

(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2005-263794

(P2005-263794A)

(43) 公開日 平成17年9月29日(2005.9.29)

(51) Int. Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/375

A 6 1 K 31/375

4 C 0 8 3

A 6 1 K 7/00

A 6 1 K 7/00

H

4 C 0 8 6

A 6 1 K 7/42

A 6 1 K 7/42

4 C 2 0 6

A 6 1 K 7/48

A 6 1 K 7/48

A 6 1 K 31/232

A 6 1 K 31/232

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2005-41559 (P2005-41559)

(22) 出願日 平成17年2月18日 (2005. 2. 18)

(31) 優先権主張番号 特願2004-40905 (P2004-40905)

(32) 優先日 平成16年2月18日 (2004. 2. 18)

(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(71) 出願人 000115991

ロート製薬株式会社

大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号

(72) 発明者 上村 浩

大阪市生野区巽西1丁目8番1号 ロート製薬株式会社内

(72) 発明者 藤原 聡頼

大阪市生野区巽西1丁目8番1号 ロート製薬株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 コラーゲン合成促進用組成物

(57) 【要約】

【課題】 コラーゲン合成促進剤の提供。

【解決手段】 アスコルビン酸、アスコルビン酸誘導体及びそれらの塩からなる群から選択される少なくとも1種と、
 - トコフェリルレチノエートを併用することによって、コラーゲン合成促進作用が増強され、コラーゲン合成量が顕著に同大し、優れたコラーゲン合成促進用組成物又はコラーゲン合成促進剤が提供される。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アスコルビン酸、アスコルビン酸誘導体及びそれらの塩からなる群から選択される少なくとも 1 種並びに、 α -トコフェリルレチノエートを有効成分として含有するコラーゲン合成促進剤。

【請求項 2】

アスコルビン酸、アスコルビン酸誘導体及びそれらの塩からなる群から選択される少なくとも 1 種並びに、 α -トコフェリルレチノエートを含有するコラーゲン合成促進用組成物。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、アスコルビン酸、アスコルビン酸誘導体及びそれらの塩からなる群から選択される少なくとも 1 種（以下、本明細書においてこれらを総称して「アスコルビン酸類」ともいう。）と、 α -トコフェリルレチノエートとからなるコラーゲン合成促進剤に関する。

【背景技術】

【0002】

コラーゲンは、動物の結合組織を構成する主要蛋白質であり、特にヒトの体の総蛋白質の 30% 近くをコラーゲンが占める。コラーゲンの主たる機能は、生体組織の骨格構造の形成にあるので、動物の組織形態の骨格構造を構成する主成分として皮膚、軟骨組織、角膜、心臓、肝臓等に広く分布する。コラーゲンは、各種細胞の接着、細胞の分化や増殖に対して特異的に作用し、細胞機能の調節因子としての役割も持っているため、コラーゲンの減少は、角膜潰瘍等の角膜障害、リュウマチ、関節炎、変形性関節炎、骨関節炎等の関節障害、炎症性疾患等の様々な疾患を引き起こすことがある。

20

【0003】

皮膚真皮細胞外マトリックスでは、コラーゲン繊維が網目状の束を形成することにより組織形態を維持している。コラーゲン繊維は、成熟し増殖して架橋形成が進行すると太く直線的な繊維束となり、若い皮膚での適度なハリを与えている。しかし、老化した皮膚では繊維芽細胞の活性が低下するのに伴い、真皮細胞外マトリックスのコラーゲン繊維が著しく減少したり、異常な老化架橋が形成されるため硬直して、本来の弾力性に富むハリが失われてしまう。その結果、皮膚にはシワやタルミが形成される。光老化によるヘアレスマウス繊維束構造の変化が詳細に検討され（*Fragrance Journal*、4、p36-37、1998）、UVB を照射したヘアレスマウスには、シワが形成され、シワの形成と一致するようにコラーゲン繊維束構造が崩壊し皮膚弾力性が低下していくことが示されている。また、コラーゲンは水分保持機能に優れていることも知られている。

30

【0004】

コラーゲンの減少による状態を改善するために、種々のコラーゲン合成促進物質が見出されている。例えば、レチノイン酸（R. Marks et al、*British Journal of Dermatology*、122、91、1990）、グリシン及びプロリン及びアラニンからなる 3 種アミノ酸（特開平 7-194375 号公報）、カンゾウ、ソウハクヒ、アロエ、スギナ、キンギンカ、オウバク、ガイヨウ又はゲンチアナなどの植物抽出物（特開 2001-206835 号公報）、TGF- β 、アスコルビン酸類等が知られている。アスコルビン酸類にはコラーゲン等の生体成分の合成促進による細胞賦活効果がある。

40

【0005】

ところで、ビタミン A 酸とトコフェロールとのエステル化合物であるビタミン A 酸トコフェロールエステル（トコフェリルレチノエート）のうち、 α -トコフェリルレチノエートには、抗老化効果、皮膚炎（熱傷潰瘍、皮膚潰瘍、帯状疱疹、皮膚掻痒症、皮膚角化症、ひび、あかぎれ等）治療効果が知られ（特許文献 1、2）、 α -トコフェリルレチノエートには活性酸素除去作用を有すること（非特許文献 1）が知られている。しかし、これ

50

らは、安全性や効果の面で十分に満足できるものではなかった。

【0006】

【特許文献1】特開昭54-92967号公報

【特許文献2】特開昭61-207332号公報

【非特許文献1】第96回フレグランスジャーナルセミナー要旨集 p 20-22、2003年

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の課題は、安全性が高く優れたコラーゲン合成促進用組成物・コラーゲン合成促進剤を提供することにある。 10

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者は、アスコルビン酸、アスコルビン酸誘導体及びそれらの塩からなる群から選択される少なくとも1種と、 α -トコフェリルレチノエートを配合することによって相乗的なコラーゲン合成促進作用を奏することを見出し、発明を完成させるに至った。

【0009】

すなわち、本発明は下記に掲げる発明である。

(1) アスコルビン酸、アスコルビン酸誘導体及びそれらの塩からなる群から選択される少なくとも1種並びに、 α -トコフェリルレチノエートを有効成分として含有するコラーゲン合成促進剤、 20

