

(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2009-51768

(P2009-51768A)

(43) 公開日 平成21年3月12日(2009.3.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K</b> 8/49 (2006.01)	A 6 1 K 8/49	4 C 0 8 3
<b>A 6 1 K</b> 8/64 (2006.01)	A 6 1 K 8/64	
<b>A 6 1 Q</b> 19/02 (2006.01)	A 6 1 Q 19/02	

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号	特願2007-219686 (P2007-219686)	(71) 出願人	000142252
(22) 出願日	平成19年8月27日 (2007.8.27)		株式会社興人
			東京都中央区日本橋室町4丁目1番21号
		(72) 発明者	中尾 麻里乃
			大分県佐伯市中の島3-3-44-203
		(72) 発明者	徳力 基之
			大分県佐伯市野岡町1-1-22-305
		Fターム(参考)	4C083 AC861 AC862 AD411 AD412 CC02 EE10 EE16



PMCBioTech

僅供線上瀏覽查詢,未經同意請勿任意轉載

(54) 【発明の名称】 チロシナーゼ活性阻害組成物

(57) 【要約】

【課題】美白・美肌用組成物に好適に用いることができる、優れた相乗効果を奏するために少量でも十分にチロシナーゼ活性を阻害でき、また、生体に対する安全性も高い、チロシナーゼ活性阻害組成物を提供する。

【解決手段】 - リポ酸と還元型グルタチオンとを併用、好ましくは100:0.01~5(重量比)で併用する。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

- リポ酸と還元型グルタチオンとからなるチロシナーゼ活性阻害組成物。

## 【請求項 2】

- リポ酸と還元型グルタチオンとの組成比（重量比）が、100：0.01～5である、請求項 1 記載のチロシナーゼ活性阻害組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、美白・美肌用組成物に好適に用いられるチロシナーゼ活性阻害組成物に関する。

10

## 【背景技術】

## 【0002】

皮膚の色素沈着、シミ・ソバカスなど発生機序については不明な点もあるが、ホルモンの異常や紫外線の刺激が原因となってメラニン色素が形成され、これが皮膚内に沈着するのが一因と考えられている。チロシナーゼは、チロシンあるいはドーパ等の酸化を触媒する酵素であり、チロシナーゼの活性を阻害することによりメラニン色素の生成を抑えることを利用して、チロシナーゼ活性の阻害剤が、化粧品などの美白剤あるいは食品の褐変防止剤として使用されている。

これらチロシナーゼ活性の阻害剤としては、アスコロビン酸、グルタチオン、コウジ酸、アルブチン等が知られており、これら化合物を併用することも開示されている（特許文献 1）。

20

しかしながら、これら阻害剤は、安定性に欠けていたり、高価であったり、十分な効果が得られなかったりして、満足できるものではなかった。

## 【0003】

- リポ酸（チオクト酸）はビタミンの 1 種であるが、近年、抗酸化作用、あるいはチロシナーゼ活性阻害物質であることが見出され、美白効果があることが報告されている（特許文献 2）。

更に、- リポ酸と他の抗酸化剤、あるいはチロシナーゼ活性の阻害剤とを組み合わせた美白作用を有する化粧品等も報告されており、例えば、特許文献 3 には、リポ酸と各種ビタミン類を併用した皮膚外用剤が、特許文献 4 には、- リポ酸と無機還元剤（チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム）、還元作用を有するビタミン類（ビタミン E、ビタミン K、ビタミン C、コエンザイム類）、あるいは有機還元剤（ヒドロキノン類）の内 1 種以上の成分を配合した化粧料が、特許文献 5 には、- リポ酸とトラネキサム酸あるいはアルコキシサリチル酸を併用した美白剤が開示されている。

30

しかしながらこれらは、十分な効果が得られなかったり、安全性に疑問があったりし、更に安全で少量の投与でも効果的なチロシナーゼ活性の阻害剤が望まれていた。

## 【特許文献 1】特開平 11 - 92326 号公報

## 【特許文献 2】特開昭 63 - 8315 号公報、特開平 11 - 79934 号公報

## 【特許文献 3】特開平 10 - 7541 号公報

40

## 【特許文献 4】特開 2006 - 282609 号公報

## 【特許文献 5】特開 2006 - 265140 号公報

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0004】

本発明は、安全で、少量でもチロシナーゼ活性を十分に阻害できるチロシナーゼ活性阻害組成物を提供することを課題とする。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0005】

本発明者らは、かかる課題を解決すべく鋭意研究の結果、- リポ酸と還元型グルタチ

50

オンを併用することにより、課題を解決できることを見だし、本発明に到達した。

すなわち本発明は、

- (1) - リポ酸と還元型グルタチオンとからなるチロシナーゼ活性阻害組成物、
  - (2) - リポ酸と還元型グルタチオンとの組成比(重量比)が、100:0.01~5である、上記(1)記載のチロシナーゼ活性阻害組成物、
- を提供するものである。

【発明の効果】

【0006】

本発明は、- リポ酸と還元型グルタチオンを併用することにより、単に2つの効果を加えた相加効果ではなく、優れた相乗効果を奏することを見だし完成されたものであり、特に、- リポ酸に少量の還元型グルタチオンを添加することにより、チロシナーゼ活性の阻害率を相乗的に、かつ、飛躍的に向上できるものである。

したがって、少量でも十分にチロシナーゼ活性を阻害でき、また、- リポ酸及び還元型グルタチオンを有効成分とするため、生体に対する安全性も高い。

【発明を実施するための最良の形態】

【0007】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の活性阻害組成物の一方の成分である- リポ酸(チオクト酸)は、- リポ酸、その塩類、及びその誘導体が挙げられ、具体的には、塩類としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩等が、また、誘導体としては、アルキルエステル、アルケニルエステル、ジヒドロリポ酸等が、例示される。

