

(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2014-111602

(P2014-111602A)

(43) 公開日 平成26年6月19日 (2014.6.19)

(51) Int. Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 6 1 K 8/362 (2006.01)	A 6 1 K 8/362	4 C 0 8 3
A 6 1 K 8/365 (2006.01)	A 6 1 K 8/365	4 H 0 0 6
A 6 1 K 8/368 (2006.01)	A 6 1 K 8/368	4 H 0 4 8
A 6 1 Q 19/08 (2006.01)	A 6 1 Q 19/08	4 H 0 5 0
A 6 1 K 8/44 (2006.01)	A 6 1 K 8/44	

審査請求 有 請求項の数 25 O L (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-263278 (P2013-263278)	(71) 出願人	507038478
(22) 出願日	平成25年12月20日 (2013.12.20)		ジェイアール ケム エルエルシー
(62) 分割の表示	特願2007-25350 (P2007-25350)		アメリカ合衆国 コネチカット州 O 6 4
	の分割		6 O ミルフォード リサーチ ドライブ
原出願日	平成19年2月5日 (2007.2.5)		1 1 6 A
(31) 優先権主張番号	60/764, 968	(74) 代理人	100114775
(32) 優先日	平成18年2月3日 (2006.2.3)		弁理士 高岡 亮一
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	ジョセ イー ラミレス
(31) 優先権主張番号	11/647, 623		アメリカ合衆国 コネチカット州 O 6 6
(32) 優先日	平成18年12月29日 (2006.12.29)		1 1 トランバル フォックス コート
(33) 優先権主張国	米国 (US)		1 5
(31) 優先権主張番号	11/668, 020	(72) 発明者	ジョセフ ファリニアーツ
(32) 優先日	平成19年1月29日 (2007.1.29)		アメリカ合衆国 コネチカット州 O 6 7
(33) 優先権主張国	米国 (US)		6 2 ミドルバリー ストラスモア ロー
			ド 9 1
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化学組成物及びその製造法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 ニキビ、アトピー性皮膚炎、あざ、つめの病気（バクテリア等の菌による欠陥等）、頭皮の病気等に有用な化粧品および外用剤の成分として使用する2種の金属を含有する錯体の提供。

【解決手段】 少なくとも2つのカルボン酸基を有するポリカルボン酸（例えばマロン酸）及びアミノ酸（例えばグルタミン酸又はアスパラギン酸）から選ばれる化合物と、銅及び亜鉛のような2つ以上の配位元素と、の反応生成物である2種の金属を含有する錯体及び該錯体を含有する組成物。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

皮膚科学的に許容される担体と、

銅、銀、金、アルミニウム、スカンジウム、チタン、バナジウム、クロム、マンガン、鉄、コバルト、ニッケル、亜鉛、ガリウム、イットリウム、ジルコニウム、ニオブ、モリブデン、テクネチウム、ルテニウム、ロジウム、パラジウム、カドミウム、及びインジウムから選ばれる 2 つ以上の配位元素を有する、少なくとも 2 つのカルボン酸基を有するポリカルボン酸及びアミノ酸から選ばれる化合物を含有する水溶液により形成される 2 金属錯体と、
を含む、組成物。

10

【請求項 2】

前記配位元素が銅及び亜鉛である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記化合物が、少なくとも 2 つのカルボン酸基を有するポリカルボン酸である、請求項 1 又は 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記ポリカルボン酸が、マレイン酸、フマル酸、シトラコン酸、イタコン酸、グルタコン酸、フタル酸、イソフタル酸、テレフタル酸、シクロヘキサンジカルボン酸、コハク酸、アジピン酸、セバシン酸、アゼライン酸、マロン酸、ドデカン二酸、1, 18-オクタデカン二酸、ダイマー酸、及びアルケニルコハク酸からなる群から選ばれる、請求項 3 に記載の組成物。

20

【請求項 5】

前記ポリカルボン酸がマロン酸である、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記化合物が、少なくとも 2 つのカルボン酸基を有するアミノ酸である、請求項 1 又は 2 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記アミノ酸がグルタミン酸又はアスパラギン酸である、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

皮膚科学的に許容される担体と、

1 以上の銅分子と、

1 以上の亜鉛分子と、

少なくとも 2 つのカルボン酸基を有するポリカルボン酸及びアミノ酸から選ばれる少なくとも 1 つの化合物を含む中心ユニットであって、前記中心ユニットが、前記 1 以上の銅分子及び前記 1 以上の亜鉛分子を配位結合により連結している、中心ユニットと、
を含む、組成物。

30

【請求項 9】

前記少なくとも 1 つの化合物が、マレイン酸、フマル酸、シトラコン酸、イタコン酸、グルタコン酸、フタル酸、イソフタル酸、テレフタル酸、シクロヘキサンジカルボン酸、コハク酸、アジピン酸、セバシン酸、アゼライン酸、マロン酸、ドデカン二酸、1, 18-オクタデカン二酸、ダイマー酸、及びアルケニルコハク酸からなる群から選ばれるポリカルボン酸である、請求項 8 に記載の組成物。

40

【請求項 10】

前記ポリカルボン酸がマロン酸である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記少なくとも 1 つの化合物が、少なくとも 2 つのカルボン酸基を有するアミノ酸である、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記アミノ酸がグルタミン酸又はアスパラギン酸である、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

