジュース、コーヒー、紅茶、茶、炭酸飲料、スポーツ飲料等)をはじめとする一般食品や、健康食品(錠剤、カプセル等)、栄養補助食品(栄養ドリンク等)が挙げられる。これらの飲食品に本発明の美容用組成物を適宜配合するとよい。

【0017】

これら飲食品には、その種類に応じて種々の成分を配合することができ、例えば、ブドウ糖、果糖、ショ糖、マルトース、ソルビトール、ステビオサイド、コーンシロップ、乳糖、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、乳酸、L-アスコルビン酸、d1-トコフェロール、エリソルビン酸ナトリウム、グリセリン、プロピレングリコール、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、アラビアガム、カラギーナン、カゼイン、ゼラチン、ペクチン、寒天、ビタミンB類、ニコチン酸アミド、パントテン酸カルシウム、アミノ酸類、カルシウム塩類、色素、香料、保存剤等の食品素材を使用することができる。さらに、健康維持機能をもった本チロシナーゼ阻害剤には、他の抗酸化物質や健康食品素材などの配剤、(例えば、抗酸化物質、還元型アスコルビン酸(ビタミンC)、ビタミンE、還元型グルタチン、トコトリエノール、ビタミンA誘導体、リコピン、-クリプトキサンチン、アスタキサンチン、ゼアキサンチン、フコキサンチン、尿酸、ユビキノン、コエンザイムQ10、葉酸、ニンニクエキス、アリシン、セザミン、リグナン類、カテキン、イソフラボン、カルコン、タンニン類、フラボノイド類、クマリン、イソクマリン類、ブルーベリーエキス、アルブチン、タンニン、アントシアニン、リンゴポリフェノール、ブドウ種子エキス、エラジ酸、コウジ酸、サージ抽出物健康食品素材、V.(ビタミン)A、V.B1、V.B2、V.B6、V.B12、V.C、V.D、V.E、V.P、コリン、ナイアシン、パントテン酸、葉酸カルシウム、EPA、オリゴ糖、食物繊維、スクアレン、大豆レシチン、タウリン、ドナリエラ、プロテイン、オクタコサノール、DHA、卵黄レシチン、リノール酸、ラクトフェリン、マグネシウム、亜鉛、クロム、セレン、カリウム、ヘム鉄、カキ肉エキス、キトサン、キチンオリゴ糖、コラーゲン、コンドロイチン、ウコン、カンゾウ、クコシ、ケイヒ、サンザシ、生姜、霊芝、シジミエキス、ソポン、カンゾウ、クコシ、ケイヒ、サンザシ、生姜、霊芝、オオバコ、カミツレ、カモミール、セイヨウタンポポ、ハイビスカス、ハチミツ、ポーレン、ローヤルゼリー、ライム、ラベンダー、ローズヒップ、ローズマリー、セージ、ピフィズス菌、フェーカリス菌、ラクリス、小麦胚芽油、ゴマ油、シソ油、大豆油、中鎖脂肪酸、アガリクス、イチョウ葉エキス、ウコン、コンドロイチン、玄米胚芽エキス、レイシ、タマネギ、DHA、EPA、DPA、甜茶、冬虫夏草、ニンニク、蜂の子、パパイア、プーアル、プロポリス、メグスリの木、ヤブシタケ、ロイヤルゼリー、ノコギリヤシ、ヒアルロン酸、コラーゲン、ギャバ、ハーブシールオイル、サメ軟骨、グルコサミン、レシチン、ホスファチジルセリン、田七ニンジン、桑葉、大豆抽出物、エキナセア、エゾウコギ、大麦抽出物、オリーブ葉、オリーブ実、ギムネマ、バナバ、

10

20

30

40

50

サラシア、ガルシニア、キトサン、セントジョーンズワート、ナツメ、ニンジン、パッションフラワー、ブロッコリー、プラセンタ、ハトムギ、ブドウ種子、ピーナッツ種皮、ビルベリー、ブラックコホシュ、マリアアザミ、月桂樹、セージ、ローズマリー、ラフマ、黒酢、ゴーヤー、マカ、紅花、亜麻、ウーロン茶、花棘、カフェイン、カプサイシン、キシロオリゴ糖、グルコサミン、ソバ、シトラス、食物繊維、プロテイン、ブルーベリー、スピルリナ、大麦若葉、核酸、酵母、椎茸、梅肉、アミノ酸、深海鮫抽出物、ノニ、カキ肉、スッポン、シャンピニオン、オオバコ、アセロラ、パイナップル、バナナ、モモ、アンズ、メロン、イチゴ、ラズベリー、オレンジ、フコイダン、メシマコブ、クランベリー、コンドロイチン硫酸、亜鉛、鉄、セラミド、シルクペプチド、グリシン、ナイアシン、チェストツリー、セラミド、L-システイン、L-カルニチン、赤ワイン葉、ミレット、ホーステール、ピオチン、センテラアジアティカ、ハスカップ、ピクノジェノール、フキ、ルバーブ、クローブ、ローズマリー、カテキン、プーアル、クエン酸、ビール酵母、メリロート、ブラックジンジャー、ショウガ、ガジュツ、ナットウキナーゼ、ベニコウジ、トコトリエノール、ラクトフェリン、シナモン、韃靼ソバ、ココア、ユズ種子エキス、シソの実エキス、ライチ種子エキス、月見草エキス、黒米エキス、 - リボ酸、ギャバ、生コーヒー豆エキス、フキエキス、キウイ種子エキス、温州みかんエキス、アカショウガエキス、アスタキサンチン)なども配合することができる。

10

【0018】

具体的な製法としては、本発明のチロシナーゼ阻害剤をそのまま、抽出物の場合は粉末デキストリンとともにスプレードライまたは凍結乾燥し、これを粉末、顆粒、打錠または溶液にすることで容易に食品（インスタント食品等）に含有させることができる。また必要に応じてアラビアガム等のバインダーと混合して粉末状あるいは顆粒状にし、固形食品に添加することも可能である。また、エキスの場合はそのまま、もしくは例えば、水、エタノール、グリセリンあるいはこれらの混合物に分散溶解して、飲料に添加することも可能である。

