

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5779170号  
(P5779170)

(45) 発行日 平成27年9月16日 (2015. 9. 16)

(24) 登録日 平成27年7月17日 (2015. 7. 17)

(51) Int. Cl.

F I

<b>A 6 1 K</b>	<b>8/365</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>8/365</b>
<b>A 6 1 K</b>	<b>8/42</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 K</b>	<b>8/42</b>
<b>A 6 1 Q</b>	<b>19/00</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 Q</b>	<b>19/00</b>
<b>A 6 1 Q</b>	<b>19/08</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 Q</b>	<b>19/08</b>
<b>A 6 1 Q</b>	<b>5/00</b>	<b>(2006. 01)</b>	<b>A 6 1 Q</b>	<b>5/00</b>

請求項の数 5 (全 30 頁)

(21) 出願番号	特願2012-501169 (P2012-501169)
(86) (22) 出願日	平成22年3月16日 (2010. 3. 16)
(65) 公表番号	特表2012-521376 (P2012-521376A)
(43) 公表日	平成24年9月13日 (2012. 9. 13)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2010/001644
(87) 国際公開番号	W02010/108619
(87) 国際公開日	平成22年9月30日 (2010. 9. 30)
審査請求日	平成25年3月15日 (2013. 3. 15)
(31) 優先権主張番号	09004221.9
(32) 優先日	平成21年3月25日 (2009. 3. 25)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	505066718
	コグニス・アイピー・マネージメント・ゲ ゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル ・ハフツング C o g n i s I P M a n a g e m e n t t G m b H ドイツ連邦共和国, 40589デュッセル ドルフ, ヘンケルストラーセ, 67
(74) 代理人	100081422 弁理士 田中 光雄
(74) 代理人	100101454 弁理士 山田 卓二
(74) 代理人	100104592 弁理士 森住 憲一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 クエン酸カルシウムおよびN-アシル化アミノアルコール誘導体を含んでなる乾燥皮膚および皮膚老化の兆候を防ぐための化粧品組成物

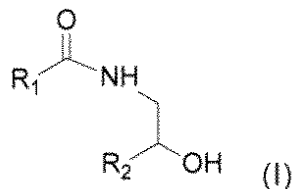
## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(a) クエン酸カルシウムおよび

(b) 式 (I)

## 【化 1】



〔式中、 $R_1$  は、11 ~ 17 個の炭素原子を有する、直鎖または分枝の、飽和または不飽和のアルキル基であり、 $R_2$  は、-H、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OH および -CH<sub>2</sub>OH からなる群から選択される、ここで、 $R_1$  が -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub> である場合に、 $R_2$  が -H ではない〕

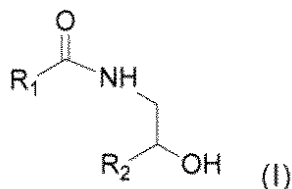
で示される少なくとも 1 種の物質を含んでなる化粧品組成物。

## 【請求項 2】

(a) クエン酸カルシウムおよび

(b) 式 (I)

## 【化 2】



〔式中、 $\text{R}_1$  は、11～17個の炭素原子を有する、直鎖または分枝の、飽和または不飽和のアルキル基であり、 $\text{R}_2$  は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{OH}$ および $-\text{CH}_2\text{OH}$ からなる群から選択される、ここで、 $\text{R}_1$  が $-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}_3$ である場合に、 $\text{R}_2$  が $-\text{H}$ ではない〕

で示される少なくとも1種の物質の、化粧品組成物における使用または化粧品組成物の製造のための使用。

## 【請求項 3】

乾燥皮膚を防止するための、ならびに／あるいは、保湿性の維持を促進および／または改善するための、ならびに／あるいは、皮膚老化の兆候を抑制するための、ならびに／あるいは、皮膚のバリア機能を維持および／または回復するための、ならびに／あるいは、損傷若しくはストレスを受けた皮膚のバリア機能の修復を改善するための、ならびに／あるいは、健康な皮膚を保つおよび／または促進するための、ならびに／あるいは、成熟角化膜の形成を改善するための、ならびに／あるいは、表皮分化を促進するための、ならびに／あるいは、表皮脂質量を維持するおよび／または増加させるための、ならびに／あるいは、皮膚中のセラミド量を維持するおよび／または増加させるための、請求項 2 に記載の使用。

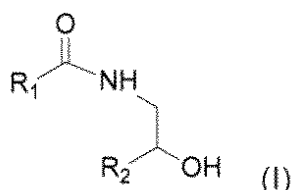
## 【請求項 4】

請求項 1 に記載の組成物を皮膚、毛髪および／または粘膜に局所的に適用し、皮膚、毛髪および／または粘膜を化粧的に処置する方法。

## 【請求項 5】

式 (I)

## 【化 3】



〔式中、 $\text{R}_1$  は、11～17個の炭素原子を有する、直鎖または分枝の、飽和または不飽和のアルキル基であり、 $\text{R}_2$  は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{OH}$ および $-\text{CH}_2\text{OH}$ からなる群から選択される、ここで、 $\text{R}_1$  が $-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}_3$ である場合に、 $\text{R}_2$  が $-\text{H}$ ではない〕

で示される物質の、表皮分化におけるカルシウム塩の作用を増強するための、カルシウム塩を含む化粧品組成物における使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、乾燥皮膚および／または敏感皮膚および／または老化皮膚に対して有用な化粧品組成物に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

皮膚は人体の最大器官であり、皮膚の状態は人の健康に大きく寄与する。人の皮膚は、紫外線や大気汚染などの多数の刺激にさらされている。さらに極度の日光浴や空調は、い

10

20

30

40

50

わゆる乾燥皮膚疾患の割合を増加させる。また、最近の化粧品では、人の皮膚の通常の老化現象を遅延させ、それにより若々しく／健康的な外観をもたらす傾向がある。

【 0 0 0 3 】

本発明の目的は、人の皮膚で使用し得る化粧品組成物を提供することであり、好ましくは乾燥皮膚を防止し、および／または、保湿性を維持し、および／または保湿性を改善し、および／または皮膚老化の兆候を抑えることである。この化粧品組成物は、極めて効果的であるべきであり、様々な化粧品調製物（例えばW／Oエマルション、O／Wエマルションなど）に容易に適用し得るべきであり、好ましくは皮膚に対してほとんど、あるいは、全く刺激性を示すべきでない。驚くべきことに、本発明の化粧品組成物がこれらの要求を満たすことがわかった。