50

2 金属錯体を形成する方法であって、

(i) 少なくとも2つのカルボン酸基を有するポリカルボン酸及びアミノ酸から選ばれる化合物、及び(ii) 第1の配位元素及び第2の配位元素の塩基性塩を溶媒に加えることにより溶液を形成することであって、前記配位元素が、銅、銀、金、アルミニウム、スカンジウム、チタン、バナジウム、クロム、マンガン、鉄、コバルト、ニッケル、亜鉛、ガリウム、イットリウム、ジルコニウム、ニオブ、モリブデン、テクネチウム、ルテニウム、ロジウム、パラジウム、カドミウム、及びインジウムから選ばれることと、

前記化合物に由来する中心ユニットに一体化された第1及び第2の配位元素を含む2金属錯体を回収することと、

を含む、方法。

10

【請求項14】

前記第1の配位元素が銅であり、前記第2の配位元素が亜鉛である、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

前記化合物が、マレイン酸、フマル酸、シトラコン酸、イタコン酸、グルタコン酸、フタル酸、イソフタル酸、テレフタル酸、シクロヘキサジカルボン酸、コハク酸、アジピン酸、セバシン酸、アゼライン酸、マロン酸、ドデカン二酸、1,18-オクタデカン二酸、ダイマー酸、及びアルケニルコハク酸からなる群から選ばれる、少なくとも2つのカルボン酸基を有するポリカルボン酸である、請求項13又は14に記載の方法。

【請求項16】

20

前記ポリカルボン酸がマロン酸である、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

前記化合物が、少なくとも2つのカルボン酸基を有するアミノ酸である、請求項13又は14に記載の方法。

【請求項18】

前記アミノ酸がグルタミン酸又はアスパラギン酸である、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

前記第1の配位元素の源が前記溶液中に Cu^{+2} イオンを提供する、請求項13乃至18のいずれか1項に記載の方法。

【請求項20】

30

溶液を形成することが、炭酸第二銅を前記溶媒に加えることを含む、請求項13乃至19のいずれか1項に記載の方法。

【請求項21】

前記第2の配位元素の源が前記溶液中に Zn^{+2} イオンを提供する、請求項13乃至20のいずれか1項の方法。

【請求項22】

溶液を形成することが、炭酸亜鉛を前記溶媒に加えることを含む、請求項13乃至21のいずれか1項に記載の方法。

【請求項23】

40

(i) 少なくとも2つのカルボン酸基を有するポリカルボン酸及びアミノ酸から選ばれる化合物、及び(ii) 第1の配位元素及び第2の配位元素の塩基性塩を溶媒に加えることにより溶液を形成することが、3:2という前記第1及び第2の配位元素の化合物対イオンのモル比をもたらす、請求項13乃至22のいずれか1項に記載の方法。

【請求項24】

2 金属錯体を含む組成物を調合する方法であって、

(i) 少なくとも2つのカルボン酸基を有するポリカルボン酸及びアミノ酸から選ばれる化合物、及び(ii) 第1の配位元素及び第2の配位元素の塩基性塩により形成される2金属錯体と、製薬的または皮膚科学的に許容される担体を組合せることであって、前記配位元素が、銅、銀、金、アルミニウム、スカンジウム、チタン、バナジウム、クロム、マンガン、鉄、コバルト、ニッケル、亜鉛、ガリウム、イットリウム、ジルコニウム、ニ

50

オブ、モリブデン、テクネチウム、ルテニウム、ロジウム、パラジウム、カドミウム、及びインジウムから選ばれること、を含み、

前記 2 金属錯体中で、第 1 及び第 2 の配位元素が前記化合物に由来する中心ユニットに一体化される、方法。

【請求項 25】

前記組成物が、全組成の 0.001 から 5 重量%までの量で前記 2 金属錯体を含む、請求項 24 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は 2 金属錯体を含む組成物に関する。この 2 金属錯体即ちバイメタルコンプレックスは多官能性化合物と 2 以上の配位元素の反応で製造しうる。

【背景技術】

【0002】

多カルボン酸は多くの生成物の製造に用いられる多官能性酸である。カルボン酸のイオン形は、そのエステルや塩と同様、カルボキシレートとして知られている。結晶工学でのカルボキシレートイオンの多くの使用を通して、たとえば銅 (I I) マロネート、銅 (I I) グルタメート、クエン酸、銅及び他の公知の銅錯体等として存在する銅 (I I) カルボキシレートの構造化学の検討で種々の銅カルボキシレートが知られている。

20

【0003】

しかし、多官能性酸の銅 (I I) 反応生成物及びカルボキシレートの形成の検討は所望の生成物を合成するために、合成、化学量論及び温度の条件を知って応用する必要があるといった問題点をもっている。たとえば銅カルボキシレートとマロン酸のモル比 1 : 2 の混合物を 1 週間 5 °C に保つと深青色の銅 (I I) マロネート 3 水和物結晶をもたらす。

【0004】

多官能性カルボン酸化合物と 2 以上の配位元素との反応生成物を含む組成物を提供することが望ましい。たとえば、銅と少なくとも 1 つの他の金属分 (亜鉛等) の両方をもつマロネートの提供が望まれる。これらはマロン酸と金属成分の 3 : 1 : 1 の混合物を反応させて緑青色の銅 (I I) 亜鉛 (I I) マロネート結晶を形成することで得ることができる。