20

【0019】

本発明のチロシナーゼ阻害剤は、薬品（医薬品および医薬部外品を含む。）の素材として用いてもよい。薬品製剤用の原料に、本発明のチロシナーゼ阻害剤を適宜配合して製造することができる。尚、上記薬品は、ヒトに用いても良いし、ヒト以外の哺乳類動物に用いても良い。本発明のチロシナーゼ阻害剤に配合しうる製剤原料としては、例えば、賦形剤（ブドウ糖、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等）、結合剤（蒸留水、生理食塩水、エタノール水、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等）、崩壊剤（アルギン酸ナトリウム、カンテン、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖、アラビアゴム末、ゼラチン、エタノール等）、崩壊抑制剤（白糖、ステアリン、カカオ脂、水素添加油等）、吸収促進剤（第四級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等）、吸着剤（グリセリン、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、珪酸等）、滑沢剤（精製タルク、ステアリン酸塩、ポリエチレングリコール等）などが挙げられる。

30

40

【0020】

本発明によるチロシナーゼ阻害剤の投与方法は、一般的には、錠剤、丸剤、軟・硬カプセル剤、細粒剤、散剤、顆粒剤等の形態で経口投与することができる。また、水溶性製剤は、液剤として経口的に投与することができる。さらに非経口投与であってもよい。非経口剤として投与する場合は、本発明のチロシナーゼ阻害剤をエタノールや水など適当な可溶化剤に分散させた後、パップ剤、ローション剤、軟膏剤、チンキ剤、クリーム剤などの剤形で適用することができる。また本チロシナーゼ阻害剤の水溶性製剤は、そのまま、あるいは分散剤、懸濁剤、安定剤などを添加した状態で、パップ剤、ローション剤、軟膏剤、チンキ剤、クリーム剤などの剤形で適用することができる。

【0021】

50

投与量は、投与方法、病状、患者の年齢等によって変化し得るが、大人では、通常、1日当たり有効成分として5～200mg、子供では通常0.5～100mg程度投与することができる。

【0022】

本発明のチロシナーゼ阻害剤を薬品として使用する際の配合比は、剤型によって適宜変更することが可能であるが、通常、経口または粘膜吸収により投与される場合は約0.01～10wt%、非経口投与による場合は、0.01～20wt%程度にするとよい。なお、投与量は種々の条件で異なるので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また、範囲を超えて投与する必要のある場合もある。医薬組成物は、前記チロシナーゼ阻害剤以外に、医薬分野において常用される既知の他の化合物、および経口投与に適した形態に成型するのに必要な化合物を包含していてもよい。そのような化合物としては、例えば、乳糖、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、カオリン、タルク、炭酸カルシウムなどが挙げられる。

10

【0023】

また、本発明のチロシナーゼ阻害剤は、哺乳類の動物用飼料に含有することができる。上記動物用飼料は、上記飲食品と同様の方法にて含有することができる。また、上記動物用飼料は、使用する動物は特に限定されず、例えば、牛、豚等の家畜用動物、犬、猫、ハムスタ等の伴侶動物（ペットとして飼われている動物）等にも使用することができる。

また、例えば、伴侶動物の飼料として、穀粉、食肉等を用いることができる。このとき、穀粉としては、小麦粉、米粉、ライ麦粉、えんばく粉、ひえ粉、あわ粉、トウモロコシ粉、大豆粉などが例示でき、これらの穀粉は2種以上を併用してもよい。穀粉を使用することにより、伴侶動物に炭水化物などの栄養素を供給することができる。上記の穀粉の中で小麦粉を使用するのが最も好ましく、小麦粉としては、強力粉、中力粉、薄力粉を単独又は適宜組み合わせ使用することができ、また係る小麦粉と他の穀粉を併用してもよい。更に、加熱処理後の動物用飼料の弾力を調整するために、小麦粉と小麦グルテン、大豆蛋白質などを組み合わせてもよい。なお、小麦粉に含まれるグルテンに由来する網目構造は、加熱処理されると、膨化した組織構造を構成することができ、食感の改善に寄与する。

20

【0024】

本発明で使用される食肉は特に限定されず、鶏肉、豚肉、牛肉、羊肉、山羊肉、兔肉、七面鳥肉、馬肉などを使用することができるが、風味の点から鶏肉が好適に使用される。上記の食肉は常法により家畜類を屠殺し解体して得られる。なお、中間水分又は低水分状態の製品の品質劣下は主に脂肪の酸化により生じるので、使用する食肉は脂肪含量が少ないか脂肪を取り除いた赤身肉が好適に使用される。また、食肉の共存は、良質の動物性蛋白質の強化と共に伴侶動物に対する嗜好性の改善を図ることができる。

30

【0025】

本発明のチロシナーゼ阻害剤は、皮膚外用剤（化粧品、医薬品および医薬部外品を含む。）として用いても、チロシナーゼ阻害作用を期待することができる。尚、上記皮膚外用剤は人間に用いても良いし、人間以外の哺乳類動物に用いても良い。

本発明のチロシナーゼ阻害剤を配合しうる皮膚外用剤の形態としては、例えば、乳液、石鹸、洗顔料、入浴剤、クリーム、乳液、化粧水、オーデオロン、ひげ剃り用クリーム、ひげ剃り用ローション、化粧油、日焼け・日焼け止めローション、おしろいパウダー、ファンデーション、香水、パック、爪クリーム、エナメル、エナメル除去液、眉墨、ほお紅、アイクリーム、アイシャドー、マスカラ、アイライナー、口紅、リップクリーム、シャンプー、リンス、染毛料、分散液、洗浄料等が挙げられる。