10

【 0 0 0 4 】

WO 2 0 0 4 / 0 1 7 9 0 1 は、 $\alpha$ -ヒドロキシ酸と併用し得る  $\text{Ca}^{2+}$  塩（好ましくはグリセロリン酸カルシウム）を含有する皮膚処置用の化粧品組成物を記載する。US 5, 296, 476 は、サリチル酸とともに微粉化クエン酸カルシウムを含有するニキビ治療用の化粧品組成物を記載する。EP 0 5 8 8 4 9 8 は、紫外線放射から保護するための局所組成物におけるクエン酸カルシウムについて記載する。WO 2 0 0 5 / 0 1 8 5 9 6 は、アルミニウム - ジルコニウムクロロハイドレート制汗性塩を水溶性カルシウム塩とともに含有する制汗性組成物を記載する。WO 2 0 0 5 / 0 5 5 9 2 7 は、ニキビ、いぼ、酒さ、歯周炎の治療のための、および癬痕形成の予防のためのカルシウム塩の使用を記載する。WO 2 0 0 6 / 0 0 0 9 9 2 は、少なくとも1種の微生物を、少なくとも1種の2価の無機カチオン（例えばクエン酸カルシウム）とともに含有する口腔用または局所適用の組成物を記載する。JP 2 7 9 1 1 7 9 は、酸の2～3価の金属塩（例えば乳酸カルシウム）および2～3価の金属水酸化物から選択される少なくとも1種（1.0～30.0重量%）、アルギン酸の水溶性塩（3.0～30重量%）、油成分（3～20重量%）および粉体（5.0～95重量%）を含有する、良好な保湿性を有する化粧品組成物を記載する。クエン酸カルシウムを含有する化粧品組成物はUS 2, 719, 811に記載されている。乾燥皮膚の病因学は複雑であり、様々な他の要因の中でも、セラミドなどの皮膚脂質が関与することが報告されている（Castiel-Higouneac, M. Chopart, C. Ferraris. Hui les, corps gras et produits cosmetiques, 2004, 11, 401-6）。皮膚脂質の局所適用が治療薬として提案されている（K. R. Feingold. Journal of Lipid Research, 2007, 48, 2531-46）。老化した皮膚が、薬物透過性の変化、刺激性接触皮膚炎に対する感受性の増加および深刻な乾燥症により特徴付けられることが報告されている（Ghadially等、1995 J. Clin. Invest., 1995, 95, 2281-90）。皮膚への内在性脂質の供給並びに局所的に適用する酸化防止剤が、老化した皮膚の治療に提案されている（J Thiele, C. O. Barland, R. Ghadially, P. M. Elias. Permeability and Antioxidant barriers in Aged Epidermis, Skin Agingの第7章、B. GilchrestおよびJ. Krutmann、出版 Springer、2006）。

20

30

【 0 0 0 5 】

アトピー性皮膚炎を患っている患者の細菌叢におけるセラミダーゼの増加が報告されている（Y Ohnishi等、Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology, 1999, 6, 101-4）。US 5, 851, 782 は、セラミダーゼ阻害剤としてのD - エリスロ - 2 - (N - ミリストイルアミノ) - 1 - フェニル - 1 - プロパノール（D - e - M A P P）およびその過剰増殖性疾患／障害治療のための使用を記載する。WO 0 2 / 0 9 6 8 7 は、乾癬治療のためのN - オレイルエタノールアミンの使用を開示する。

40

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 6 】

【 特許文献 1 】 国際特許出願第 2 0 0 4 / 0 1 7 9 0 1 号パンフレット

【 特許文献 2 】 米国特許第 5, 296, 476 号明細書

【 特許文献 3 】 欧州特許出願第 0 5 8 8 4 9 8 号明細書

50

【特許文献 4】国際特許出願第 2 0 0 5 / 0 1 8 5 9 6 号パンフレット

【特許文献 5】国際特許出願第 2 0 0 5 / 0 5 5 9 2 7 号パンフレット

【特許文献 6】国際特許出願第 2 0 0 6 / 0 0 0 9 9 2 号パンフレット

【特許文献 7】特許第 2 7 9 1 1 7 9 号公報

【特許文献 8】米国特許第 2 , 7 1 9 , 8 1 1 号明細書

【特許文献 9】米国特許第 5 , 8 5 1 , 7 8 2 号明細書

【特許文献 1 0】国際特許出願第 0 2 / 0 9 6 8 7 号パンフレット

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 7 】

10

本発明は、

( a ) 少なくとも 1 種のカルシウム塩

( b ) 少なくとも 1 種のセラミダーゼ阻害剤

を含んでなる組成物に関する。

驚くべきことに、本発明の組成物が化粧品組成物として、および / または化粧品組成物の製造に適していることがわかった。

【 0 0 0 8 】

したがって、本発明の別の態様は、

( a ) 少なくとも 1 種のカルシウム塩

( b ) 少なくとも 1 種のセラミダーゼ阻害剤

20

を含んでなる組成物の、化粧品における使用および / または化粧品組成物の製造のための使用に関する。

【発明を実施するための形態】

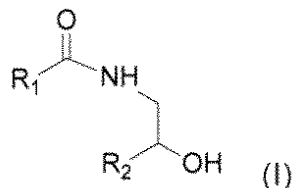
【 0 0 0 9 】

本発明の好ましい態様は、

1 . クエン酸カルシウムおよび

2 . 式 ( I )