30

【0005】

ポリアミンは多くの生成物の製造に用いられる多官能性塩基である。金属成分と結合すると、アミンのイオン形が、それらのアミドや塩と同様に、アミノ錯体を形成する種々の銅アミン錯体が、結晶工学で、アミン錯体、たとえば銅 (I I) アミン錯体、の構造化学の検討に広く用いられている。銅 (I I) アミン錯体は種々の形で存在し、その多くは強い青色をもつ。たとえば、強い青色の種々の銅 (I I) エチレンジアミン錯体が知られている。

【0006】

しかし、多官能性アミンの反応生成物及びアミン錯体の形成の検討は所望の生成物を合成するために、合成、化学量論及び温度の条件を知って応用する必要があるといった問題点をもっている。たとえばブチレンジアミンと塩化銅と塩化亜鉛のモル比 3 : 1 : 1 の混合物は乾燥した青色結晶をもたらす。

40

【0007】

多官能性アミン化合物と 2 以上の配位元素との反応生成物を含む組成物を提供することが望ましい。たとえば、銅と少なくとも 1 つの他の金属分 (亜鉛等) の両方をもつアミン錯体を提供することが望ましい。

【0008】

カルボキシル基とアミノ基をもつ多官能性有機化合物はアミノ酸として知られている。アミノ酸のイオン形は媒体の PH で変わる。これらのイオン形はカルボキシレートとして

50

知られ、またアミンのイオン形はアンモニウム錯体として知られている。

【0009】

種々の銅アミノ酸錯体が結晶工学で銅（II）アミノ酸錯体の構造化学の検討で広く知られている。これらは銅（II）グルシネート、銅（II）グルタメート等の種々の形で存在する。しかし多官能性アミノ酸の反応生成物及びアミノ酸錯体の形成の検討では、合成、化学量論及び温度の条件を所望の生成物を合成するために知って応用する必要があるといった問題点がある。

【0010】

アミノ酸化合物と1以上の配位元素との反応生成物を含有する組成物の提供が望まれる。たとえば、銅と少なくとも1つの他の金属分（亜鉛等）をもつアミノ酸錯体の提供が望まれる。たとえばグルタミン酸と炭酸亜鉛と炭酸銅のモル比3：1：1の混合物は緑青色の結晶を形成する。多官能性化合物と2以上の配位元素との反応生成物を含有する組成物の提供が望まれる。また銅と少なくとも1つの他の金属分（亜鉛等）の両方をもつグルタメートの提供が望まれる。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明は化粧品等の外用剤の活性成分として有用性の高い2金属（バイメタル）錯体とそれを含有する組成物とその製造法を提供するものある。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明の2金属錯体は多官能性化合物と2以上の配位元素との反応生成物である。多官能性化合物としては多官能性酸やアミンが例示される。配位元素としては元素周期律表の周期4及び5のIIIA～VIA族（属）、IB～IIB族の元素及び周期3のIIB族のアルミニウムがある。

【0013】

本発明はまた（1）1以上の多官能性化合物を2以上の配位元素と、少なくとも3：2のモル比で接触させ、次いで（2）反応生成物を分離取得する上記の反応生成物の製造法も好ましい態様として包含する。

【0014】

好ましい態様において、銅－亜鉛マロネート錯体は、マロン酸と銅及び亜鉛分とから合成される。銅－亜鉛マロネート組成物は、（1）マロン酸を銅及び亜鉛分を含有する1以上の塩基とを、水溶液中でマロン酸：銅：亜鉛のモル比約3：1：1で接触させ、次いで（2）銅－亜鉛マロネート生成物を回収することによって製造される。この方法での過剰なマロン酸が銅－亜鉛マロネート形成を促進し反応溶液中に同生成物の沈澱をもたらす。

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

多官能性化合物と2以上の配位元素との反応生成物及びそれを含有する組成物の製造について述べている。

【0016】

多官能性化合物は溶液中で金属カチオンと錯体を形成しうる少なくとも2つの官能基をもつ適宜の化合物である。官能基としてはカルボキシル基とアミノ基が例示される。好ましい例としては多官能性のカルボン酸、アミン及びアミノ酸がある。他の好ましい多官能性化合物は以下の記載から当業者が容易に選択できる。多官能性化合物は2種以上の混合物も用いる。

【0017】

多官能性酸は2以上のカルボキシル基をもつ単量体状化合物が主体といえる。その例としてはマレイン酸、フマル酸、シトラコン酸、イタコン酸、グルタコン酸、フタル酸、イソフタル酸、テレフタル酸、シクロヘキサジカルボン酸、コハク酸、アジピン酸、セバシン酸、アゼライン酸、マロン酸、ドデカン二酸、1，18－オクタデカン二酸、ダイマ

10

20

30

40

50

一酸（モノー、ジー又はトリー不飽和脂肪酸、酸ワックス、酸無水物、酸無水物グラフトワックス、又は他の適当なポリカルボン酸反応性化合物からつくられる）、アルケニルコハク酸（*n*-ドテセニルコハク酸、デセニルコハク酸、オクタデセニルコハク酸等）がある。これらの多官能性酸は酸形、無水物形、塩形又はそれらの混合物形で存在しうる。