40

また、本発明のチロシナーゼ阻害剤を配合しうる医薬品または医薬部外品の形態としては、軟膏剤、クリーム剤、外用液剤等が挙げられる。

【0026】

上記形態の皮膚外用剤には、本発明によるチロシナーゼ阻害剤の他に、そのチロシナーゼ阻害作用を損なわない範囲で化粧品、医薬部外品などの皮膚外用剤に配合される成分、

50

油分、高級アルコール、脂肪酸、紫外線吸収剤、粉体、顔料、界面活性剤、多価アルコール・糖、高分子、生理活性成分、溶媒、酸化防止剤、香料、防腐剤等を配合することができる。

例を以下に羅列するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

【0027】

(1) 油分の例

エステル系の油相成分：トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル、2-エチルヘキサン酸セチル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ブチル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸エチル、パルミチン酸オクチル、イソステアリン酸イソセチル、ステアリン酸ブチル、ミリスチン酸ブチル、リノール酸エチル、リノール酸イソプロピル、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソセチル、ミリスチン酸イソステアリル、パルミチン酸イソステアリル、ミリスチン酸オクチルドデシル、イソステアリン酸イソセチル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ネオペンタン酸イソアラキル、トリ(カプリル・カプリン酸)グリセリル、トリ2-エチルヘキサン酸トリメチロールプロパン、トリスステアリン酸トリメチロールプロパン、テトラ2-エチルヘキサン酸ペンタエリスリトール、カプリル酸セチル、ラウリン酸デシル、ラウリン酸ヘキシル、ミリスチン酸デシル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸セチル、ステアリン酸ステアリル、オレイン酸デシル、リシノレイン酸セチル、ラウリン酸イソステアリル、ミリスチン酸イソトリデシル、ミリスチン酸イソセチル、ミリスチン酸イソステアリル、パルミチン酸イソセチル、パルミチン酸イソステアリル、ステアリン酸オクチル、ステアリン酸イソセチル、オレイン酸イソデシル、オレイン酸オクチルドデシル、リノール酸オクチルドデシル、イソステアリン酸イソプロピル、2-エチルヘキサン酸セトステアリル、2-エチルヘキサン酸ステアリル、イソステアリン酸ヘキシル、ジオクタン酸エチレングリコール、ジオレイン酸エチレングリコール、ジカプリル酸プロピレングリコール、ジ(カプリル・カプリン酸)プロピレングリコール、ジカプリル酸プロピレングリコール、ジカプリル酸ネオペンチルグリコール、ジオクタン酸ネオペンチルグリコール、トリカプリル酸グリセリル、トリウンデシル酸グリセリル、トリスパルミチン酸グリセリル、トリスステアリン酸グリセリル、ネオペンタン酸オクチルドデシル、オクタン酸イソステアリル、イソノナン酸オクチル、ネオデカン酸ヘキシルデシル、ネオデカン酸オクチルドデシル、イソステアリン酸イソセチル、イソステアリン酸イソステアリル、イソステアリン酸オクチルデシル、ポリグリセリンオレイン酸エステル、ポリグリセリンイソステアリン酸エステル、炭酸ジプロピル、炭酸ジアルキル(C12-18)、クエン酸トリスセチル、クエン酸トリスアラキル、クエン酸トリスオクチル、乳酸ラウリル、乳酸ミリスチル、乳酸セチル、乳酸オクチルデシル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸アセチルトリブチル、クエン酸トリスオクチル、リンゴ酸ジイソステアリル、ヒドロキシステアリン酸2-エチルヘキシル、コハク酸ジ2-エチルヘキシル、アジピン酸ジイソブチル、セバシン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジオクチル、ステアリン酸コレステリル、イソステアリン酸コレステリル、ヒドロキシステアリン酸コレステリル、オレイン酸コレステリル、オレイン酸ジヒドロコレステリル、イソステアリン酸フィトステリル、オレイン酸フィトステリル、12-ステアロイルヒドロキシステアリン酸イソセチル、12-ステアロイルヒドロキシステアリン酸ステアリル、12-ステアロイルヒドロキシステアリン酸イソステアリル等が挙げられる。

炭化水素系の油相成分：スクワラン、流動パラフィン、 α -オレフィンオリゴマー、イソパラフィン、セレシン、パラフィン、流動イソパラフィン、ポリブテン、マイクロクリスタリンワックス、ワセリン等が挙げられる。

動植物油とその硬化油、および天然由来のロウ：牛脂、硬化牛脂、豚脂、硬化豚脂、馬油、硬化馬油、ミンク油、オレンジラフィー油、魚油、硬化魚油、卵黄油等の動物油およびその硬化油、アボカド油、アルモンド油、オリーブ油、カカオ脂、キウイ種子油、杏仁油、ククイナッツ油、ゴマ油、小麦胚芽油、コメ胚芽油、コメヌカ油、サフラワー油、シアバター、大豆油、月見草油、シソ油、茶実油、ツバキ油、トウモロコシ油、ナタネ油、硬化ナタネ油、パーム核油、硬化パーム核油、パーム油、硬化パーム油、ピーナッツ油、硬

10

20

30

40

50

化ピーナツ油、ヒマシ油、硬化ヒマシ油、ヒマワリ油、ブドウ種子油、ホホバ油、硬化ホホバ油、マカデミアナツ油、メドホーム油、綿実油、硬化綿実油、ヤシ油、硬化ヤシ油等の植物油およびその硬化油、ミツロウ、高酸価ミツロウ、ラノリン、還元ラノリン、硬化ラノリン、液状ラノリン、カルナバロウ、モンタンロウ等のロウ等が挙げられる。

シリコーン系の油相成分：ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、メチルシクロポリシロキサン、オクタメチルポリシロキサン、デカメチルポリシロキサン、ドデカメチルシクロシロキサン、メチルヒドロジェンポリシロキサン、ポリエーテル変性オルガノポリシロキサン、ジメチルシロキサン・メチルセチルオキシシロキサン共重合体、ジメチルシロキサン・メチルステアロキシシロキサン共重合体、アルキル変性オルガノポリシロキサン、末端変性オルガノポリシロキサン、アミノ変性シリコーン油、アミノ変性オルガノポリシロキサン、ジメチコノール、シリコーンゲル、アクリルシリコーン、トリメチルシロキシケイ酸、シリコーンRTVゴム等が挙げられる。