【化 1 】



30

〔式中、 $\text{R}_1$  は、11 ~ 17 個の炭素原子を有する、直鎖または分枝の、飽和または不飽和のアルキル基であり、 $\text{R}_2$  は、- H、-  $\text{CH}_3$ 、-  $\text{C}_2\text{H}_5$ 、- OH および -  $\text{CH}_2\text{OH}$  からなる群から選択される〕

で示される少なくとも 1 種の物質

の化粧品組成物の製造のための使用に関する。

【 0 0 1 0 】

40

好ましい態様において、式 ( I ) 中の  $\text{R}_1$  が -  $(\text{CH}_2)_7 - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3$  である場合、 $\text{R}_2$  は - H ではない。

【 0 0 1 1 】

これらは、

- 乾燥皮膚を防止するための、ならびに / あるいは
- 保湿性の維持を促進および / または改善するための、ならびに / あるいは、
- 皮膚老化の兆候を抑制するための、
- 皮膚のバリア機能を維持および / または回復するための、ならびに / あるいは、
- 損傷若しくはストレスを受けた皮膚のバリア機能の修復を改善するための、
- 健康な皮膚を保つおよび / または促進するための、

50

- 成熟角化膜の形成を改善するための、
  - 表皮分化を促進するための、
  - 表皮脂質量を維持するおよび / または増加させるための、
  - 皮膚中のセラミド量を維持するおよび / または増加させるための、
- 化粧品組成物に特に適している。

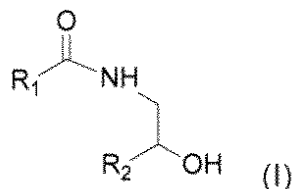
## 【 0 0 1 2 】

本発明の 1 つの態様は、( a ) 少なくとも 1 種のカルシウム塩および ( b ) 少なくとも 1 種のセラミダーゼ阻害剤を含んでなる組成物を皮膚、毛髪および / または粘膜に局所的に適用する、皮膚、毛髪および / または粘膜を化粧的に処置する方法に関する。

## 【 0 0 1 3 】

本発明の 1 つの態様は、  
( a ) クエン酸カルシウム塩および  
( b ) 式 ( I )

## 【 化 2 】



[ 式中、 $\text{R}_1$  は、11 ~ 17 個の炭素原子を有する、直鎖または分枝の、飽和または不飽和のアルキル基であり、 $\text{R}_2$  は、- H、-  $\text{CH}_3$ 、-  $\text{C}_2\text{H}_5$ 、- OH および -  $\text{CH}_2\text{OH}$  からなる群から選択される ]

で示される少なくとも 1 種の物質を含んでなる組成物を皮膚、毛髪および / または粘膜に局所的に適用する、皮膚、毛髪および / または粘膜を化粧的に処置する方法に関する。

## 【 0 0 1 4 】

好ましい態様において、式 ( I ) 中の  $\text{R}_1$  が -  $(\text{CH}_2)_7 - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3$  である場合、 $\text{R}_2$  は - H ではない。

## 【 0 0 1 5 】

したがって、本発明の別の態様は、  
( a ) 少なくとも 1 種のカルシウム塩  
( b ) 少なくとも 1 種のセラミダーゼ阻害剤  
( c ) 場合により化粧品に適用可能な担体  
を含んでなる組成物を皮膚、毛髪および / または粘膜に局所的に適用し、

- 乾燥皮膚を防止する、ならびに / あるいは
  - 保湿性の維持を促進および / または改善する、ならびに / あるいは、
  - 皮膚老化の兆候を抑制する、
  - 皮膚のバリア機能を維持および / または回復する、ならびに / あるいは、
  - 損傷若しくはストレスを受けた皮膚のバリア機能の修復を改善する、
  - 健康な皮膚を保つおよび / または促進する、
  - 成熟角化膜の形成を改善する、
  - 表皮分化を促進する、
  - 表皮脂質量を維持するおよび / または増加させる、
  - 皮膚中のセラミド量を維持するおよび / または増加させる、
- 方法に関する。

## 【 0 0 1 6 】

したがって、本発明の別の態様は、  
( a ) クエン酸カルシウムおよび  
( b ) 式 ( I )

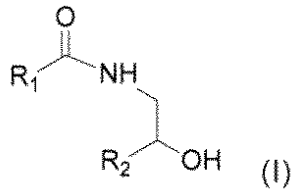
10

20

30

40

## 【化 3】



〔式中、 $\text{R}_1$  は、11～17個の炭素原子を有する、直鎖または分枝の、飽和または不飽和のアルキル基であり、 $\text{R}_2$  は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{OH}$ および $-\text{CH}_2\text{OH}$ からなる群から選択される〕

で示される少なくとも1種の物質

(c) 場合により化粧品に適用可能な担体

を含んでなる組成物を皮膚、毛髪および/または粘膜に局所的に適用し、

- 乾燥皮膚を防止する、ならびに/あるいは
- 保湿性の維持を促進および/または改善する、ならびに/あるいは、
- 皮膚老化の兆候を抑制する、
- 皮膚のバリア機能を維持および/または回復する、ならびに/あるいは、
- 損傷若しくはストレスを受けた皮膚のバリア機能の修復を改善する、
- 健康な皮膚を保つおよび/または促進する、
- 成熟角化膜の形成を改善する、
- 表皮分化を促進する、
- 表皮脂質量を維持するおよび/または増加させる、
- 皮膚中のセラミド量を維持するおよび/または増加させる、

方法に関する。

## 【0017】

好ましい態様において、式(I)中の $\text{R}_1$ が $-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}_3$ である場合、 $\text{R}_2$ は $-\text{H}$ ではない。

## 【0018】

〔カルシウム塩〕

化粧品組成物に存在するカルシウム塩は、化粧品に適用可能な全てのカルシウム塩である。好ましくは、塩化カルシウム、臭化カルシウム、硝酸カルシウム、クエン酸カルシウム、ギ酸カルシウム、酢酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、アスコルビン酸カルシウム、乳酸カルシウム、グリシン酸カルシウム、アスパラギン酸カルシウム、炭酸カルシウム、リン酸二水素カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、カルシウムPCA、リン酸カルシウム、サリチル酸カルシウム、ソルビン酸カルシウム、硫酸カルシウム、酒石酸カルシウム、リン酸二カルシウム、リン酸三カルシウム、カルシウムヒドロキシアパタイト、ベヘン酸カルシウム、ラウリン酸カルシウム、ミリスチン酸カルシウム、プロピオン酸カルシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアロイル乳酸カルシウム、ウンデシレン酸カルシウム、およびそれらの混合物からなる群から選択される。