【0018】

アミノ酸も多官能性化合物として用いうる。アミノ酸は少なくともカルボキシル基とアミノ基をもつ化合物として周知である。好ましいアミノ酸には天然アミノ酸と合成アミノ酸がある。アミノ酸の非限定的な例としては、グリセリン、アミノポリカルボン酸（たとえばアスパラギン酸、 β -ヒドロキシアスパラギン酸、グルタミン酸、 β -ヒドロキシグルタミン酸、 β -メチルアスパラギン酸、 β -メチルグルタミン酸、 β , β -ジメチルアスパラギン酸、 γ -ヒドロキシグルタミン酸、 β , γ -ジヒドロキシグルタミン酸、 β -フェニルグルタミン酸、 γ -メチレングルタミン酸、3-アミノアジピン酸、2-アミノピメリン酸、2-アミノスベリン酸、2-アミノセバシン酸）、アミノ酸アミド（たとえばグルタミン及びアスパラギン）、ポリアミノーマは多塩基性モノカルボン酸（たとえばアルギニン、リジン、 β -アミノアラニン、 γ -アミノブチリン、オルニチン、シトルリン、ホモアルギニン、ホモシトルリン、ヒドロキシルシン、アロヒドロキシルシン、ジアミノブチル酸）ヒスチジン等の他の塩基性アミノ酸残渣、ジアミノジカルボン酸（たとえば α , α' -ジアミノコハク酸、 α , α' -ジアミノグルタル酸、 α , α' -ジアミノアジピン酸、 α , α' -ジアミノピメリン酸、 α , α' -ジアミノ- β -ヒドロキシピメリン酸、 α , α' -ジアミノスベリン酸、 α , α' -ジアミノアゼライン酸、 α , α' -ジアミノセバシン酸）、イミノ酸（たとえばプロリン、ヒドロキシプロリン、アロヒドロキシプロリン、 γ -メチルプロリン、ピペコリン酸、5-ヒドロキシピペコリン酸、アゼチジン-2-カルボン酸）、モノー又はジールキル（典型例はC1~8連鎖又は分枝）アミノ酸（たとえばアラニン、バリン、ロイシン、アルキルグリシン、ブチリン、ノルバリン、ノルロイシン、ヘプチリン、 α -メチルセリン、 α -アミノ- α -メチル- γ -ヒドロキシ吉草酸、 α -アミノ- α -メチル- ϵ -ヒドロキシカプロン酸、イソバリン、 α -メチルグルタミン酸、 α -アミノイソ酪酸、 α -アミノジエチル酢酸、 α -アミノジイソプロピル酢酸、 α -アミノジ- μ -プロピル酢酸、 α -アミノジイソブチル酢酸、 α -アミノジ- μ -ブチル酢酸、 α -アミノエチルイソプロピル酢酸、 α -アミノ- μ -プロピル酢酸、 α -アミノジイソアミル酢酸、 α -メチルアスパラギン酸、 α -メチルグルタミン酸、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸、イソロイシン、アロイソロイシン、3級ロイシン、 β -メチルトリプトファン、 α -アミノ- β -エチル- β -フェニルプロピオン酸）、 β -フェニルセリニル、脂肪族 α -アミノ- β -オキシ酸（たとえばセリン、 β -ヒドロキシロイシン、 β -ヒドロキシノルロイシン、 β -ヒドロキシノルバリン、 α -アミノ- β -ヒドロキシステアリン酸）、 α -アミノ、 α 、 γ 、 δ 又は ϵ -オキシ酸（たとえばホモセリン、 γ -ヒドロキシノルバリン、 δ -ヒドロキシノルバリン、 ϵ -ヒドロキシノルロイシン残渣）、カナピン及びカナリン、 γ -ヒドロキシオルニチン、2-ヘキソサミン酸（たとえばD-グルコサミン酸、D-ガラクトサミン酸）、 α -アミノ- β -チオール（たとえばペニシルアミン、 β -チオールノルバリン、 β -チオールブチリン）、他の流黄含有アミノ酸残渣（たとえばシステイン）、ホモシスチン、 β -フェニルメチオニン、メチオニン、S-アリル-L-システインスルホキシド、2-チオールヒスチジン、シスタチオニン、システイン又はホモシステインのチオールエーテル）、フェニルアテニン、トリプトファン、環置換 α -アミノ酸（たとえばフェニル-又はシクロヘキシル-アミノ酸、 α -アミノフェニル酢酸、 α -アミノシクロヘキシル酢酸、 α -アミノ- β -シクロヘキシルプロピオン酸、フェニルアラニン同族体及び誘導體（アリール、低級アルキル、ヒドロキシ、グアニシノ、オキシルアルキルエーテル、ニトロ、硫黄又はハロゲン置換フェニル（たとえばチロシン、メチルチロシン、*o*-クロロ-、*p*-クロロ-、3, 4-ジクロロ-、*o*-、*m*-又は*p*-メチル-、2, 4, 6-トリメチル-、2-ヒドロキシ-5-ニトロ-、2-ヒドロキシ-5-ニトロ-、 β -ニトロ-フェニルアラニン）、フリル-、チエニル-、ピリジル-、ピリミジニル-、プリニル-又はナフチル-