フッ素系の油相成分：パーフルオロポリエーテル、フッ素変性オルガノポリシロキサン、フッ化ピッチ、フルオロカーボン、フルオロアルコール、フルオロアルキル・ポリオキシアルキレン共変性オルガノポリシロキサン等が挙げられる。

【0028】

(2) 高級アルコールの例

ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、イソステアリルアルコール、オレイルアルコール、ベヘニルアルコール、2-エチルヘキサノール、ヘキサデシルアルコール、オクチルドデカノール等が挙げられる。

【0029】

(3) 脂肪酸の例

カプリル酸、カプリン酸、ウンデシレン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキン酸、アラキドン酸、ベヘン酸、エルカ酸、2-エチルヘキサン酸等が挙げられる。

【0030】

(4) 紫外線吸収剤の例

パラアミノ安息香酸、パラアミノ安息香酸アミル、パラアミノ安息香酸エチルジヒドロキシプロピル、パラアミノ安息香酸グリセリル、パラアミノ安息香酸エチル、パラアミノ安息香酸オクチル、パラアミノ安息香酸オクチルジメチル、サリチル酸エチレングリコール、サリチル酸オクチル、サリチル酸トリエタノールアミン、サリチル酸フェニル、サリチル酸ブチルフェニル、サリチル酸ベンジル、サリチル酸ホモメンチル、ケイ皮酸ベンジル、パラメトキシケイ皮酸オクチル、パラメトキシケイ皮酸2-エチルヘキシル、ジパラメトキシケイ皮酸モノ2-エチルヘキサン酸グリセリル、パラメトキシケイ皮酸イソプロピル、パラメトキシヒドロケイ皮酸ジエタノールアミン塩、ジイソプロピル・ジイソプロピルケイ皮酸エステル混合物、ウロカニン酸、ウロカニン酸エチル、ヒドロキシメトキシベンゾフェノン、ヒドロキシメトキシベンゾフェノンスルホン酸及びその塩、ジヒドロキシメトキシベンゾフェノン、ジヒドロキシメトキシベンゾフェノンジスルホン酸ナトリウム、ジヒドロキシベンゾフェノン、ジヒドロキシジメトキシベンゾフェノン、ヒドロキシオクトキシベンゾフェノン、テトラヒドロキシベンゾフェノン、ブチルメトキシジベンゾイルメタン、2、4、6-トリアニリノ-p-(カルボ-2-エチルヘキシル-1-オキシ)-1、3、5-トリアジン、2-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)ベンゾトリアゾール、メチル-0-アミノベンゾエート、2-エチルヘキシル-2-シアノ-3、3-ジフェニルアクリレート、フェニルベンゾイミダゾール硫酸、3-(4-メチルベンジリデン)カンフル、イソプロピルジベンゾイルメタン、4-(3、4-ジメトキシフェニルメチレン)-2、5-ジオキソ-1-イミダゾリジプロピオン酸2-エチルヘキシル等、およびこれらの高分子誘導体やシラン誘導体等が挙げられる。

【0031】

(5) 粉体・顔料の例

赤色104号、赤色201号、黄色4号、青色1号、黒色401号等の色素、黄色4号ALレーキ、黄色203号BAレーキ等のレーキ色素、ナイロンパウダー、シルクパウダー、ウレタンパウダー、テフロン（登録商標）パウダー、シリコーンパウダー、ポリメタクリル酸メチルパウダー、セルロースパウダー、デンブ、シリコーンエラストマー球状粉体、ポリエチレン末等の高分子、黄酸化鉄、赤色酸化鉄、黒酸化鉄、酸化クロム、カーボンブラック、群青、紺青等の有色顔料、酸化亜鉛、酸化チタン、酸化セリウム等の白色顔料、タルク、マイカ、セリサイト、カオリン、板状硫酸バリウム等の体質顔料、雲母チタン等のパール顔料、硫酸バリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、珪酸アルミニウム、珪酸マグネシウム等の金属塩、シリカ、アルミナ等の無機粉体、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、パルミチン酸亜鉛、ミリスチン酸亜鉛、ミリスチン酸マグネシウム、ラウリン酸亜鉛、ウンデシレン酸亜鉛等の金属セッケン、ベントナイト、スメクタイト、窒化ホウ素等が挙げられる。これらの粉体の形状（球状、棒状、針状、板状、不定形状、鱗片状、紡錘状等）および粒子径に特に制限はない。なおこれらの粉体は、従来公知の表面処理、例えばフッ素化合物処理、シリコーン処理、シリコーン樹脂処理、ペンダント処理、シランカップリング剤処理、チタンカップリング剤処理、油剤処理、N-アシル化リジン処理、ポリアクリル酸処理、金属セッケン処理、アミノ酸処理、レシチン処理、無機化合物処理、プラズマ処理、メカノケミカル処理等によって事前に表面処理されていてもいなくても構わない。

10

【0032】

20

(6) 界面活性剤の例

アニオン性界面活性剤：脂肪酸セッケン、 α -アシルスルホン酸塩、アルキルスルホン酸塩、アルキルアリルスルホン酸塩、アルキルナフタレンスルホン酸塩、アルキル硫酸塩、POEアルキルエーテル硫酸塩、アルキルアミド硫酸塩、アルキルリン酸塩、POEアルキルリン酸塩、アルキルアミドリリン酸塩、アルキロイルアルキルタウリン塩、N-アシルアミノ酸塩、POEアルキルエーテルカルボン酸塩、アルキルスルホコハク酸塩、アルキルスルホ酢酸ナトリウム、アシル化加水分解コラーゲンペプチド塩、パーフルオロアルキルリン酸エステル等が挙げられる。