(2) アスコルビン酸、アスコルビン酸誘導体及びそれらの塩からなる群から選択される少なくとも1種並びに、 α -トコフェリルレチノエートを含有するコラーゲン合成促進用組成物、

(3) コラーゲン合成促進用組成物が、抗シワ用組成物、抗タルミ用組成物、関節障害の予防又は治療用組成物、炎症性疾患の予防又は治療用組成物である(2)に記載のコラーゲン合成促進用組成物、

(4) アスコルビン酸、アスコルビン酸誘導体及びそれらの塩からなる群から選択される少なくとも1種並びに、 α -トコフェリルレチノエートをコラーゲン合成促進剤として含有する(2)に記載のコラーゲン合成促進用組成物、 30

(5) アスコルビン酸、アスコルビン酸誘導体及びそれらの塩からなる群から選択される少なくとも1種1重量部に対して α -トコフェリルレチノエートを0.0005~2.0重量部となるように含有することを特徴とする(2)に記載のコラーゲン合成促進用組成物、

(6) アスコルビン酸、アスコルビン酸誘導体及びそれらの塩からなる群から選択される少なくとも1種と、 α -トコフェリルレチノエートを併用することによって、細胞でのコラーゲン合成量を増大させる方法。

【発明の効果】

【0010】

本発明によって、アスコルビン酸、アスコルビン酸誘導体及びそれらの塩からなる群から選択される少なくとも1種と、 α -トコフェリルレチノエートを有効成分として含有するコラーゲン合成促進剤を提供できる。また、アスコルビン酸類と、 α -トコフェリルレチノエートを共に用いることによって、細胞でのコラーゲン合成量を顕著に増大させることができる。さらに、アスコルビン酸類並びに、 α -トコフェリルレチノエートを含有するコラーゲン合成促進用組成物は、コラーゲン減少を防止し、抗シワ用組成物、抗タルミ用組成物、関節障害の予防又は治療用組成物、炎症性疾患の予防又は治療用組成物として有用である。 40

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

本発明のアスコルビン酸、アスコルビン酸誘導体及びそれらの塩は、医薬品、医薬部外 50

品または化粧品分野において用いられるものであれば特に限定されない。アスコルビン酸誘導体としては、具体的には、L-アスコルビン酸モノリン酸エステル、L-アスコルビン酸ジリン酸エステル及びL-アスコルビン酸トリリン酸エステル等のL-アスコルビン酸のリン酸エステル誘導体；パルミチン酸アスコルビル、ステアリン酸アスコルビル、ジパルミチン酸アスコルビル等の脂溶性アスコルビン酸誘導体；アスコルビン酸グルコシド等の糖誘導体；L-アスコルビン酸-2-硫酸エステル、L-アスコルビン酸-2-スルホン酸エステル等が例示できる。

【0012】

本発明において、上記のアスコルビン酸、アスコルビン酸誘導体及びそれらの塩は、1種単独で使用しても、また2種以上を任意に組み合わせて使用することもできる。本発明の上記のアスコルビン酸、アスコルビン酸誘導体及びそれらの塩のうち好ましくは、L-アスコルビン酸、L-アスコルビン酸リン酸エステル誘導体、パルミチン酸アスコルビル、テトラ2-ヘキシルデカン酸アスコルビル、アスコルビン酸グルコシド、L-アスコルビン酸-2-硫酸エステル、アスコルビン酸-2-グルコシド及びそれらの塩であり、皮膚や粘膜に対する安全性の高さと作用効果の高さから、特に好ましくは、L-アスコルビン酸、L-アスコルビン酸モノリン酸エステルまたはそれらの塩、パルミチン酸アスコルビル、テトラ2-ヘキシルデカン酸アスコルビル、アスコルビン酸-2-グルコシドである。なお、本発明には、アスコルビン酸類のd体、l体、dl体をいずれも用いることができる。

10

【0013】

本発明で用いられるアスコルビン酸及びアスコルビン酸誘導体の塩としては、ナトリウムやカリウム等のアルカリ金属塩、マグネシウム、カルシウム及びバリウム等のアルカリ土類金属塩、並びにアルミニウム等の多価金属塩などの各種の金属塩：アンモニウムやトリシクロヘキシルアンモニウム等のアンモニウム塩、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、モノイソプロパノールアミン、ジイソプロパノールアミン、及びトリエタノールアミン等の各種のアルカノールアミン塩を挙げることができる。

20

【0014】

本発明のコラーゲン合成促進用組成物に配合するアスコルビン酸類の配合量は、特に制限されないが、本発明の効果を得るため、組成物全体に対して通常0.00001重量%以上、好ましくは0.001重量%以上、より好ましくは、0.01重量%以上、さらに好ましくは0.1重量%以上、特に好ましくは1重量%以上であり、配合上限は安定性の観点から好ましくは30重量%以下、より好ましくは20重量%以下、特に好ましくは10重量%以下である。

30

【0015】

本発明の α -トコフェリルレチノエートとは、 α -トコフェロールとビタミンA酸とのエステル化合物であり、公知の方法（特開平4-244076号公報等）により製造し、または市販品として入手することができ、d体、l体、dl体のいずれでもよい。

【0016】

本発明のコラーゲン合成促進用組成物中に配合する α -トコフェリルレチノエートの配合量は、特に制限がないが、発明の効果を得るため組成物全体に対して好ましくは、0.0001重量%以上、より好ましくは0.0005重量%以上、さらに好ましくは0.001重量%以上、特に好ましくは0.005重量%以上、またより好ましくは0.05重量%以上、またさらに好ましくは0.2重量%以上、また特に好ましくは0.5重量%以上であり、配合上限は好ましくは10重量%以下、より好ましくは5重量%以下、さらに好ましくは2重量%以下である。

40

【0017】

また、本発明においてアスコルビン酸類と α -トコフェリルレチノエートとを併用する割合は重量比で、通常アスコルビン酸類1重量部に対して α -トコフェリルレチノエートが、0.0005~40重量部の範囲、好ましくは0.001~25重量部、より好まし

50

くは0.001~20重量部、さらに好ましくは0.01~20重量部、よりさらに好ましくは0.05~20重量部、特に好ましくは0.1~20重量部、より特に好ましくは1~20重量部の範囲である。