10

20

30

40

50

アラニン)、トリプロファン同族体及び誘導体(キヌレニン、3-ヒドロキシキヌレニン、2-ヒドロキシトリプトファン、4-カルボキシトリプトファン)、 α -アミノ置換アミノ酸(たとえばサルコシン(N-メチルグリシン)、N-ベンジルグリシン、N-メチルアラニン、N-ベンジルアラニン、N-メチルフェニルアラニン、N-ベンジルフェニルアラニン、N-メチルバリン、N-ベンジルバリン)、 α -ヒドロキシ及び置換ヒドロキシアミノ酸(たとえばセリン、スレオニン、アロスレオニン、ホスホセリン、ホスホスレオニン、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、システイン、メチオニン、グルタミン酸、アスパラギン酸、リジン、ヒドロキシリジン、アルギニン、ヒスチジン、フェニルアラニン、チロシン、トリプロファン、プロリン、アスパラギン酸、グルタミン及びヒドロキシプロリン)、アミノポリカルボン酸(たとえばアスパラギン酸、 β -ヒドロキシ、アスパラギン酸、グルタミン酸、 β -ヒドロキシグルタミン酸、 β -メチルアスパラギン酸、 β -メチルグルタミン酸、 β , β -ジメチルアスパラギン酸、 γ -ヒドロキシグルタミン酸、 β , γ -ジヒドロキシグルタミン酸、 β -フェニルグルタミン酸、 γ -メチルグルタミン酸、3-アミノアジピン酸、2-アミノピペリン酸、2-アミノスベリン酸及び2-アミノセバシン酸)がある。ポリアミノ酸も用いた配位元素と錯体を形成するのに用いる。

10

【0019】

多官能性化合物を2以上の配位元素と反応させる。配位元素としては周期律表の周期4及び5のIIIA~VIIA族(属)、IB~IIIB族の元素及び周期3のIIIB族のアルミニウムがある。好ましい非限定例な元素の例としてはアルミニウム、スカンジウム、チタン、バナジウム、クロム、マンガン、鉄、コバルト、ニッケル、銅、亜鉛、カリウム、イットリウム、ジルコニウム、ニオブ、モリブデン、テクネチウム、ルテニウム、ロジウム、パラジウム、銀、カドミウム、インジウムがある。鉛も用いる。他の好ましい元素も溶解性のもののなかから選択する。

20

【0020】

たとえば配位元素を含有する水溶性塩を用いる。塩は有機塩でも無機塩でもよい。好ましい水溶性銀塩の例としては、硝酸銀、酢酸銀、プロピオン酸銀、硫酸銀、酪酸銀、イソ酪酸銀、安息香酸銀、酒石酸銀、サリチル酸銀、マロン酸銀、コハク酸銀、乳酸銀がある。好ましい水溶性アルミニウム塩の例としては、硫酸アルミニウムカリウム、塩化アルミニウム、硫酸アルミニウムナトリウム、リン酸アルミニウムナトリウム、硫酸アルミニウム、硫酸アルミニウム、アルミン酸ナトリウムがある。好ましい水溶性銅塩の例としては、硫酸銅、銅フルオロボレート、水酸化銅、ホウ酸銅、フッ化銅、炭酸銅、オキシ塩化銅、ギ酸銅、酢酸銅がある。好ましい水溶性亜鉛塩の例としては、塩化亜鉛、臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛、塩素酸亜鉛、臭素酸亜鉛、次亜塩素酸亜鉛、過塩素酸亜鉛、硫酸亜鉛、硝酸亜鉛、亜硝酸亜鉛、ホウ酸亜鉛、メタホウ酸亜鉛、塩基性ホウ酸亜鉛、亜鉛ヘキサフルオロシリケート、次亜リン酸亜鉛、亜鉛グリセロホスフェート、重クロム酸亜鉛、クエン酸亜鉛、チオン酸亜鉛、ジチオン酸亜鉛、テトラチオン酸亜鉛、ペンタチオン酸亜鉛、チオシアン酸亜鉛、安息香酸亜鉛、酢酸亜鉛、サリチル酸亜鉛、ピクリン酸亜鉛、過マンガン酸亜鉛、リン酸水素亜鉛、ギ酸亜鉛、亜鉛エチルサルフェート、亜鉛フェノサルフェートがある。好ましい水溶性ニッケル塩の例としては、硫酸ニッケル6水和物、塩化ニッケル6水和物がある。これらの塩は本発明の使用において用いる好ましい塩の一部である。たとえば、無機塩は水溶液中で配位元素カチオンを与える限り好ましい。従って前記の例はあくまで一部の例示である。

30

40

【0021】

本発明方法の実施に当って、種々の成分を水中で混合して反応溶液をつくりうる。水は反応生成物が生じ次第沈澱するに足る限られた量を加えることが好ましい。従って、反応混合物は沈澱の形成の妨げになるほど希釈すべきではない。反応成分の可溶化のために必要なら40~100℃に加熱してもよい。超音波加熱や沸騰水の添加も好ましい。加熱手段も特に制限されない。溶液中に生成した反応生成物は直ちに分離することが好ましい。短い反応時間で反応生成物の速やかな結晶化が起こり、この変換が連続的になされうる。

50

生成物の目的は濾過、遠心分離、沈降等の適宜の方法で行いうる。

【0022】

多官能性化合物は、水溶液中で金属カチオンと接触する量で反応混合物中に存在させる。多官能性化合物の好ましい量は金属カチオンに対し過剰量でありうる。ある態様では多官能性化合物は金属成分との関係で3:1:1のモル比で存在する。ある態様では、多官能性化合物は酸形、塩形又はそれらの混合物のマロン酸である。多官能性化合物を金属対カチオン成分に対し過剰に加えることが好ましい。所望の錯体に応じ、多官能性化合物：金属イオンのモル比約3:2で後者を加える。