30

カチオン性界面活性剤：塩化アルキルトリメチルアンモニウム、塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、臭化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化セトステアリルトリメチルアンモニウム、塩化ジステアリルジメチルアンモニウム、塩化ステアリルジメチルベンジルアンモニウム、臭化ベヘニルトリメチルアンモニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベヘニン酸アミドプロピルジメチルヒドロキシプロピルアンモニウム、ステアリン酸ジエチルアミノエチルアミド、ステアリン酸ジメチルアミノプロピルアミド、ラノリン誘導体第四級アンモニウム塩等が挙げられる。

両性界面活性剤：カルボキシベタイン型、アミドベタイン型、スルホベタイン型、ヒドロキシスルホベタイン型、アミドスルホベタイン型、ホスホベタイン型、アミノカルボン酸塩型、イミダゾリン誘導体型、アミドアミン型等が挙げられる。

ノニオン性界面活性剤：プロピレングリコール脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、POEソルビタン脂肪酸エステル、POEソルビット脂肪酸エステル、POEグリセリン脂肪酸エステル、POEアルキルエーテル、POE脂肪酸エステル、POE硬化ヒマシ油、POEヒマシ油、POE・POP共重合体、POE・POPアルキルエーテル、ポリエーテル変性シリコーンラウリン酸アルカノールアミド、アルキルアミンオキシド、水素添加大豆リン脂質等が挙げられる。

40

天然系界面活性剤：レシチン、サポニン、糖系界面活性剤等が挙げられる。

【0033】

(7) 多価アルコール、糖の例

エチレングリコール、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、ポリグリセリン、3-メチル-1,3-ブタンジオール、1,3-ブチレングリコール、ソルビトール、マンニトール、ラフィノース、エリスリトール、グルコース、ショ糖、果糖

50

、キシリトール、ラクトース、マルトース、マルチトール、トレハロース、アルキル化トレハロース、混合異性化糖、硫酸化トレハロース、プルラン等が挙げられる。またこれらの化学修飾体等も使用可能である。

【0034】

(8) 高分子の例

アクリル酸エステル/メタクリル酸エステル共重合体(プラスサイズ、互応化学社製)、酢酸ビニル/クロトン酸共重合体(レジン28-1310、NSC社製)、酢酸ビニル/クロトン酸/ビニルネオデカネート共重合体(28-2930、NSC社製)、メチルビニルエーテルマレイン酸ハーフエステル(ガントレッツES、ISP社製)、T-ブチルアクリレート/アクリル酸エチル/メタクリル酸共重合体(ルビマー、BASF社製)、ビニルピロリドン/ビニルアセテート/ビニルプロピオネート共重合体(ルビスコールVAP、BASF社製)、ビニルアセテート/クロトン酸共重合体(ルビセットCA、BASF社製)、ビニルアセテート/クロトン酸/ビニルピロリドン共重合体(ルビセットCAP、BASF社製)、ビニルピロリドン/アクリレート共重合体(ルビフレックス、BASF社製)、アクリレート/アクリルアミド共重合体(ウルトラホールド、BASF社製)、ビニルアセテート/ブチルマレエート/イソボルニルアクリレート共重合体(アドバンテージ、ISP社製)、カルボキシビニルポリマー(カーボポール、BFGoodrich社製)、アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体(ペミュレン、BFGoodrich社製)等のアニオン性高分子化合物や、ジアルキルアミノエチルメタクリレート重合体の酢酸両性化物(ユカフォーマー、三菱化学社製)、アクリル酸オクチルアクリルアミド/アクリル酸ヒドロキシプロピル/メタクリル酸ブチルアミノエチル共重合体(AMPHOMER、NSC社製)等の両性高分子化合物、ビニルピロリドン/ジメチルアミノエチルメタクリレートの4級化物(GAFQUAT、ISP社製)、メチルビニルイミダゾリウムクロリド/ビニルピロリドン共重合体(ルビコート、BASF社製)等のカチオン性高分子化合物、ポリビニルピロリドン(ルビスコールK、BASF社製)、ビニルピロリドン/酢酸ビニル共重合体(ルビスコールVA、BASF社製)、ビニルピロリドン/ジメチルアミノエチルメタクリレート共重合体(コポリマー937、ISP社製)、ビニルカプロラクタム/ビニルピロリドン/ジメチルアミノエチルメタクリレート共重合体(コポリマーVC713、ISP社製)等のノニオン性高分子化合物等がある。また、セルロースまたはその誘導体、ケラチン及びコラーゲンまたはその誘導体、アルギン酸カルシウム、プルラン、寒天、ゼラチン、タマリンド種子多糖類、キサントガム、カラギーナン、ハイメトキシシルベクチン、ローメトキシシルベクチン、グアーガム、アラビアゴム、結晶セルロース、アラビノガラクトン、カラヤガム、トラガカントガム、アルギン酸、アルブミン、カゼイン、カードラン、ジェランガム、デキストラン等の天然由来高分子化合物も好適に用いることができる。

【0035】

(9) 生理活性成分の例

生理活性成分としては、皮膚に塗布した場合に皮膚に何らかの生理活性を与える物質が挙げられる。例えば、美白成分、免疫賦活剤、老化防止剤、紫外線防御剤、スリミング剤、ひきしめ剤、抗酸化剤、発毛剤、育毛剤、保湿剤、血行促進剤、抗菌剤、殺菌剤、乾燥剤、冷感剤、温感剤、ビタミン類、アミノ酸、創傷治癒促進剤、刺激緩和剤、鎮痛剤、細胞賦活剤、酵素成分等が挙げられる。これらの好適な配合成分の例としては、例えばアシタバエキス、アボカドエキス、アマチャエキス、アルテアエキス、アルニカエキス、アロエエキス、アンズエキス、アンズ核エキス、イチヨウエキス、ウイキョウエキス、ウコンエキス、ウーロン茶エキス、エイジツエキス、エチナシ葉エキス、オウゴンエキス、オウバクエキス、オウレンエキス、オオムギエキス、オトギリソウエキス、オドリコソウエキス、オランダカラシエキス、オレンジエキス、海水乾燥物、海藻エキス、加水分解エラスチン、加水分解コムギ末、加水分解シルク、カモミラエキス、カロットエキス、カワラヨモギエキス、甘草エキス、カルカデエキス、カキョクエキス、キナエキス、キューカンバ-エキス、グアノシン、クチナシエキス、クマザサエキス、クララエキス、クルミエキス、グレープフルーツエキス、クレマティスエキス、クロレラエキス、クワエキス、ゲンチアナエキス、紅茶エキス、酵母エキス、ゴボウエキス、コメヌカ発酵エキス、コメ胚芽油