【0018】

本発明のコラーゲン合成促進用組成物には、前述するアスコルビン酸類及び α -トコフェリルレチノエートに加えて、アスコルビン酸類又は α -トコフェリルレチノエート各種の作用を増強または補足する目的で、あるいはコラーゲン合成促進用組成物に他の有用な作用を付加するため美白成分、抗炎症成分、抗菌成分、細胞賦活化成分、収斂成分、抗酸化成分、ニキビ改善成分、コラーゲン等の生体成分合成促進成分、血行促進成分、保湿成分、老化防止成分等の各種成分を1種または2種以上組み合わせて配合することができる。好ましくは美白成分、抗炎症成分、抗菌成分、細胞賦活化成分、収斂成分、抗酸化成分、老化防止成分または保湿成分の1種または2種以上の成分である。これらの各成分としては、医薬品、医薬部外品、または化粧品分野において従来より使用され、また将来使用されるものであれば特に制限されず、任意のものを適宜選択し使用することができる。

10

【0019】

例えば、美白成分としては、プラセンタ；アルブチン；コウジ酸；エラグ酸；フィチン酸；ルシノール；カモミラET；ビタミンA又はその誘導体、ビタミンE又はその誘導体、パントテン酸又はその誘導体等のビタミン類等が挙げられる。このうち、好ましいものとしては、パントテン酸又はその誘導体、エラグ酸、フィチン酸、ビタミンA又はその誘導体、ビタミンE又はその誘導体を挙げることができる。これらの美白成分は1種または2種以上を用いてもよい。

20

【0020】

美白作用を有する植物成分を美白成分として用いてもよく、かかる植物成分としては、イリス（アイリス）、アーモンド、アロエ、イチヨウ、ウーロン茶、エイジツ、オウゴン、オウレン、オトギリソウ、オドリコソウ、海藻、カッコン、クチナシ、クジン、クロレラ、ゴバイシ、コムギ、コメ、コメハイガ、オリザノール、コメヌカ、サイシン、サンショウ、シソ、シャクヤク、センキュウ、ソウハクヒ、ダイズ、納豆、茶、トウキ、トウキンセンカ、ニンニク、ハマメリス、ベニバナ、ポタンピ、ヨクイニン、トウキ、アメジスト、アセンヤク、アセビワラビ、イヌマキ、エノキ、カキ(Diospyros kaki)、キササゲ、クロマメ、ゲンチアナ、ゲンジン、サルサ、サヤインゲン、ショクマ、ジュウロウ、セージ、ゼンコ、ダイコン、ツツジ、ツクシハギ、トシン、ニガキ、パセリ、ヒイラギ、ホップ、マルバハギ、チョウジ、カンゾウ等の植物に由来する成分が挙げられる。好ましくは、イリス（アイリス）、アロエ、イチヨウ、ウーロン茶、エイジツ、オウゴン、オウレン、オトギリソウ、オドリコソウ、海藻、カッコン、クチナシ、クジン、ゴバイシ、コムギ、コメ、コメヌカ、サイシン、サンショウ、シソ、シャクヤク、センキュウ、ソウハクヒ、茶、トウキ、トウキンセンカ、ハマメリス、ベニバナ、ポタンピ、ヨクイニン、アメジスト、アセンヤク、エノキ、カキ(Diospyros kaki)、キササゲ、クロマメ、ゲンチアナ、サルサ、サヤインゲン、ジュウロウ、セージ、ゼンコ、ダイコン、ツツジ、ツクシハギ、トシン、ニガキ、パセリ、ヒイラギ、ホップ、チョウジ、カンゾウ及びトウキの植物由来成分であり、より好ましくは、イリス（アイリス）、アロエ、イチヨウ、エイジツ、オウゴン、オウレン、オトギリソウ、クチナシ、クジン、コメ、コメヌカ、サイシン、シャクヤク、センキュウ、ソウハクヒ、茶、トウキ、トウキンセンカ、ハマメリス、ベニバナ、ポタンピ、アメジスト、アセンヤク、エノキ、カキ(Diospyros kaki)、セージ、ダイコン、ツツジ、パセリ、ホップ、カンゾウ及びヨクイニンの植物由来成分である。

30

40

これらの植物成分を本発明のコラーゲン合成促進用組成物に用いる場合、植物成分の形態は特に制限されないが、通常は植物エキス（植物抽出物）や精油などの態様で使用することができる。なお、上記植物成分中に記載の（ ）内は、その植物の種類、別名または生薬名である。

【0021】

上記美白成分を用いる場合、コラーゲン合成促進用組成物に配合する割合は、好ましく

50

は0.0003～10重量%であり、より好ましくは0.01～5重量%である。また、美白成分はコラーゲン合成促進用組成物に含まれるアスコルビン酸類100重量部に対して0.001～1000重量部、好ましくは0.005～500重量部、より好ましくは0.01～100重量部の割合になるように配合することが望ましい。

美白成分として美白作用のある植物成分を用いる場合は、目的に応じて1種もしくは2種以上を任意に組み合わせて使用することができる。上記植物成分を美白成分として用いる場合、コラーゲン合成促進用組成物への配合割合は、エキスや精油などの抽出物換算で、通常0.00001～20重量%、好ましくは0.0001～15重量%、より好ましくは0.001～10重量%である。また、植物成分はアスコルビン酸類100重量部に対して0.0001～100重量部、好ましくは0.001～50重量部の割合になるよ

10

【0022】

抗炎症成分としては、アラントイン、カラミン、グリチルリチン酸又はその誘導体、グリチルレチン酸又はその誘導体、酸化亜鉛、グアiazレン、酢酸トコフェロール、塩酸ピリドキシン、メントール、カンフル、テレピン油、インドメタシン、サリチル酸又はその誘導体等が挙げられる。好ましくはアラントイン、グリチルリチン酸又はその誘導体、グリチルレチン酸又はその誘導体、グアiazレン、メントールである。