【0023】

ある態様において、配位元素は1以上のイオン性化合物として存在し、これらは独立した第1タイプの配位元素の分子又はイオンと第2タイプの配位元素の分子又はイオンをイオン結合で中央ユニットに一体化することで形成される。たとえば、反応生成物は3核性カチオンの形をし、その場合は構造的に独立した配位元素の水和物が中央ユニットによって連結される。しかし、配位元素源や合成条件により種々の配位態様が可能である。

10

【0024】

ある態様では中央ユニット（セントラルユニット）は、8量環、6量環、4量環（メタロサイクル）等の多量環であって配位成分間を連結又はキレート結合させる。従って結晶構造がイオン性から3次元ポリマーまで広範に変わりうる。ある態様では、反応生成物は水和物や多形で存在しうる。

【0025】

ある態様において、好ましい反応生成物は、銅、亜鉛、アルミニウム及び／又は銀分を含む非毒性2金属錯体である。これらの銅、亜鉛、アルミニウム、及び／又は銀反応生成物の例としては銅、亜鉛、アルミニウム及び／又は銀を含む水溶性化合物がある。水溶性2金属錯体の例としては、クエン酸銅－亜鉛、クエン酸銅－銀、クエン酸銀－亜鉛、シュウ酸銅－亜鉛、シュウ酸銅－銀、シュウ酸銀－亜鉛、酒石酸銅－亜鉛、酒石酸銅－銀、酒石酸銀－亜鉛、リンゴ酸銅－亜鉛、リンゴ酸銅－銀、リンゴ酸銀－亜鉛、コハク酸銅－亜鉛、コハク酸銅－銀、コハク酸銀－亜鉛、マロン酸銅－亜鉛、マロン酸銅－銀、マロン酸銀－亜鉛、マレイン酸銅－亜鉛、マレイン酸銅－銀、マレイン酸銀－亜鉛、アスパラギン酸銅－亜鉛、アスパラギン酸銅－銀、アスパラギン酸銀－亜鉛、グルタミン酸銅－亜鉛、グルタミン酸銅－銀、グルタミン酸銀－亜鉛、グルタミン酸銅－亜鉛、グルタル酸銅－銀、グルタル酸銀－亜鉛、フマル酸銅－亜鉛、フマル酸銅－銀、フマル酸銀－亜鉛、グルカン酸（グルカレート）銅－亜鉛、グルカン酸銅－銀、グルカン酸銀－亜鉛、ポリアクリル銅－亜鉛、ポリアクリル酸銅－銀、ポリアクリル酸銀－亜鉛、それらの組合せがある。

20

30

【0026】

ある態様において、有機ポリカルボン酸の銅、亜鉛、アルミニウム及び銀塩が好ましい。ある態様において、好ましい塩を溶かして塩のユニットセルがそこに分散した亜鉛又は銀分をもつようにする。これらの亜鉛又は銀分を他の金属分で置換したりユニットセル中のボイドに充填することもできる。

【0027】

ある態様において、好ましい反応生成物は亜鉛又は銀分をもつ銅塩である。たとえば、亜鉛又は銀で銅分を置換したり銅塩のユニットセルのボイドに充填しうる。2金属錯体をつくる好ましい銅塩の例としては、マロン酸銅（II）及びその水和物形（たとえばマロン酸銅2水和物、マロン酸銅（II）3水和物、マロン酸銅（II）4水和物）がある。他の好ましい例としては、クエン酸銅、シュウ酸銅、酒石酸銅、リンゴ酸銅、コハク酸銅、マロン酸銅、マレイン酸銅、アスパラギン酸銅、グルタミン酸銅、グルタル酸銅、フマル酸銅、グルカン酸銅、ポリアクリル酸銅がある。

40

【0028】

ある態様において、銅塩を溶かしてそのユニットセルが分散した亜鉛又は銀分をもつようにする。これらの亜鉛又は銀分は銅分を置換したりユニットセルのボイドを充填しうる。

50

【0029】

マロン酸銅／亜鉛の好ましい態様：

ある態様において、マロン酸を水溶液中で銅及び亜鉛分を含有する塩と反応させる。マロン酸：銅分：亜鉛分は少なくとも約3：1：1のモル比で存在させた場合に、マロン酸銅－亜鉛が高収率且つ高結晶純度で得られることが判った。

【0030】

マロン酸は1, 3-プロパン2酸とも称し、 $\text{CH}_2(\text{COOH})_2$ の構造をもつ。

【0031】

マロン酸のイオン形は、そのエステル及び塩と同様、マロネートとして知られている。たとえばマロン酸ジエチルはマロン酸のエチルエステルである。ここで「マロン酸銅－亜鉛」とは銅と亜鉛分をもつマロン酸から形成した適宜の塩物質をいう。

10

【0032】

マロン酸銅－亜鉛形成用の好ましい成分の例としては、マロン酸、銅及び亜鉛の1以上の塩基及び水がある。水溶液中で好ましい塩形がマロネートアニオンに結合できる銅及び亜鉛カチオンをもたらす。他の好ましい成分の例としては、銅及び亜鉛の塩基を銅及び亜鉛の金属形で置きかえたものである。銅及び亜鉛の元素形は銅金属及び亜鉛金属として知られ、酸性水媒体に溶けてマロン酸と反応する。