## 【0019】

本発明の好ましい態様において、カルシウム塩はクエン酸カルシウムである。用語「クエン酸カルシウム」は、主に四水和物として存在するジクエン酸トリカルシウム $[\text{O}_2\text{CCH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CO}_2)\text{CH}_2\text{CO}_2]_2\text{Ca}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 、分子量570,49)を包含して用いられる。この物質は、例えば市販品のSigma Aldrich (CAS No.5785-44-4)である。

## 【0020】

化粧品組成物中にカルシウム塩は、最終的な化粧品組成物に対して、好ましくは0.0001～10重量%の濃度で、好ましくは0.001～5重量%の濃度で、より好ましくは0.002～2重量%の濃度で存在する。

## 【0021】

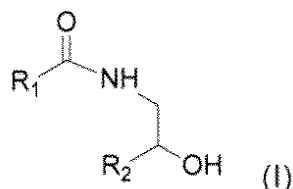
## 〔セラミダーゼ阻害剤〕

本発明のセラミダーゼ阻害剤 (b) は、セラミダーゼの酵素活性を阻害する物質であるが、その活性を阻害するためにセラミダーゼに直接作用する必要はない。本発明のセラミダーゼ阻害作用は、セラミダーゼが本来有する活性と比較してセラミダーゼの活性を低下させる作用をいい、この作用は、例えば欧州特許第 1 7 0 7 2 1 1 (段落 [ 0 0 9 4 ]) に記載される方法に従って確認することができる。セラミダーゼが本来有する活性と比較して酵素活性が低下する限り、セラミダーゼの酵素活性における阻害作用は特に制限されず、例えば 5 %、好ましくは 1 0 %、より好ましくは 2 0 %、さらに好ましくは 4 0 %、6 0 %、8 0 % および 9 0 % 活性が阻害されることが好ましい。

## 【 0 0 2 2 】

適当なセラミダーゼ阻害剤 (b) は、式 (I)

## 【化 4】



〔式中、 $\text{R}_1$  は、5 ~ 21 個の炭素原子を有する、直鎖または分枝の、飽和または不飽和のアルキル基であり、 $\text{R}_2$  は、- H ; - OH ; -  $\text{CH}_2\text{OH}$  ; -  $\text{CH}_2 - \text{O} - \text{R}_3$ 〔式中、 $\text{R}_3$  は C 1 ~ C 6 のアルキル基である〕 ; -  $\text{O} - \text{R}_4$ 〔式中、 $\text{R}_4$  は C 1 ~ C 6 のアルキル基である〕および  $\text{R}_5$ 〔式中、 $\text{R}_5$  は C 1 ~ C 6 のアルキル基である〕からなる群から選択される〕

で示される物質である。

## 【 0 0 2 3 】

式 (I) のセラミダーゼ阻害剤としては、 $\text{R}_1$  が -  $(\text{CH}_2)_7 - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3$  である場合、 $\text{R}_2$  は - H ではない物質が好ましい。

## 【 0 0 2 4 】

$\text{R}_1$  は 5 ~ 21 個の炭素原子を有する、直鎖または分枝の、飽和または不飽和のアルキル基であり、好ましい  $\text{R}_1$  は直鎖のアルキル基であり、好ましい  $\text{R}_1$  は飽和アルキル基である。

## 【 0 0 2 5 】

$\text{R}_1$  は、好ましくは 7 ~ 17 個の炭素原子を有する、好ましくは 11 ~ 17 個の炭素原子を有する飽和または不飽和のアルキル基である。5 ~ 21 個の炭素原子を有する飽和または不飽和の、直鎖または分枝のアルキル基の好適な例は、n - ペンチル基、1 - メチルブチル基、2 - メチルブチル基、3 - メチルブチル基、1 - エチルプロピル基、1, 1 - ジメチルプロピル基、1, 2 - ジメチルプロピル基、2, 2 - ジメチルプロピル基、1 - ペンテニル基、2 - ペンテニル基、3 - ペンテニル基、4 - ペンテニル基、ヘキシル基、1 - メチルペンチル基、2 - メチルペンチル基、3 - メチルペンチル基、4 - メチルペンチル基、1 - エチルブチル基、2 - エチルブチル基、3 - エチルブチル基、1 - ヘキセニル基、2 - ヘキセニル基、3 - ヘキセニル基、4 - ヘキセニル基、5 - ヘキセニル基、ヘプチル基、1 - メチルヘキシル基、2 - メチルヘキシル基、3 - メチルヘキシル基、4 - メチルヘキシル基、5 - メチルヘキシル基、1 - ヘプテニル基、2 - ヘプテニル基、3 - ヘプテニル基、4 - ヘプテニル基、5 - ヘプテニル基、6 - ヘプテニル基、n - オクチル基、2 - エチルヘキシル基、1, 1, 3, 3 - テトラメチルブチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基、オクタデシル基、およびノナデシル基、-  $(\text{CH}_2)_7 - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3$ 、10 - デセニル基、-  $(\text{CH}_2)_7 - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$ 、および -  $(\text{CH}_2)_7 - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_4 - \text{CH}_3$  である。

## 【 0 0 2 6 】

本発明の好ましい態様においては、式中の  $R_1$  が C 1 1 と C 1 3 の基の混合、好ましくは C 1 1、C 1 3 および C 1 5 の基の混合、より好ましくは C 1 1、C 1 3、C 1 5 および C 1 7 の基の混合である式 ( I ) で示されるセラミダーゼ阻害剤の混合物を使用する。