、コンフリーエキス、コラーゲン、コケモモエキス、サイシンエキス、サイコエキス、サイタイ抽出液、サルビアエキス、サボンソウエキス、ササエキス、サンザシエキス、サンショウエキス、シイタケエキス、ジオウエキス、シコンエキス、シソエキス、シナノキエキス、シモツケソウエキス、シャクヤクエキス、ショウブ根エキス、シラカバエキス、スギナエキス、セイヨウキズタエキス、セイヨウサンザシエキス、セイヨウニワトコエキス、セイヨウノコギリソウエキス、セイヨウハッカエキス、セ-ジエキス、ゼニアオイエキス、センキュウエキス、センブリエキス、ダイズエキス、タイソウエキス、タイムエキス、茶エキス、チョウジエキス、チガヤエキス、チンピエキス、トウキエキス、トウキンセンカエキス、トウニンエキス、トウヒエキス、ドクダミエキス、トマトエキス、納豆エキス、ニンジンエキス、ニンニクエキス、ノバラエキス、ハイビスカスエキス、バクモンドウエキス、パセリエキス、蜂蜜、ハマメリスエキス、パリエタリアエキス、ヒキオコシエキス、ピサポロール、ピワエキス、フキタンポポエキス、フキノトウエキス、ブクリョウエキス、ブッチャーブルームエキス、ブドウエキス、プロポリス、ヘチマエキス、ペニバナエキス、ペパーミントエキス、ポダイジュエキス、ボタンエキス、ホップエキス、マツエキス、マロニエエキス、ミズバショウエキス、ムクロジエキス、メリッサエキス、モモエキス、ヤグルマギクエキス、ユーカリエキス、ユキノシタエキス、ヨクイニンエキス、ヨモギエキス、ラベンダーエキス、リンゴエキス、レタスエキス、レモンエキス、レンゲソウエキス、ローズエキス、ローズマリーエキス、ローマカミツレエキス、ローヤルゼリーエキス等を挙げることができる。

また、デオキシリボ核酸、ムコ多糖類、ヒアルロン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウム、コラーゲン、エラスチン、キチン、キトサン、加水分解卵殻膜などの生体高分子、アミノ酸、加水分解ペプチド、乳酸ナトリウム、尿素、ピロリドンカルボン酸ナトリウム、ベタイン、ホエイ、トリメチルグリシンなどの保湿成分、スフィンゴ脂質、セラミド、フィトスフィンゴシン、コレステロール、コレステロール誘導体、リン脂質などの油性成分、 α -アミノカプロン酸、グリチルリチン酸、 β -グリチルレチン酸、塩化リゾチーム、グアイアズレン、ヒドロコールチゾン等の免疫賦活剤、ビタミンA、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、パントテン酸カルシウム、ピオチン、ニコチン酸アミド、ビタミンCエステル等のビタミン類、アラントイン、ジイソプロピルアミンジクロロアセテート、4-アミノメチルシクロヘキサカルボン酸等の活性成分、トコフェロール、カロチノイド、フラボノイド、タンニン、リグナン、サポニン等の抗酸化剤、 α -ヒドロキシ酸、 β -ヒドロキシ酸などの細胞賦活剤、 α -オリザノール、ビタミンE誘導体などの血行促進剤、レチノール、レチノール誘導体等の創傷治癒剤、アルブチン、コウジ酸、プラセンタエキス、イオウ、エラグ酸、リノール酸、トラネキサム酸、グルタチオン等の美白剤、セファランチン、カンゾウ抽出物、トウガラシチンキ、ヒノキチオール、ヨウ化ニンニクエキス、塩酸ピリドキシン、DL- α -トコフェロール、酢酸DL- α -トコフェロール、ニコチン酸、ニコチン酸誘導体、パントテン酸カルシウム、D-パントテニルアルコール、アセチルパントテニルエチルエーテル、ピオチン、アラントイン、イソプロピルメチルフェノール、エストラジオール、エチニルエストラジオール、塩化カプロニウム、塩化ベンザルコニウム、塩酸ジフェンヒドラミン、タカナール、カンフル、サリチル酸、ノニル酸バニリルアミド、ノナン酸バニリルアミド、ピロクトンオラミン、ペンタデカン酸グリセリル、L-メントール、モノニトログアヤコール、レゾルシン、 α -アミノ酪酸、塩化ベンゼトニウム、塩酸メキシレチン、オーキシシン、女性ホルモン、カンタリスチンキ、シクロスポリン、ジンクピリチオン、ヒドロコールチゾン、ミノキシジル、モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ハッカ油、ササニシキエキス等の育毛剤などが挙げられる。

【0036】

(10) 酸化防止剤の例

亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、エリソルビン酸、エリソルビン酸ナトリウム、チオジプロピオン酸ジラウリル、トコフェロール、トリルビグアナイド、ノルジヒドログアヤレチン酸、パラヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシアニソール、ジブチル

10

20

30

40

50

ヒドロキシトルエン、ステアリン酸アスコルビル、パルミチン酸アスコルビル、没食子酸オクチル、没食子酸プロピル、カロチノイド、フラボノイド、タンニン、リグナン、サポニン、リンゴエキスやチョウジエキスなどの酸化防止効果の認められる植物エキス等が挙げられる。