【0023】

上記抗炎症成分を用いる場合、コラーゲン合成促進用組成物に配合する割合は、好ましくは0.0003～10重量%であり、より好ましくは0.01～5重量%である。また、抗炎症成分はコラーゲン合成促進用組成物中に含まれるアスコルビン酸類100重量部に対して0.001～1000重量部、好ましくは0.005～500重量部、より好ましくは0.01～100重量部の割合になるように配合することが望ましい。

20

【0024】

抗菌成分としては、クロルヘキシジン、サリチル酸、塩化ベンザルコニウム、アクリノール、エタノール、塩化ベンゼトニウム、クレゾール、グルコン酸及びその誘導体、ポピドンヨード、ヨウ化カリウム、ヨウ素、イソプロピルメチルフェノール、トリクロカルバン、トリクロサン、感光素101号、感光素201号、パラベン、フェノキシエタノール、1,2-ペンタンジオール、塩酸アルキルジアミノグリシン等が挙げられる。好ましくは、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸及びその誘導体、イソプロ

30

【0025】

上記抗菌成分を用いる場合、コラーゲン合成促進用組成物に配合する割合は、好ましくは0.0003～10重量%であり、より好ましくは0.01～5重量%である。また、抗菌成分はコラーゲン合成促進用組成物中に含まれるアスコルビン酸類100重量部に対して0.001～1000重量部、好ましくは0.005～500重量部、より好ましくは0.01～100重量部の割合になるように配合することが望ましい。

40

【0026】

細胞賦活化成分としては、 α -アミノ酪酸、 γ -アミノカプロン酸などのアミノ酸類：レチノール、チアミン、リボフラビン、塩酸ピリドキシン、パントテン酸類などのビタミン類：グリコール酸、乳酸などの α -ヒドロキシ酸類：タンニン、フラボノイド、サポニン、アラントイン、感光素301号などが挙げられる。好ましくは、 α -アミノ酪酸、 γ -アミノカプロン酸などのアミノ酸類：レチノール、チアミン、リボフラビン、塩酸ピリドキシン、パントテン酸類などのビタミン類である。

【0027】

上記細胞賦活化成分を用いる場合、コラーゲン合成促進用組成物に配合する割合は、好ましくは0.0003～10重量%であり、より好ましくは0.01～5重量%である。

50

また、細胞賦活成分はコラーゲン合成促進用組成物中に含まれるアスコルビン酸類100重量部に対して0.001~1000重量部、好ましくは0.005~500重量部、より好ましくは0.01~100重量部の割合になるように配合することが望ましい。

【0028】

収斂成分としては、ミョウバン、クロロヒドロキシアルミニウム、塩化アルミニウム、アラントインアルミニウム塩、硫酸亜鉛、硫酸アルミニウムカリウム等の金属塩；タンニン酸、クエン酸、乳酸、コハク酸などの有機酸を挙げることができる。好ましくは、ミョウバン、クロロヒドロキシアルミニウム、塩化アルミニウム、アラントインアルミニウム塩、硫酸アルミニウムカリウム、タンニン酸である。

【0029】

収斂成分を用いる場合、そのコラーゲン合成促進用組成物に配合する割合は、通常0.0003~10重量%、好ましくは0.01~5重量%、より好ましくは0.01~5重量%である。また、収斂成分はコラーゲン合成促進用組成物中に含まれるアスコルビン酸類100重量部に対して0.001~1000重量部、好ましくは0.005~500重量部、より好ましくは0.01~100重量部の割合になるように配合することが望ましい。

10

【0030】

抗酸化成分としては、トコフェロール及びその誘導体、ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシトルエン、亜硫酸水素ナトリウム、エリソルビン酸及びその塩、フラボノイド、グルタチオン、グルタチオンペルオキシダーゼ、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ、カタラーゼ、スーパーオキシジスムターゼ、チオレドキシシン、タウリン、チオタウリン、ヒポタウリンなどが挙げられる。好ましくは、トコフェロール及びその誘導体、チオタウリン、ヒポタウリン、チオレドキシシン、フラボノイドである。

20

【0031】

抗酸化成分を用いる場合、コラーゲン合成促進用組成物に配合する割合は、通常0.0001~10重量%、好ましくは0.0001~5重量%、より好ましくは0.001~5重量%である。またコラーゲン合成促進用組成物中に含まれるアスコルビン酸類100重量部に対して0.001~1000重量部、好ましくは0.005~500重量部、より好ましくは0.01~100重量部の割合になるように配合することが望ましい。

【0032】

老化防止成分としては、レチノイド（レチノール、レチノイン酸、レチナール等）、パンガミン酸、カイネチン、ウルソール酸、ウコンエキス、スフィンゴシン誘導体、ケイ素、ケイ酸、N-メチル-L-セリン、メバロノラクトン等が挙げられる。好ましくは、レチノイド（レチノール、レチノイン酸、レチナール等）、カイネチンである。

30

【0033】

上記老化防止成分を用いる場合、コラーゲン合成促進用組成物に配合する割合は、好ましくは0.0003~10重量%であり、より好ましくは0.01~5重量%である。また、老化防止成分はコラーゲン合成促進用組成物中に含まれるアスコルビン酸類100重量部に対して0.001~1000重量部、好ましくは0.005~500重量部、より好ましくは0.01~100重量部の割合になるように配合することが望ましい。

40

【0034】

保湿成分としては、アラニン、セリン、ロイシン、イソロイシン、スレオニン、グリシン、プロリン、ヒドロキシプロリン、グルコサミン、テアニンなどのアミノ酸及びその誘導体；コラーゲン、コラーゲンペプチド、ゼラチン等のペプチド；グリセリン、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなどの多価アルコール；ソルビトールなどの糖アルコール；レシチン、水素添加レシチン等のリン脂質；ヒアルロン酸プロピレングリコール、ヘパリン、コンドロイチン等のムコ多糖；乳酸、ピロリドンカルボン酸ナトリウム、尿素などのNMF由来成分などがあげられる。好ましいものは、アラニン、セリン、グリシン、プロリン、ヒドロキシプロリン、グルコサミン、テアニン、コラーゲン、コラーゲンペプチド、グリセリン、1,3-ブチレングリコール、水素添加