## 【 0 0 2 7 】

$R_2$  は、 $-H$ ； $-OH$ ； $-CH_2OH$ ； $-CH_2-O-R_3$ 〔式中、 $R_3$  は C 1 ~ C 6 のアルキル基である〕； $-O-R_4$ 〔式中、 $R_4$  は C 1 ~ C 6 のアルキル基である〕および  $R_5$ 〔式中、 $R_5$  は C 1 ~ C 6 のアルキル基である〕からなる群から選択される。

## 【 0 0 2 8 】

$R_3$ 、 $R_4$  および  $R_5$  は、互いに独立して、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖または分枝の、飽和または不飽和アルキル基であってよい。その例は、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基 (= 1 - メチルエチル基)、プロペニル基、イソブチル基 (2 - メチルプロピル基、*sec* - ブチル基 (= 1 - メチルプロピル基)、*tert* - ブチル基 (1, 1 - ジメチルエチル基)、2 - プテニル基、3 - プテニル基、1 - プテニル基、*n* - ペンチル基、1 - メチルブチル基、2 - メチルブチル基、3 - メチルブチル基、1 - エチルプロピル基、1, 1 - ジメチルプロピル基、1, 2 - ジメチルプロピル基、2, 2 - ジメチルプロピル基、1 - ペンテニル基、2 - ペンテニル基、3 - ペンテニル基、4 - ペンテニル基、ヘキシル基、1 - メチルペンチル基、2 - メチルペンチル基、3 - メチルペンチル基、4 - メチルペンチル基、1 - エチルブチル基、2 - エチルブチル基、3 - エチルブチル基、1 - ヘキセニル基、2 - ヘキセニル基、3 - ヘキセニル基、4 - ヘキセニル基および 5 - ヘキセニル基である。

## 【 0 0 2 9 】

好ましい態様において、 $R_2$  は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$  および  $R_5$ 〔式中、 $R_5$  は C 1 ~ C 6 のアルキル基であり、好ましい  $R_5$  は C 1 ~ C 3 のアルキル基である〕からなる群から選択される。

## 【 0 0 3 0 】

好ましい態様において、 $R_2$  は、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-OH$  および  $-CH_2OH$  からなる群から選択される。さらに好ましい態様において、 $R_2$  は、 $-H$  および  $-CH_3$  からなる群から選択される。

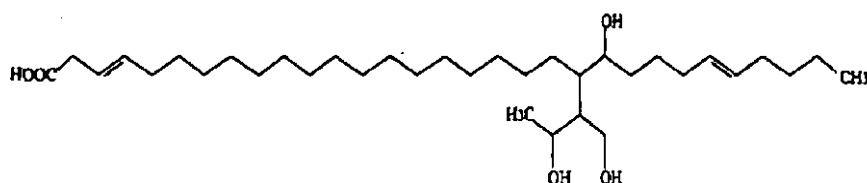
## 【 0 0 3 1 】

さらに適当なセラミダーゼ阻害剤 (b) は、D - エリスロ - 2 - (N - ミリストイルアミノ) - 1 - フェニル - 1 - プロパノール (D - e - M A P P)、(1 S, 2 R) - (+) - フェニルプロパノールアミン、(1 R, 2 R) - 2 - N - ミリストイルアミノ - 1 - (4 - ニトロフェニル) - 1, 3 - プロパンジオール (D - N M A P P D)、N - アシルアルギニンアルキルエステルおよび / または N - アシルリシンアルキルエステルおよびそれらの塩ならびに 2, 2 - ヒドロキシ - 2, 1 - [2 - ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル) プロピル] - 3, 2, 6 - ヘントリアコンタジエン酸からなる群から選択される。

## 【 0 0 3 2 】

2, 2 - ヒドロキシ - 2, 1 - [2 - ヒドロキシ - 1 - (ヒドロキシメチル) プロピル] - 3, 2, 6 - ヘントリアコンタジエン酸は、式 (1)：

## 【 化 5 】



(1)

で示される、セラミダーゼ阻害剤として使用し得る物質である。

## 【 0 0 3 3 】

N - アシルアルギニンアルキルエステルおよび / または N - アシルリシンアルキルエス

10

20

30

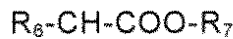
40

50



テルは、下記式：

【化 6】



で示される物質である。

【0034】

$R_6$  は  $-(CH_2)_3-NH-C(=NH)-NH_2$  (= アルギニン) であり、あるいは  $R_6$  は  $-(CH_2)_4-NH_2$  (= リシン) である。

10

【0035】

$R_7$  は、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖または分枝の、飽和または不飽和アルキル基である。そのようなアルキル基の例としては、 $R_3$ 、 $R_4$  または  $R_5$  として先に例示したアルキル基が挙げられる。好ましい態様において、 $R_7$  はメチルまたはエチルである。

【0036】

$R_8$  は、7 ~ 21 個の炭素原子を有する直鎖または分枝の、飽和または不飽和アルキル基であり、好ましい  $R_8$  は直鎖のアルキル基であり、好ましい  $R_8$  は飽和のアルキル基である。そのようなアルキル基の例としては  $R_1$  として先に例示したアルキル基が挙げられる。

【0037】

20

そのような N - アシルアルギニンアルキルエステルおよび / または N - アシルリシンアルキルエステルとしては、N - ヤシ油脂肪酸アシルアルギニンエチルエステル、N - ヤシ油脂肪酸アシルアルギニンプロピルエステル、N - ヤシ油脂肪酸アシルアルギニンブチルエステル、N - ミリストイルアルギニンエチルエステル、N - ミリストイルアルギニンプロピルエステル、N - ミリストイルアルギニンブチルエステル、N - ヤシ油脂肪酸アシルリシンエチルエステル、N - ヤシ油脂肪酸アシルリシンプロピルエステル、N - ヤシ油脂肪酸アシルリシンブチルエステルが挙げられる。