【0033】

銅及び亜鉛分を含有する1以上の塩を水溶液中でマロン酸と接触するに足る量で存在させる。好ましい塩の例としては、銅及び／又は亜鉛の錯体形成性金属イオンを含有する金属塩がある。好ましい塩の例としては、塩化銅、臭化銅、フッ化銅、硝酸銅、フルオロホウ酸銅、硫酸銅、酢酸銅、トリフルオロ酢酸銅、ステアリン酸銅、オクタン酸銅、メタクリル酸銅、マロン酸銅、安息香酸銅等の銅(I)及び(II)塩、臭化亜鉛、クロム酸亜鉛、塩化亜鉛、ステアリン酸亜鉛、オクタン酸亜鉛、亜鉛エチルヘキソエートがある。

20

【0034】

ある態様において、水溶液は炭酸第二銅($\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$)、炭酸亜鉛($3\text{Zn}(\text{OH})_2 \cdot 2\text{ZnCO}_3$)等の1以上の金属塩、金属銅、金属亜鉛を含有しうる。塩基性亜鉛塩、塩基性銅塩等の塩基性塩も好ましい。好ましい塩基性塩の例としては、炭酸銅、酸化銅、水酸化銅等の銅(I)及び(II)塩、炭酸亜鉛、酸化亜鉛、水酸化亜鉛等の亜鉛塩がある。これらも用いる塩の一部の例である。

30

【0035】

本発明方法の実施に当って、種々の成分を水中で混合して反応溶液をつくりうる。そこでマロン酸と塩がイオン化してより反応性が高くなる。水はマロン酸銅－亜鉛が生じ次第沈澱するに足る限られた量を加えることが好ましい。従って、反応混合物は沈澱の形成の妨げになるほど希釈すべきではない。銅塩及び亜鉛塩が不溶で分散液を形成する(低温の場合等)場合には、反応成分の可溶化のために40～100℃に加熱してもよい。超音波加熱や沸曝水の添加も好ましい。加熱手段も特に制限されない。溶液中に生成した反応生成物は直ちに分離することが好ましい。短い反応時間でマロン酸銅－亜鉛からの速やかな結晶化が起こり、この変換が連続的になされうる。生成物の目的は濾過、遠心分離、沈降等の適宜の方法で行いうる。

40

【0036】

反応混合物の生成に当って、多官能性化合物と銅及び亜鉛分の濃度を形成される生成物の合計濃度が溶解度平衡を超えるように予め選択する。それにより生成物が固体で沈澱して回収容易となる。

【0037】

ある態様において、最終組成物は高収率且つ高結晶純度をもつ深青色結晶である。形成される好ましいマロン酸銅－亜鉛はマロン酸を1以上の銅含有分子と1以上の亜鉛含有分子で中和して形成される適宜の塩である。その例としては、水溶液中のマロン酸を炭酸第1銅($\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$)及び炭酸亜鉛($3\text{Zn}(\text{OH})_2 \cdot 2\text{ZnCO}_3$)で中和して形成される塩がある。本発明を塩を得るために銅を最初に加えその後に亜鉛を

50

加えることが好ましい。

【0038】

ある態様において、マロン酸銅ー亜鉛は1以上の独立の銅分子又はイオンと1以上の独立の亜鉛分子又はイオンをイオン結合で中央ユニットに一体化することで形成される1以上のイオン性化合物である。たとえば、マロン酸銅ー亜鉛は3核カチオンの形をしており、構造的に独立の銅を亜鉛の水和物が中央ユニットによって連結して8角のジアクアジマロナト銅（II）ユニットになっている。しかし、銅及び亜鉛源や合成条件によって種々の配位態様が可能である。中央ユニットマロネートイオンは8量環、6量環、4量環等の多環で、銅と亜鉛の間を連結又はキレート化する。従って、マロン酸銅ー亜鉛の結晶構造はイオン性から3次元ポリマーの範囲で大幅に変わりうる。マロン酸銅ー亜鉛は水和物や多形でありうる。

10

【0039】

ある態様において、多官能性化合物を金属対カチオン分に対し過剰に加えることが好ましい。所望の錯体に応じ、多官能性化合物：金属イオンのモル比が約3：2になるように後者を加える。

【0040】

反応生成物含有組成物：

ある態様において、反応生成物は対象物と接触させるに適する組成物中の活性成分として機能する。この活性成分は種々の成分と組合せることによって多くの化学用途、たとえば、触媒、ポリマーの架橋剤、高伝導電気材料、医薬品、補助食品等の製品形成に用いられる。非毒性組成物中の活性成分は人や他の哺乳動物の皮膚その他の組成に付与しうる。好ましい組成物は化粧的又は製薬的に許容される担体のビヒクル又は媒体、たとえば人等の組織適合性の担体、ビヒクル又は媒体をもつ。活性成分は結晶、固体形、溶液形等で存在しうる。

20

【0041】

化粧品は好ましい用途であり、本発明の反応生成物は、溶液、エマルジョン（マイクロエマルジョンも含む）、サスペンション、クリーム、ローション、ジェル、パウダー等の形の組成物に用いられる。また抗生物質、1果湿剤、防腐剤、香料、ゲル化剤、界面活性剤、オイル、乳化剤、着色剤、粘度調節剤、水、光沢剤、サンブロック、鉱物、ポリフェノール、シリコン、ビタミン等周知の適宜の添加剤とも組合せうる。