50

レシチン、ヒアルロン酸プロピレングリコール、ヘパリン、コンドロイチン、乳酸、ピロリドンカルボン酸ナトリウムである。

【0035】

保湿成分を用いる場合、コラーゲン合成促進用組成物に配合する割合としては、通常0.1～10重量%、好ましくは0.5～5重量%、より好ましくは0.5～5重量%を挙げることができる。

【0036】

本発明のコラーゲン合成促進用組成物は、上記各成分に加えて組成物の用途あるいは剤形に応じて、食品、医薬部外品、医薬品に通常使用される成分を適宜配合しても良い。配合できる成分としては、特に制限されないが、例えば、アミノ酸類、アルコール類、多価アルコール類、糖類、ガム質、多糖類などの高分子化合物、界面活性剤、可溶化成分、油脂類、経皮吸収促進成分、防腐・抗菌・殺菌剤、pH調整剤、キレート剤、抗酸化剤、酵素成分、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、流動化剤、清涼化剤の他、ミネラル類、細胞賦活剤、滋養強壮剤、賦形剤、増粘剤、安定化剤、保存剤、等張化剤、分散剤、吸着剤、崩壊補助剤、湿潤剤または湿潤調節剤、防湿剤、着色料、着色剤または香料、芳香剤、還元剤、可溶化剤、溶解補助剤、発泡剤、粘稠剤または粘稠化剤、溶剤、基剤、乳化剤、可塑剤、緩衝剤、光沢化剤などをあげることができる。特に界面活性剤、可溶化成分または油脂類を配合することによって、水性溶媒中におけるアスコルビン酸類の安定性、有効性、使用感をより向上させることができる。また、本発明の組成物が外用組成物である場合には、界面活性剤、可溶化成分、油脂類または経皮吸収促進成分を配合するのが好ましい。

【0037】

ここで用いられる界面活性剤としては、ポリオキシエチレン（以下、POEという）-オクチルドデシルアルコールやPOE-2-デシルテトラデシルアルコール等のPOE-分岐アルキルエーテル；POE-オレイルアルコールエーテルやPOE-セチルアルコールエーテル等のPOE-アルキルエーテル；ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノイソステアレート及びソルビタンモノラウレート等のソルビタンエステル；POE-ソルビタンモノオレエート、POE-ソルビタンモノイソステアレート、及びPOE-ソルビタンモノラウレート等のPOE-ソルビタンエステル；グリセリンモノオレエート、グリセリンモノステアレート、及びグリセリンモノミリステート等のグリセリン脂肪酸エステル；POE-グリセリンモノオレエート、POE-グリセリンモノステアレート、及びPOE-グリセリンモノミリステート等のPOE-グリセリン脂肪酸エステル；POE-ジヒドロコレステロールエステル、POE-硬化ヒマシ油、及びPOE-硬化ヒマシ油イソステアレート等のPOE-硬化ヒマシ油脂肪酸エステル；POE-オクチルフェニルエーテル等のPOE-アルキルアリアルエーテル；モノイソステアリルグリセリルエーテルやモノミリスチルグリセリルエーテル等のグリセリンアルキルエーテル；POE-モノステアリルグリセリルエーテル、POE-モノミリスチルグリセリルエーテル等のPOE-グリセリンアルキルエーテル；ジグリセリルモノステアレート、デカグリセリルデカステアレート、デカグリセリルデカイソステアレート、及びジグリセリルジイソステアレート等のポリグリセリン脂肪酸エステル、等の各種非イオン界面活性剤；あるいはレシチン、水素添加レシチン、サポニン、サーファクチンナトリウム、コレステロール、胆汁酸などの天然由来の界面活性剤等を例示することができる。これらの界面活性剤は、1種単独で使用してもまた2種以上を任意に組み合わせて使用してもよい。

【0038】

界面活性剤を使用する場合、コラーゲン合成促進用組成物への配合割合としては、副作用がなく皮膚や粘膜に影響を与えず且つ本発明の効果を妨げないことを限度として特に制限されず、コラーゲン合成促進用組成物中に0.01～30重量%の割合で含まれるような範囲で適宜選択して使用することができる。コラーゲン合成促進用組成物中の有効成分の安定性や皮膚使用感等の観点からは、好ましくは0.1～20重量%、より好ましくは0.5～10重量%の範囲を挙げることができる。

【0039】

10

20

30

40

50

可溶化成分としては、医薬品、医薬部外品または化粧品分野において用いられるものであれば特に限定されない。例えば、エタノール等の低級アルコール、グリセリン、エチレングリコール等の多価アルコール、水素添加大豆リン脂質、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンラノリンアルコール、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンステロール、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ポリオキシプロピレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル等を挙げることができる。好ましくは、エタノール、グリセリン、エチレングリコール、ジエチレングリコール、ジプロピレングリコール、水素添加大豆リン脂質、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンラノリンアルコール、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエーテルであり、より好ましくは、エタノール、グリセリン、エチレングリコール、ジエチレングリコール、ジプロピレングリコール、水素添加大豆リン脂質である。これらの可溶化成分は、1種単独で使用しても、または2種以上を任意に組み合わせて用いてもよい。

【0040】

これらの可溶化成分を使用する場合、コラーゲン合成促進用組成物への配合割合としては、副作用がなく皮膚や粘膜に影響を与えず且つ本発明の効果を妨げないことを限度として特に制限されず、コラーゲン合成促進用組成物中に0.01~70重量%の割合で含まれるような範囲で適宜選択して使用することができるが、コラーゲン合成促進用組成物中の有効成分の安定性や皮膚使用感等の観点からは、好ましくは0.1~50重量%、より好ましくは0.1~30重量%の範囲を挙げることができる。