【0038】

さらに、適当なセラミダーゼ阻害剤 (b) は、N - アシルアルギニンアルキルエステルおよび / または N - アシルリシンアルキルエステルの塩であり、例えば、グリコール酸塩、ピロリドンカルボン酸塩などである。そのような塩の例としては、N - ヤシ油脂肪酸アシルアルギニンエチルエステルのピロリドンカルボン酸塩 [ N - ヤシ油脂肪酸アシル L - アルギニン酸エチル - DL - ピロリドンカルボン酸塩 = N - ココイル - アルギニン酸エチル - DL - ピロリドンカルボン酸塩 (商品名: CAE; INC I 名: PCA エチルココイルアルギネート) (味の素株式会社より入手可能) ] がある。

30

【0039】

別の好適なセラミダーゼ阻害剤 (b) は、イチョウ科に属する植物、ウリ科に属する植物、ミカン科に属する植物、コンブ科に属する植物、フトモモ科に属する植物およびキク科に属する植物からなる群から選択される少なくとも 1 種の抽出物からなる群から選択される。

40

【0040】

本発明の好ましい態様において、例えば、イチョウ科に属する植物はイチョウ (*Ginkgo biloba*, Ginkgoaceae) であり; ウリ科に属する植物は、白瓜 (*Cucumis melo* L. var. *conomon* Makino)、キュウリ (*Cucumis sativus* L.)、冬瓜 (*Benincasa cerifera* Savi) および苦瓜 (*Momordica charantia* L.) からなる群から選択される少なくとも 1 種であり; ミカン科に属する植物は、オレンジ (*Citrus sinensis*, *Citrus aurantium* または *Citrus reticulata*)、グレープフルーツ (*Citrus Paradisi*) およびライム (*Citrus aurantifolia*) からなる群から選択される少なくとも 1 種であり; コンブ科に属する植物は、ガゴメ昆布 (*Kjellmaniella crassifolia* Miyabe)、ケルブ (*Laminaria japonica* Areschoug) およびワカメ (*Undaria pinnatifida*) からなる群から選択される少なくとも 1 種であ

50

り；フトモモ科に属する植物はユーカリであり；キク科に属する植物はオオヨモギ (*Artemisia vulgaris* L. var *indica* Maxim.) であることが好ましい。

【0041】

本発明の組成物は、1種以上のカルシウム塩 (a) および1種以上のセラミダーゼ阻害剤 (b) を含有し得る。

【0042】

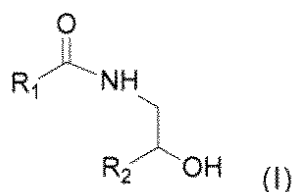
セラミダーゼ阻害剤 (b) は化粧品組成物中に、最終的な化粧品組成物に対して、好ましくは0.0001～10重量%の濃度で、好ましくは0.001～5重量%の濃度で、より好ましくは0.002～2重量%の濃度で存在する。カルシウム塩 (a) とセラミダーゼ阻害剤 (b) の重量比は、好ましくは50：1～1：50であり、より好ましくは10：1～1：10である。

10

【0043】

驚くべきことに、式 (I) で示される物質を、セラミダーゼ阻害剤として有利に使用し得ることがわかった。したがって、本発明の別の態様は、式 (I)

【化7】



20

〔式中、 $\text{R}_1$  は、5～21個の炭素原子を有する、直鎖または分枝の、飽和または不飽和のアルキル基であり、 $\text{R}_2$  は、 $-\text{H}$ ； $-\text{OH}$ ； $-\text{CH}_2\text{OH}$ ； $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}_3$ 〔式中、 $\text{R}_3$  はC1～C6のアルキル基である〕； $-\text{O}-\text{R}_4$ 〔式中、 $\text{R}_4$  はC1～C6のアルキル基である〕および $\text{R}_5$ 〔式中、 $\text{R}_5$  はC1～C6のアルキル基である〕からなる群から選択され、ただし、 $\text{R}_1$  が $-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}_3$ である場合、 $\text{R}_2$  は $-\text{H}$ ではない〕

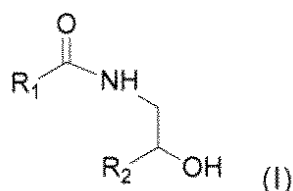
で示される物質の、(好ましくは化粧品組成物における)セラミダーゼ阻害剤としての使用に関する。

【0044】

30

本発明の好ましい態様は、式 (I)

【化8】



〔式中、 $\text{R}_1$  は、11～17個の炭素原子を有する、直鎖または分枝の、飽和または不飽和のアルキル基であり、 $\text{R}_2$  は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{OH}$ および $-\text{CH}_2\text{OH}$ からなる群から選択され、ただし、 $\text{R}_1$  が $-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}_3$ である場合、 $\text{R}_2$  は $-\text{H}$ ではない〕

40

で示される物質の、(好ましくは化粧品組成物における)セラミダーゼ阻害剤としての使用に関する。

【0045】

さらに、セラミダーゼ阻害剤が、ケラチノサイトの分化においてカルシウム塩の作用を増強させ得ることがわかった。したがって、本発明の別の態様は、ケラチノサイトの分化においてカルシウム塩、好ましくはクエン酸カルシウムの作用を促進するためのセラミダーゼ阻害剤の使用に関する。用語「促進する」は、カルシウム塩単独により引き起こされる表皮分化と比較した、セラミダーゼ阻害剤とカルシウム塩の組み合わせによる表皮分化

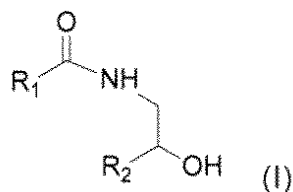
50

の促進を説明するために用いられる。

【 0 0 4 6 】

本発明の別の態様は、式 ( I )

【 化 9 】



10

〔式中、 $\text{R}_1$  は、11～17個の炭素原子を有する、直鎖または分枝の、飽和または不飽和のアルキル基であり、 $\text{R}_2$  は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{OH}$ および $-\text{CH}_2\text{OH}$ からなる群から選択される〕