【0008】

本発明の活性阻害組成物のもう一方の成分である還元型グルタチオンは、粗グルタチオン、精製グルタチオンあるいはグルタチオン含有酵母エキス等、還元型グルタチオンを含有しているものであれば特に制限はない。

【0009】

本発明の活性阻害組成物は、- リポ酸と還元型グルタチオンを併用するものであり、両者の組成比(重量比)は任意であるが、好ましくは、- リポ酸100重量部に対して、還元型グルタチオン0.01~5重量部であることが好ましい。特に、- リポ酸に対して少量の還元型グルタチオンを添加した場合に相乗効果が著しい。

- リポ酸は、還元剤の作用を受けて構造中の-S-S-結合が切断され、チロシナーゼ活性の阻害効果の高いジヒドロリポ酸に変換されると言われている。しかしながら、- リポ酸に対してごく少量の還元型グルタチオンを添加することにより、極めて高い相乗効果が得られたことは、本発明者らにとっても予想外の成果であった。

【0010】

本発明の活性阻害組成物には、本発明の効果を阻害しない範囲で、他のチロシナーゼ活性の阻害剤、たとえば、ビタミンC、システイン、コウジ酸等を添加することができる。

【0011】

本発明のチロシナーゼ活性阻害組成物は、公知の方法に準じて、例えば、錠剤、散剤、カプセル、軟膏、クリーム、乳液、ローション、パック、ファンデーションあるいは飲料等の、美白・美肌成分として用いることができる。

【実施例】

【0012】

以下、実施例を挙げて、本発明を詳細に説明する。

なお、実施例で用いたチロシナーゼ活性測定は以下の方法によった。

まず、下記(A)液~(D)液を調整した。

(A)液:リン酸二水素カリウム3.22g、リン酸水素二ナトリウム3.74gを水に溶解し、全量を500mlとした(pH6.8)。

(B)液:クエン酸1.29g、リン酸水素二ナトリウム6.23gを水に溶解し全量を500mlとした(pH6.8)。

10

20

30

40

50

(C)液：チロシナーゼ(Sigma社製、3900 unit/mg)を上記(A)液に400 unit/mlとなるように溶解した。

(D)液：チロシン6mgを上記(A)液30mlに溶解した(1.11 μmole/ml)。

測定は、(B)液1.5ml、(C)液0.15ml及びサンプル液0.15mlを混合し、37℃で10分間プレインキュベートした。

次いで、(D)液1.5mlを加え、同温度で20分間インキュベートし、0分及び20分後における490nmの吸光度(0分：Q、20分後：R)を測定、20分後のブランク(40%エタノール)の490nmの吸光度(P)から、下記数1により阻害率を求めた。

なお、サンプル液としては、L-リポ酸あるいは還元型グルタチオンを、いずれも40%エタノール溶液として用いた。

【0013】

【数1】

$$\text{チロシナーゼ活性阻害率(\%)} = \left[ \frac{P - (R - Q)}{P} \right] \times 100$$

【0014】

実施例1

L-リポ酸(和光純薬工業製、DL-L-リポ酸。以下、リポ酸と略称する。)0.4mg/mL溶液に還元型グルタチオン(以下、GSHと略称する。)0.000469mg/mL溶液を等量混合(リポ酸濃度：0.2mg/mL、GSH濃度：0.000234mg/mL)し、チロシナーゼ活性の阻害率を測定した。

結果を表1に示す。

なお、リポ酸及びGSHのIC<sub>50</sub>は、それぞれ1.08mg/mL及び0.0090mg/mLであった。

【0015】

【表1】

	阻害剤(mg/mL)		阻害率(%)
	リポ酸	GSH	
実施例1	0.2	0.000234	74
参考例1	0.2	—	12
参考例2	—	0.000234	7

【0016】

実施例2～8

実施例1において、リポ酸の濃度を一定とし、GSHを表2に記載の濃度に変更した以外は実施例1と同様に実施し、チロシナーゼ活性の阻害率を測定した。

結果を表2に示す。

【0017】

10

20

30

40

【表 2】

	阻害剤(mg/mL)		阻害率(%)
	リポ酸	G S H	
実施例 2	0.2	0.000059	76
実施例 3	0.2	0.000117	73
実施例 4	0.2	0.000469	73
実施例 5	0.2	0.000938	73
実施例 6	0.2	0.001875	77
実施例 7	0.2	0.00375	78
実施例 8	0.2	0.0075	85

10

## 【 0 0 1 8 】

## 実施例 9 ~ 1 1

実施例 1 において、G S H の濃度を一定とし、リポ酸を表 3 に記載の濃度に変更した以外は実施例 1 と同様に実施し、チロシナーゼ活性の阻害率を測定した。

結果を表 3 に示す。

## 【 0 0 1 9 】

【表 3】

	阻害剤(mg/mL)		阻害率(%)
	リポ酸	G S H	
実施例 9	0.05	0.000234	70
実施例 10	0.1	0.000234	70
実施例 11	0.4	0.000234	77

20

## 【産業上の利用可能性】

## 【 0 0 2 0 】

以上説明してきた通り、本発明によると、リポ酸と還元型グルタチオンを併用することにより、優れた相乗効果を奏するため、少量でも十分にチロシナーゼ活性を阻害でき、また、リポ酸及び還元型グルタチオンを有効成分とするため、生体に対する安全性も高い、チロシナーゼ活性阻害組成物が提供され、美白・美肌用組成物に好適に用いることができる。

30