【0041】

油脂類としては、医薬品、医薬部外品または化粧品分野において外用剤の成分として用いられるものであれば特に限定されない。例えば、中鎖脂肪酸トリグリセリド等の合成油脂；大豆油、米油、菜種油、綿実油、ゴマ油、サフラワー油、ヒマシ油、オリーブ油、カカオ油、椿油、ヒマワリ油、パーム油、アマ油、シソ油、シア油、サル油、ヤシ油、木口ウ、ホホバ油、グレープシード油、及びアボガド油等の植物油脂；ミンク油、卵黄油、牛脂、乳脂、及び豚脂等の動物油脂；ミツロウ、鯨ロウ、ラノリン、カルナウバロウ、キャンデリラロウ等のロウ類；流動パラフィン、スクワレン、スクワラン、マイクロクリスタリンワックス、セレシンワックス、パラフィンワックス、ワセリン等の炭化水素類；ラウリン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、イソステアリン酸、ベヘニン酸等の天然及び合成脂肪酸；セタノール、ステアリルアルコール、ヘキシルデカノール、オクチルデカノール、ラウリルアルコール等の天然及び合成高級アルコール；ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシル、オレイン酸オクチルドデシル、コレステロールオレート等のエステルやエーテル類；シリコン油等が挙げられる。これらの油脂類は、1種単独で使用しても、または2種以上を任意に組み合わせて用いてもよい。

【0042】

これらの油脂類を使用する場合、コラーゲン合成促進用組成物への配合割合としては、副作用がなく皮膚や粘膜に影響を与えず且つ本発明の効果を妨げないことを限度として特に制限されず、コラーゲン合成促進用組成物中に0.01~70重量%の割合で含まれるような範囲で適宜選択して使用することができるが、コラーゲン合成促進用組成物中の有効成分の安定性や皮膚使用感等の観点から、好ましくは0.1~60重量%、より好ましくは0.1~50重量%の範囲を挙げることができる。

【0043】

本発明のコラーゲン合成促進用組成物は、組成物の用途に応じて、食品、医薬部外品、化粧品に通常使用される剤形をとることができ、通常、固形剤、半固形剤または液剤である。具体的には、錠剤（口腔内側崩壊錠、咀嚼可能錠、発泡錠、トローチ剤、ゼリー状ドロップ剤などを含む）、丸剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、ドライシロップ剤、液剤（ドリンク剤、懸濁剤、シロップ剤を含む）、ゲル剤、リポソーム

剤、エキス剤、チンキ剤、レモネード剤、軟膏剤、ゼリー剤などの公知の形態をとることができる。また、必要に応じてその他の溶媒や通常使用される基剤等を配合することによって、ペースト状、ムース状、ジェル状、液状、乳液状、クリーム状、シート状（基材担持）、エアゾール状、スプレー状などの各種所望の形態に調製することができる。

【0044】

これらは当業界の通常の方法にて製造することができる。例えば、半固形剤であれば、アスコルビン酸類、 α -トコフェリルレチノエート並びに必要に応じて上記各任意成分を配合混合し、さらに必要に応じてその他の溶媒や通常使用される外用剤の基剤等を配合することによって、ペースト状、ムース状、ジェル状、液状、乳液状、クリーム状、シート状（基材担持）、エアゾール状、スプレー状などの各種所望の形態に調製することができる。

10

【0045】

本発明のコラーゲン合成促進用組成物は、通常pH1～8の液性を備えていればよいが、半固形剤又は液剤にする場合、アスコルビン酸類の安定性、皮膚や粘膜に対する低刺激性、及び皮膚使用感のよさという観点から、好ましくはpH2～7、より好ましくはpH2～6の酸性領域であることが望ましい。

【0046】

本発明のコラーゲン合成促進用組成物は、本発明の効果を奏すれば特に限定されないが、例えば医薬品、医薬部外品、食品〔菓子、健康食品、栄養補助食品（バランス栄養食、サプリメントなど）を含む〕、栄養機能食品、特定保健用食品を含む〕、化粧品ではファンデーション、口紅、マスカラ、アイシャドウ、アイライナー、眉墨及び美爪料等のメーキャップ化粧料；乳液、クリーム、ローション、オイル及びパックなどの基礎化粧料；洗顔料やクレンジング、ボディ洗浄料などの洗浄料、入浴剤などとすることができる。

20

【0047】

本発明のコラーゲン合成促進用組成物は内服用組成物として用いても外用組成物として用いてもよいが、本発明は外用組成物として使用されることが好ましい。本発明の組成物はコラーゲン合成量が顕著に増大しているのでコラーゲン減少に伴う各種障害（角膜潰瘍などの角膜障害、リュウマチ，関節炎，変形性関節炎，骨関節炎などの関節障害、炎症性障害等）の治療又は予防用組成物、美容上の問題を予防又は治療するための組成物（抗シワ用組成物、抗タルミ用組成物等）として用いることができる。

30

【実施例】

【0048】

以下に本発明を実施例及び試験例に基づいてさらに詳細に説明するが、本発明はこれら実施例等に限定されるものではない。なお、下記の各処方において%とは、特に言及しない限り、重量（W/W）%を意味するものとする。

【0049】

試験例1 皮膚線維芽細胞におけるコラーゲン合成量

24ウェル培養プレート上に、正常ヒト皮膚線維芽細胞（NHDF；クラボウ社製）を 1×10^4 個/ウェルで播種し（1群を6とした）、培養液として皮膚線維芽細胞増殖用培地（クラボウ社製）を使用し、37℃、5%CO₂条件下で培養した。96時間培養後、各ウェルから培養液を除去した後、L-アスコルビン酸又は α -トコフェリルレチノエートを表1に示す濃度で含む上記培養液、又はL-アスコルビン酸又は α -トコフェリルレチノエートを含まない上記培養液（対照）を各ウェルに1ml加え、さらに48時間培養した。

40

培養終了後、培養上清中のI型プロコラーゲン量をELISA（Procollagen type I C-peptide EIA Kit；宝酒造社製）にて測定した。I型プロコラーゲンは、I型コラーゲンの前駆体であることから、コラーゲン合成量の生化学的指標としてI型プロコラーゲン量を測定した。