で示される物質の、表皮分化におけるカルシウム塩の作用を増強させるための使用に関する。

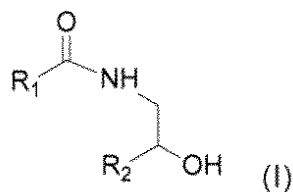
【 0 0 4 7 】

本発明の別の態様は、

( a ) 少なくとも1種のカルシウム塩

( b ) 式 ( I )

【 化 1 0 】



20

〔式中、 $\text{R}_1$  は、5～21個の炭素原子を有する、直鎖または分枝の、飽和または不飽和のアルキル基であり、 $\text{R}_2$  は、 $-\text{H}$ ； $-\text{OH}$ ； $-\text{CH}_2\text{OH}$ ； $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}_3$ 〔式中、 $\text{R}_3$  はC1～C6のアルキル基である〕； $-\text{O}-\text{R}_4$ 〔式中、 $\text{R}_4$  はC1～C6のアルキル基である〕および $\text{R}_5$ 〔式中、 $\text{R}_5$  はC1～C6のアルキル基である〕からなる群から選択される〕

30

で示される物質、

および/またはD-エリスロ-2-(N-ミリストイルアミノ)-1-フェニル-1-プロパノール(D-e-MAPP)、(1S, 2R)-(+) -フェニルプロパノールアミン、(1R, 2R)-2-N-ミリストイルアミノ-1-(4-ニトロフェニル)-1, 3-プロパンジオール(D-NMAPPD)および2,2-ヒドロキシ-2,1-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-3, 2,6-ヘントリアコンタジエン酸からなる群から選択される物質、

および/またはイチョウ科に属する植物、ウリ科に属する植物、ミカン科に属する植物、コンブ科に属する植物、フトモモ科に属する植物およびキク科に属する植物からなる群から選択される少なくとも1種の抽出物からなる群から選択される物質、

40

および/またはN-アシルアルギニンアルキルエステルおよび/またはN-アシルリシンアルキルエステルおよびそれらの塩、好ましくはN-ヤシ油脂肪酸アシル-L-アルギニン酸エチルエステル-DL-ピロリドンカルボン酸塩からなる群から選択される物質、からなる群から選択される少なくとも1種の物質

を含んでなる化粧品組成物に関する。

【 0 0 4 8 】

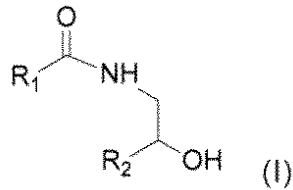
本発明の好ましい態様は、

( a ) クエン酸カルシウムおよび

( b ) 式 ( I )

50

## 【化 1 1】



〔式中、 $\text{R}_1$  は、11～17個の炭素原子を有する、直鎖または分枝の、飽和または不飽和のアルキル基であり、 $\text{R}_2$  は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{OH}$ および $-\text{CH}_2\text{OH}$ からなる群から選択される〕

で示される少なくとも1種の物質  
を含んでなる化粧品組成物に関する。

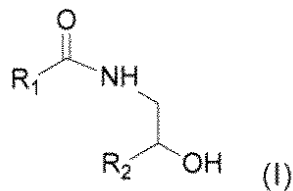
## 【0049】

本発明の好ましい態様は、

(a) クエン酸カルシウムおよび

(b) 式(I)

## 【化 1 2】



〔式中、 $\text{R}_1$  は、11～17個の炭素原子を有する、直鎖または分枝の、飽和または不飽和のアルキル基であり、 $\text{R}_2$  は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{OH}$ および $-\text{CH}_2\text{OH}$ からなる群から選択され、ただし、 $\text{R}_1$  が $-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}_3$ である場合、 $\text{R}_2$  は $-\text{H}$ ではない〕

で示される少なくとも1種の物質  
を含んでなる化粧品組成物に関する。

## 【0050】

〔化粧品組成物〕

化粧品組成物は、人体の様々な外部器官（表皮、毛髪組織、爪、唇および外部生殖器）と、または歯および口腔粘膜と、専らまたは主に、これらの器官を洗浄し、香り付けし、外観を変えおよび／または体臭を改善し、および／またはこれらの器官を保護し、または良好な状態に保つことを目的として接触させる任意の製剤を意味する。

## 【0051】

本発明の化粧品組成物は、例えば、ヘアシャンプー、ヘアローション、フォームバス、シャワーバス、クリーム、ジェル、ローション、アルコール性および水性／アルコール性溶液、エマルジョン、ワックス／脂肪塊、スティック製剤、粉体または軟膏のような形態であってよい。これらの組成物は、さらなる助剤および添加剤として、低刺激性の界面活性剤、油体、乳化剤、真珠光沢性ワックス、粘稠度調整剤、増粘剤、過脂肪剤、安定化剤、ポリマー、シリコン化合物、脂肪、ワックス、レシチン、リン脂質、UV保護因子、生体活性成分、抗酸化剤、消臭剤、制汗剤、フケ防止剤、被膜形成剤、膨潤剤、防虫剤、セルフトanning剤、ヒドロトロップ、可溶化剤、防腐剤、香油、染料などを含有し得る。