【0037】

(11) 溶媒の例

精製水、エタノール、低級アルコール、エーテル類、LPG、フルオロカーボン、N-メチルピロリドン、フルオロアルコール、揮発性直鎖状シリコン、次世代フロン等が挙げられる。

【実施例】

10

【0038】

本発明の実施例を説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例サンプルとして純品エキナコサイド（杏輝薬品工業股 粉 有限公司製）のものを用いた。

サンプルをそれぞれ反応終濃度30、100、300、1000 μg/mLとなるよう、10%DMSOにて調製したサンプル溶液50 μLと0.1Mリン酸緩衝液（pH 7.0）45 μLを混和した。その後、1100U/mLのチロシナーゼ（マッシュルーム由来、シグマ製）5 μLを添加し、37 で10分間プレインキュベートを行った。ここに0.15%

L-DOPA（50 μL）を添加した後、さらに37 で5分間インキュベートを行い、マイクロプレートリーダーにて490nmにおける吸光度を測定した。また、サンプルの持つ影響を調べるために、0.15% L-DOPAの代わりにその溶媒のみを加えたものを盲検（Blank）、サンプル溶液の代わりにサンプルの溶媒のみを加えたものを対照（Control）として同様の操作を行った。本実施例のエキナコサイドを添加していない試料（コントロール）の場合の吸光度差に対するエキナコサイド添加試料の前記吸光度差をチロシナーゼ活性率とした。その結果を図1に示す。

20

図1によれば、エキナコサイド（1000 μg/mL）に有意なチロシナーゼ阻害作用が認められたこれにより、エキナコサイドは美白機能を有し、これによりエキナコサイドは美白用組成物として使用することができる。

【0039】

以下に本発明のチロシナーゼ阻害剤の配合例を挙げるが、下記配合例は本発明を限定するものではない。

30

【0040】

配合例1：チューインガム

砂糖	53.0 wt %
ガムベース	20.0
グルコース	10.0
水飴	16.0
香料	0.5
チロシナーゼ阻害剤	0.5

100.0 wt %

40

【0041】

配合例2：グミ

還元水飴	40.0 wt %
グラニュー糖	20.0
ブドウ糖	20.0
ゼラチン	4.7
水	9.68
キウイ果汁	4.0
キウイフレーバー	0.6
色素	0.02

50

チロシナーゼ阻害剤	1 . 0	
	1 0 0 . 0 w t %	
【 0 0 4 2 】		
配合例 3 : キャンディー		
砂糖	5 0 . 0 w t %	
水飴	3 3 . 0	
水	1 4 . 4	
有機酸	2 . 0	
香料	0 . 2	
チロシナーゼ阻害剤	0 . 4	10
	1 0 0 . 0 w t %	
【 0 0 4 3 】		
配合例 4 : ヨーグルト (ハード・ソフト)		
牛乳	4 1 . 5 w t %	
脱脂粉乳	5 . 8	
砂糖	8 . 0	
寒天	0 . 1 5	
ゼラチン	0 . 1	
乳酸菌	0 . 0 0 5	
チロシナーゼ阻害剤	0 . 4	20
香料	微量	
水	残余	
	1 0 0 . 0 w t %	
【 0 0 4 4 】		
配合例 5 : ソフトカプセル		
キウイ種子油	8 7 . 0 w t %	
乳化剤	1 2 . 0	
チロシナーゼ阻害剤	1 . 0	
	1 0 0 . 0 w t %	
【 0 0 4 5 】		30
配合例 6 : コーヒー飲料 (液状)		
焙煎コーヒー豆	6 . 0 w t %	
砂糖	6 . 0	
重曹	0 . 2	
乳化剤	0 . 1 5	
チロシナーゼ阻害剤	1 . 0	
水	残余	
	1 0 0 . 0 w t %	
【 0 0 4 6 】		40
配合例 7 : コーヒー飲料 (粉末)		
インスタントコーヒー	9 0 . 0 w t %	
脱脂乳	7 . 0	
チロシナーゼ阻害剤	3 . 0	
	1 0 0 . 0 w t %	
【 0 0 4 7 】		
配合例 8 : 清涼飲料		
果糖ブドウ糖液糖	3 0 . 0 w t %	
乳化剤	0 . 5	
チロシナーゼ阻害剤	0 . 0 5	
香料	適量	50

精製水	残余	
	100.0 wt %	
【0048】		
配合例9：錠剤		
乳糖	54.0 wt %	
結晶セルロース	30.0	
澱粉分解物	10.0	
グリセリン脂肪酸エステル	5.0	
チロシナーゼ阻害剤	1.0	
	100.0 wt %	10
【0049】		
配合例10：錠菓		
砂糖	76.4 wt %	
グルコース	19.0	
シヨ糖脂肪酸エステル	0.2	
チロシナーゼ阻害剤	0.5	
精製水	3.9	
	100.0 wt %	
【0050】		
配合例11：化粧クリーム		20
スクワラン	20.0 wt %	
ミツロウ	5.0	
精製ホホバ油	5.0	
グリセリン	5.0	
グリセリンモノステアレート	2.0	
ポリオキシエチレン(20)ソルビタン-		
モノステアレート	2.0	
チロシナーゼ阻害剤	2.0	
防腐剤	適量	
香料	適量	30
精製水	残余	
	100.0 wt %	
【0051】		
配合例12：化粧水		
エタノール	5.0 wt %	
グリセリン	2.0	
1,3-ブチレングリコール	2.0	
ポリエチレンオレイルエーテル	0.5	
クエン酸ナトリウム	0.1	
クエン酸	0.1	40
チロシナーゼ阻害剤	0.1	
精製水	残余	
	100.0 wt %	
【0052】		
配合例13：ボディージェル		
マカデミアナッツ油	2.0 wt %	
ミリスチン酸オクチルドデシル	10.0	
メチルフェニルポリシロキサン	5.0	
ベヘニルアルコール	3.0	
ステアリン酸	3.0	50