次に、MTT試薬（ドータイトMTT凍結乾燥品；株式会社同仁化学研究所）を用いて各ウェルの細胞数を測定し、I型プロコラーゲン量を細胞数で除して、ウェル間の細胞数に

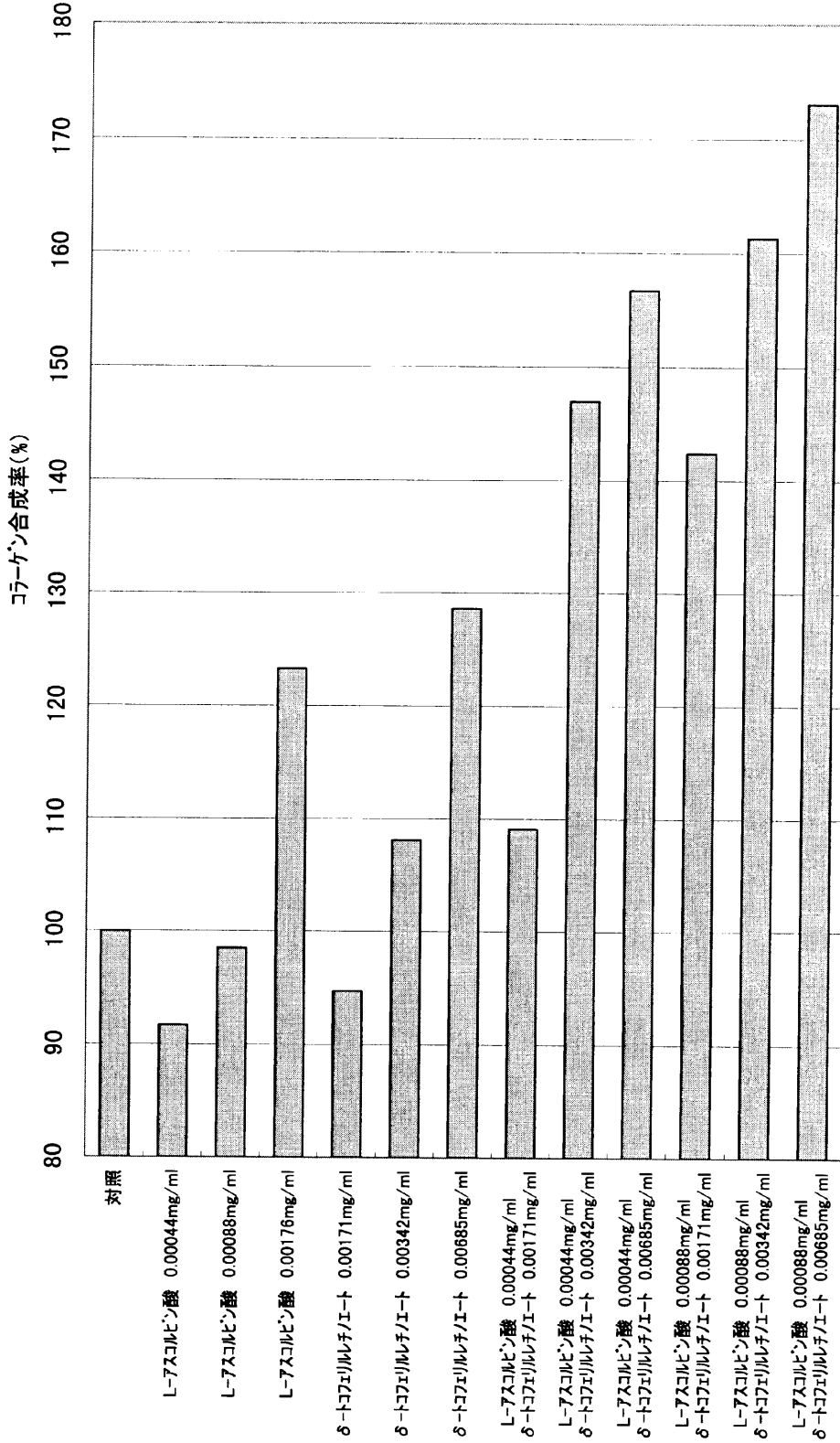
50

よるばらつきを排除するとともに、細胞あたりのコラーゲン合成量とした。

結果は表 1 に示す。表中のコラーゲン合成率 (%) は、試験培養液における細胞あたりのコラーゲン合成量 (1 群 6 の平均値) を、対照培養液における細胞あたりのコラーゲン合成量 (1 群 6 の平均値) で除した比率 (%) とする。

【 0 0 5 0 】

【表 1】



10

20

30

40

【 0 0 5 1 】

L-アスコルビン酸又は α-トコフェリルレチノエートは、皮膚繊維芽細胞においてそ

50

れぞれ単独で、濃度依存的にコラーゲン合成量を促進する。さらに、L-アスコルビン酸と - トコフェリルレチノエートの両者を併用することによって、コラーゲン合成量が顕著に増大し、両者が協同し相乗的にコラーゲン合成促進作用が高まっていることが認められた。

【0052】

実施例1 (日焼け止め)

- トコフェリルレチノエート	0.1 (%)	
テトラ2-ヘキシルデカン酸アスコルビル	0.1	
パラメトキシケイ皮酸2-エチルヘキシル	10.0	
デカメチルシクロペンタシロキサン	20.0	10
パルミチン酸オクチル	10.0	
ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体	3.0	
メチルヒドロジェンポリシロキサン処理低温焼成酸化亜鉛	15.0	
ポリアクリル酸アルキル	5.0	
濃グリセリン	5.0	
無水エタノール	5.0	
1,3-ブチレングリコール	3.0	
パンテノール	0.1	
香料	0.1	
フィチン酸	0.05	20
精製水	残量	
合計	100.0%	

【0053】

実施例2 (日焼け止め)

- トコフェリルレチノエート	0.1 (%)	
テトラ2-ヘキシルデカン酸アスコルビル	1.0	
パラメトキシケイ皮酸2-エチルヘキシル	10.0	
ベンジリデンマロネートポリシロキサン (PARSOL SLX)	5.0	
ジエチルアミノヒドロキシベンゾイルヘキシルベンゾエート (ユビナール AP1us)	5.0	30
ジメトキシベンジリデンオキソイミダゾリジンプロピオン酸2-エチルヘキシル	3.0	
2,4,6-トリス[4-(2-エチルヘキシルオキシカルボニル)アニリノ]-1,3,5-トリアジン	3.0	
ジオクタン酸イソルパイド (ソルエスター208)	10.0	
ラウリルポリグリセリル-3ポリジメチルシロキシエチルジメチコン (KF6105)	3.0	
フェルラ酸	3.0	
パラオキシ安息香酸メチル	0.05	
パラオキシ安息香酸プロピル	0.05	40
フェニルベンズイミダゾールスルホン酸	3.0	
トリエタノールアミン	1.5	
シアノコバラミン	0.05	
精製水	残量	
合計	100.0%	