30

【0042】

本発明のマロン酸銅ー亜鉛は組成物全体の約0.001～約5重量%の量で加えることが好ましい。ある態様では、約0.05～約1.0重量%が好ましく、特に約0.1～約0.5重量%が好ましい。マロン酸銅ー亜鉛は製薬上許容される塩の形で存在させうる。

【0043】

ある態様では、本発明の組成物は皮膚の状態の改善に用いられる。今日多くの皮膚治療ないし予防組成物が知られており、本発明の反応生成物はそれらに適宜配合しうる。

【0044】

皮膚の改善の例としては、ニキビ、アトピー性皮膚炎、あざ、つめの病気（バクテリア等の菌による欠陥等）、頭皮の病気が広範に例示される。本発明の活性成分の組成物中の濃度はそれを用いる用途等によって異なる。投与量や投与回数も皮膚の状態等によって異なる。活性成分は結晶、固体形、溶液形等で存在しうる。本発明の2金属錯体の使用態様の一例としてオバジヌダーム（Obagi NuDer m（商標）皮膚処理システム（カルフォルニア州ロングビーチのOMP社のスキンケア製品）等のスキンケア組成物がある。これらのスキンケア組成物にマロン酸銅ー亜鉛等の本発明の2金属錯体を組合せることによってその有効性がさらに向上する。活性成分は結晶、固体形、溶液形等で存在しうる。本発明の活性成分は製品組成物中に加えてもよいが、スキントリートメントの前、後又はその過程で付与することもできる。

40

【0045】

次に実施例について説明する。

50

【実施例 1】

【0046】

本発明のマロン酸銅－亜鉛を形成するために次の成分をした。

マロン酸	1.8 g
炭酸第一銅	0.632 g
炭酸亜鉛	0.626 g
水	100 ml

【実施例 2】

【0047】

マロン酸 ($\text{CH}_2(\text{COOH})_2$) 1.8 g を炭酸第二銅 ($\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$) 0.632 g 及び炭酸亜鉛 ($3\text{Zn}(\text{OH})_2 \cdot 2\text{ZnCO}_3$) 0.626 g 及び水 100 ml と合せて分散液をつくった。この液を加熱して均一溶液とした。マロン酸、炭酸第二銅及び炭酸亜鉛（モル比 3 : 1 : 1）の水溶液を室温に保つと深青色結晶が沈澱した。これを水溶液から分離した。同一分子の酸基を銅と亜鉛カチオンで置換することで 2 金属錯体が形成した。深青色結晶は約 210℃ の融点をもっていた。 10

A STM-D-1971-95 方法

6010 (IPC) で分析し銅 16.5%、亜鉛 12.4% を同定した。

【実施例 3】

【0048】

マロン酸 ($\text{CH}_2(\text{COOH})_2$) 1.8 g を炭酸第二銅 ($\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$) 0.632 g 及び炭酸亜鉛 ($3\text{Zn}(\text{OH})_2 \cdot 2\text{ZnCO}_3$) 0.626 g 及び沸騰水 100 ml と合せた。マロン酸、炭酸第一銅及び炭酸亜鉛（モル比 3 : 1 : 1）の水溶液を室温で 1 週間保つと深青色結晶が沈澱した。これを水溶液から分離した。 20

【実施例 4】

【0049】

マロン酸 3 モルを炭酸第二銅として銅 1 モル及び炭酸亜鉛としての亜鉛 1 モルと、加熱水（約 95～100℃）100 ml を入れた攪拌タンク中で十分に混合した。短い反応時間の後に、マロン酸銅－亜鉛が高収率で沈澱した。濾過して錯体を粉末として分離した。融点約 210℃ の深青色結晶を得た。 30

【実施例 5】

【0050】

次の組成をもつマロン酸銅－亜鉛組成物をつくった。

マロン酸銅亜鉛（活性成分）	0.1 wt %
グリセリン	3.0 wt %
ポリプロピレングリコール	25.0 wt %
蒸留水	71.9 wt %

【実施例 6】

【0051】

72 歳の老女性は顔にしわをもっていた。実施例 5 の組成物を 1 日 2 回この女性の顔に塗布した。しわが顕著に減っていくことを確認した。 40

【実施例 7】

【0052】

グルタミン酸 3 モルを炭酸第二銅として銅 1 モル及び炭酸亜鉛としての亜鉛 1 モルと、加熱水（約 95～100℃）100 ml を入れた攪拌タンク中で十分に混合した。短い反応時間の後、溶液からグルタミン酸銅－亜鉛が高収率で沈澱した。濾過してこの錯体を粉末として回収した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 55/08	(2006.01)	C 0 7 C 55/08	
C 0 7 C 229/76	(2006.01)	C 0 7 C 229/76	
C 0 7 C 51/41	(2006.01)	C 0 7 C 51/41	
C 0 7 C 227/18	(2006.01)	C 0 7 C 227/18	
C 0 7 F 1/08	(2006.01)	C 0 7 F 1/08	B
C 0 7 F 3/06	(2006.01)	C 0 7 F 3/06	
C 0 7 F 19/00	(2006.01)	C 0 7 F 19/00	

F ターム (参考) 4C083 AC122 AC931 AC932 AD042 CC01 CC02 DD23 DD27 EE12
 4H006 AA01 AA02 AB12 AC47 BE11 BE13 BS10 BU32 NB17
 4H048 AA01 AA02 AB12 AC47 BE11 BE12 VA56 VA66 VB10
 4H050 AA01 AA02 AB12 BE11 BE12