バチルアルコール	1 . 0	
モノステアリン酸グリセリル	1 . 0	
テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット	2 . 0	
水素添加大豆リン脂質	1 . 0	
セラミド	0 . 1	
パルミチン酸レチノール	0 . 1	
防腐剤	適量	
ツボクサ抽出物	1 . 0	
チロシナーゼ阻害剤	1 . 0	
1、3 - ブチレングリコール	5 . 0	10
精製水	残余	

1 0 0 . 0 wt %

【 0 0 5 3 】

配合例 1 4 : 乳液

スクワラン	4 . 0 wt %	
ワセリン	2 . 5	
セタノール	2 . 0	
グリセリン	2 . 0	
親油型モノステアリン酸グリセリン	1 . 0	
ステアリン酸	1 . 0	20
L - アルギニン	1 . 0	
チロシナーゼ阻害剤	0 . 5	
水酸化カリウム	0 . 1	
香料	微量	
精製水	残余	

1 0 0 . 0 wt %

【 0 0 5 4 】

配合例 1 5 : 浴用剤 (液状)

プロピレングリコール	5 0 . 0 wt %	
エタノール	2 0 . 0	30
硫酸ナトリウム	5 . 0	
チロシナーゼ阻害剤	0 . 5	
ラノリン	0 . 5	
アボガド油	0 . 5	
色素	1 . 5	
香料	2 2 . 0	

1 0 0 . 0 wt %

【 0 0 5 5 】

配合例 1 6 : 軟膏剤

サラシミツロウ	5 . 0 wt %	40
精製ラノリン	5 . 0	
チロシナーゼ阻害剤	1 . 0	
香料	0 . 1	
ワセリン	残余	

1 0 0 wt %

【 0 0 5 6 】

配合例 1 7 : キャットフード

とうもろこし	3 4 . 0 w t %	
小麦粉	3 5 . 0	
ミートミール	1 5 . 0	50

牛脂	8.9
食塩	1.0
かつおエキス	4.0
チロシナーゼ阻害剤	1.0
タウリン	0.1
ビタミン類	0.5
ミネラル類	0.5

100.0 wt %

【0057】

配合例18：ドッグフード

10

とうもろこし	30.0 wt %
肉類（チキン）	15.0
脱脂大豆	10.0
小麦粉	25.0
糟糠類	5.0
チロシナーゼ阻害剤	5.0
動物性油脂	8.9
オリゴ糖	0.1
ビタミン	0.5
ミネラル	0.5

20

100.0 wt %

【産業上の利用可能性】

【0058】

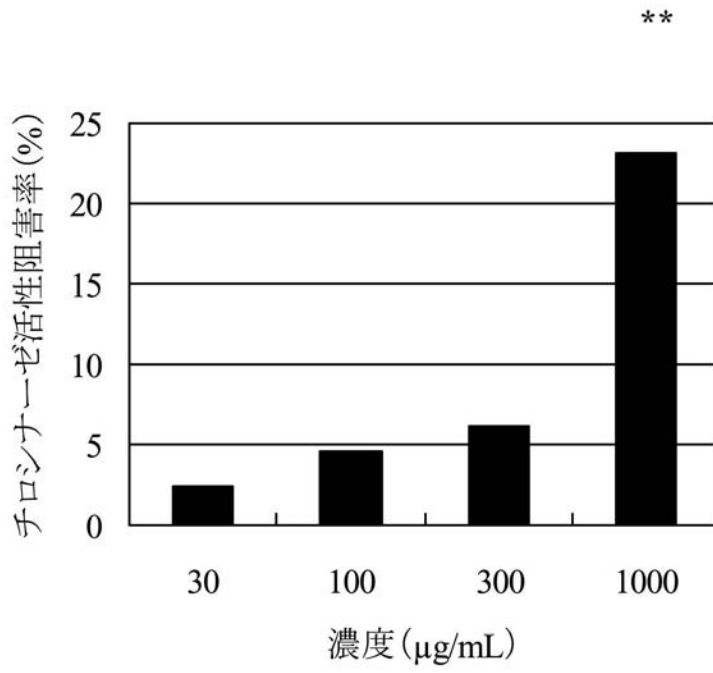
以上、説明したように、上記エキナコサイドは、チロシナーゼ阻害作用を有するので、美白剤に用いることができる。

【図面の簡単な説明】

【0059】

【図1】本実施例のチロシナーゼ阻害作用の測定結果を示すグラフである。

【 図 1 】



エキナコサイドのチロシナーゼ阻害作用 ($n=4$, **: $p<0.01$)

フロントページの続き

(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 6
A 6 1 K 36/00	(2006.01)	A 6 1 K 35/78	X	4 C 0 8 8
C 1 2 N 9/99	(2006.01)	C 1 2 N 9/99		
A 2 3 L 1/30	(2006.01)	A 2 3 L 1/30	B	
A 2 3 L 2/52	(2006.01)	A 2 3 L 2/00	F	
A 2 3 K 1/18	(2006.01)	A 2 3 K 1/18	A	
A 2 3 K 1/16	(2006.01)	A 2 3 K 1/16	3 0 3 D	

Fターム(参考) 4B018 LB01 LB08 MD48 ME14 MF01
 4C083 AA082 AA111 AA112 AA122 AB032 AB352 AC012 AC022 AC072 AC102
 AC122 AC172 AC182 AC242 AC302 AC352 AC422 AC441 AC442 AC582
 AC642 AD152 AD391 AD392 AD512 AD572 AD622 BB51 CC02 CC04
 CC05 CC25 DD22 DD23 DD27 DD31 DD41 EE16
 4C086 AA01 AA02 EA07 GA17 MA01 MA04 MA52 MA63 NA14 ZA89
 ZC20
 4C088 AB12 AC01 AC05 AC11 BA08 BA13 BA32 MA52 MA63 NA14
 ZA89 ZC20