【0054】

実施例3 (日焼け止め)

- トコフェリルレチノエート	0.5 (%)	
テトラ2-ヘキシルデカン酸アスコルビル	1.0	
アスコルビン酸ナトリウム	2.0	50

リン酸 L - アスコルビルマグネシウム	3 . 0	
フェルラ酸	3 . 0	
フェニルベンズイミダゾールスルホン酸	3 . 0	
トリエタノールアミン	1 . 5	
ヒドロキシメトキシベンゾフェノンスルホン酸	1 . 0	
ラウリルジメチコンポリグリセリン - 3 クロスポリマー / トリ 2 - エチルヘキサン酸グリセリル (K S G - 8 3 0)	5 . 0	
濃グリセリン	1 0 . 0	
シアノコバラミン	0 . 0 5	
パラメトキシケイ皮酸 2 - エチルヘキシル	1 0 . 0	10
4 - t e r t - ブチル - 4 - メトキシジベンゾイルメタン	2 . 0	
トリ 2 - エチルヘキサン酸グリセリル	5 . 0	
パラオキシ安息香酸メチル	0 . 0 5	
パラオキシ安息香酸プロピル	0 . 0 5	
デカメチルシクロペンタシロキサン	1 5 . 0	
精製水	残 量	
合 計	1 0 0 . 0 %。	
【 0 0 5 5 】		
<u>実施例 4 (シワ・タルミ予防クリーム)</u>		
- トコフェリルレチノエート	0 . 5 (%)	20
テトラ 2 - ヘキシルデカン酸アスコルビル	1 . 0	
ラウリルジメチコンポリグリセリン - 3 クロスポリマー / トリ 2 - エチルヘキサン酸グリセリル (K S G - 8 3 0)	5 . 0	
架橋型メチルポリシロキサン / メチルポリシロキサン (K S G 1 6)	5 . 0	
架橋型アルキル変性シリコン / トリ 2 - エチルヘキサン酸グリセリル (K G G - 4 3)	3 . 0	
デカメチルシクロペンタシロキサン	1 5 . 0	
ポリメチルシルセスキオキサン	3 . 0	
(ジメチコン / ビニルジメチコン / メチコン) クロスポリマー	1 . 0	
ポリアクリル酸アルキル	5 . 0	30
濃グリセリン	1 0 . 0	
硫酸マグネシウム	0 . 1	
エデト酸ナトリウム	0 . 0 5	
シアノコバラミン	0 . 0 1	
パラオキシ安息香酸メチル	0 . 0 5	
パラオキシ安息香酸プロピル	0 . 0 5	
精製水	残 量	
合 計	1 0 0 . 0 %。	
【 0 0 5 6 】		
<u>実施例 5 (シワ・タルミ予防クリーム)</u>		
- トコフェリルレチノエート	0 . 1 (%)	40
テトラ 2 - ヘキシルデカン酸アスコルビル	1 . 0	
テトラ 2 - エチルヘキサン酸ペンタエリスリット	5 . 0	
白色ワセリン	2 . 0	
ステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン	2 . 0	
カルボキシビニルポリマー	0 . 1	
1 , 3 - ブチレングリコール	5 . 0	
セタノール	0 . 5	
濃グリセリン	5 . 0	
シアノコバラミン	0 . 0 1	50

L - アルギニン	0 . 1
キサンタンガム	0 . 1
ヒドロキシエチルセルロース	0 . 1
アルギン酸ナトリウム	0 . 1
パラオキシ安息香酸メチル	0 . 0 5
パラオキシ安息香酸プロピル	0 . 0 5
精製水	残 量
合 計	1 0 0 . 0 %。

【 0 0 5 7 】

実施例 6 (シワ・タルミ予防化粧水)

10

- トコフェリルレチノエート	0 . 1 (%)
アスコルビン酸ナトリウム	2 . 0
リン酸 L - アスコルビルマグネシウム	3 . 0
ヒアルロン酸	0 . 0 5
1 , 3 - ブチレングリコール	5 . 0
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 (H C O - 8 0)	1 . 0
パラオキシ安息香酸メチル	0 . 0 5
精製水	残 量
合 計	1 0 0 . 0 %。

【 0 0 5 8 】

20

実施例 7 (シワ・タルミ予防スティック)

- トコフェリルレチノエート	0 . 1 (%)
テトラ 2 - ヘキシルデカン酸アスコルビル	1 . 0
パラフィンワックス	1 0 . 0
白色ワセリン	2 0 . 0
オレイン酸フィトステリル	2 0 . 0
セリシン	5 . 0
カルナバロウ	5 . 0
サラシミツロウ	5 . 0
ホホバ油	1 0 . 0
1 - メントール	0 . 1
トリ 2 - エチルヘキサン酸グリセリル	2 3 . 8
合 計	1 0 0 . 0 %。

30

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K	31/355	A 6 1 K	31/355	
A 6 1 P	17/00	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	19/02	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/04	A 6 1 P	19/04	
A 6 1 P	29/00	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	43/00	A 6 1 P	43/00	1 0 7

Fターム(参考) 4C083 AA082 AA122 AB212 AB352 AC012 AC072 AC102 AC122 AC212 AC342
 AC352 AC392 AC422 AC432 AC442 AC472 AC482 AC532 AC542 AC552
 AC582 AC642 AC792 AC852 AC902 AD092 AD162 AD172 AD282 AD302
 AD332 AD352 AD492 AD512 AD532 AD612 AD621 AD622 AD641 AD642
 AD661 AD662 CC04 CC05 CC19 DD11 DD23 DD31 EE12 EE13
 EE17
 4C086 AA01 AA02 BA09 BA18 MA02 MA04 MA63 NA05 ZA89 ZA96
 ZB11 ZB22 ZC23 ZC28 ZC29 ZC75
 4C206 AA01 AA02 DB09 DB56 MA02 MA04 MA13 MA83 NA05 ZA89
 ZA96 ZB11 ZB22 ZC23 ZC28 ZC29 ZC75