## 【0052】

本発明の化粧品組成物は、当業者に既知の手段により(a)および(b)を(単独または一緒に)化粧品組成物に添加することによって調製することができる。

## 【0053】

本発明の1つの態様において、化粧品組成物は少なくとも1種の界面活性剤をさらに含

10

20

30

40

50

んでなる。

#### 【 0 0 5 4 】

存在し得る界面活性物質は、アニオン性、非イオン性、カチオン性および/または両性あるいは双性イオン性界面活性剤である。組成物中のこれらの含有量は、通常約 1 ~ 70 重量%、好ましくは 5 ~ 50 重量%、特に 10 ~ 30 重量%である。アニオン性界面活性剤の典型例は、石鹼、アルキルベンゼンスルホネート、アルカンスルホネート、オレフィンスルホネート、アルキルエーテルスルホネート、グリセロールエーテルスルホネート、  
 - メチルエステルスルホネート、スルホ脂肪酸、アルキルスルフェート、アルキルエーテルスルフェート、グリセロールエーテルスルフェート、脂肪酸エーテルスルフェート、  
 ヒドロキシ混合エーテルスルフェート、モノグリセリド(エーテル)スルフェート、脂肪酸アミド(エーテル)スルフェート、モノ-およびジ-アルキルスルホスクシネート、モノ-およびジ-アルキルスルホスクシナメート、スルホトリグリセリド、アミド石鹼、エーテルカルボン酸およびその塩、脂肪酸イセチオネート、脂肪酸サルコシネート、脂肪酸タウリド、N-アシルアミノ酸(例えば、アシルラクチレート、アシルタートレート、アシルグルタメートおよびアシルアスパルテート)、アルキルオリゴグルコシドスルフェート、蛋白質脂肪酸縮合物(特に、小麦系植物性の生成物)、ならびにアルキル(エーテル)ホスフェートである。アニオン性界面活性剤がポリグリコールエーテル鎖を有する場合、通常と同族体分布を有し得るが、狭い同族体分布を有することが好ましい。非イオン性界面活性剤の典型例は、脂肪アルコールポリグリコールエーテル、アルキルフェノールポリグリコールエーテル、脂肪酸ポリグリコールエステル、脂肪酸アミドポリグリコールエーテル、脂肪アミンポリグリコールエーテル、アルコキシ化トリグリセリド、混合エーテルまたは混合ホルマール、場合により部分的に酸化されたアルキル(アルケニル)オリゴグリコシドまたはグルクロン酸誘導体、脂肪酸-N-アルキルグルカミド、蛋白質加水分解物(特に小麦系植物性の生成物)、ポリオール脂肪酸エステル、糖エステル、ソルビタンエステル、ポリソルベートならびにアミノオキシドである。非イオン性界面活性剤がポリグリコールエーテル鎖を有する場合、通常と同族体分布を有し得るが、狭い同族体分布を有することが好ましい。カチオン性界面活性剤の典型例は、第4級アンモニウム化合物、例えばジメチルジステアリルアンモニウムクロリド、およびエステルクォート、とりわけ第4級化脂肪酸トリアルカノールアミンエステル塩である。両性および双性イオン性界面活性剤の典型例は、アルキルベタイン、アルキルアミドベタイン、アミノプロピオネート、アミノグリシネート、イミダゾリニウムベタインおよびスルホベタインである。上記界面活性剤は、いずれも既知の化合物である。特に適当な穏やかな(即ち特に皮膚に適合性のある)界面活性剤の典型例は、脂肪アルコールポリグリコールエーテルスルフェート、モノグリセリドスルフェート、モノ-および/またはジ-アルキルスルホスクシネート、脂肪酸イセチオネート、脂肪酸サルコシネート、脂肪酸タウリド、脂肪酸グルタメート、  
 - オレフィンスルホネート、エーテルカルボン酸、アルキルオリゴグルコシド、脂肪酸グルカミド、アルキルアミドベタイン、両性アセタールおよび/または蛋白質脂肪酸縮合物(好ましくは小麦蛋白質由来のもの)である。

#### 【 0 0 5 5 】

本発明の1つの態様において、化粧品組成物は少なくとも1種の油体をさらに含んでなる。

#### 【 0 0 5 6 】

適当な油体は例えば、6 ~ 18個、好ましくは8 ~ 10個の炭素原子を有する脂肪アルコールベースのゲルベアルコール、直鎖 $C_{6-22}$ 脂肪酸と直鎖または分枝 $C_{6-22}$ 脂肪アルコールとのエステル、および/または分枝 $C_{6-13}$ カルボン酸と直鎖または分枝 $C_{6-22}$ 脂肪アルコールとのエステル、例えば、ミリスチルミリステート、ミリスチルパルミテート、ミリスチルステアレート、ミリスチルイソステアレート、ミリスチルオレエート、ミリスチルベヘネート、ミリスチルエルケート、セチルミリステート、セチルパルミテート、セチルステアレート、セチルイソステアレート、セチルオレエート、セチルベヘネート、セチルエルケート、ステアリルミリステート、ステアリルパルミテート、ス

テアリルステアレート、ステアリルイソステアレート、ステアリルオレエート、ステアリルベヘネート、ステアリルエルケート、イソステアリルミリステート、イソステアリルパルミテート、イソステアリルステアレート、イソステアリルイソステアレート、イソステアリルオレエート、イソステアリルベヘネート、イソステアリルオレエート、オレイルミリステート、オレイルパルミテート、オレイルステアレート、オレイルイソステアレート、オレイルオレエート、オレイルベヘネート、オレイルエルケート、ベヘニルミリステート、ベヘニルパルミテート、ベヘニルステアレート、ベヘニルイソステアレート、ベヘニルオレエート、ベヘニルベヘネート、ベヘニルエルケート、エルシルミリステート、エルシルパルミテート、エルシルステアレート、エルシルイソステアレート、エルシルオレエート、エルシルベヘネートおよびエルシルエルケートである。他の適当な油体は、直鎖 $C_{6-22}$ 脂肪酸と分枝アルコール（とりわけ2-エチルヘキサノール）とのエステル、 $C_{18-38}$ アルキルヒドロキシカルボン酸と直鎖または分枝 $C_{6-22}$ 脂肪アルコールとのエステル、とりわけジオクチルマレート、直鎖および/または分枝脂肪酸と多価アルコール（例えば、プロピレングリコール、二量体ジオールまたは三量体トリオール）および/またはゲルベアルコールとのエステル、 $C_{6-10}$ 脂肪酸ベースのトリグリセリド、 $C_{6-18}$ 脂肪酸ベースの液体モノ-ノジ-ノトリ-グリセリド混合物、 $C_{6-22}$ 脂肪アルコールおよび/またはゲルベアルコールと芳香族カルボン酸（とりわけ安息香酸）とのエステル、 $C_{2-12}$ ジカルボン酸と1~22個の炭素原子を有する直鎖または分枝アルコールまたは2~10個の炭素原子および2~6個のヒドロキシル基を有するポリオールとのエステル、植物油、分枝第1級アルコール、置換シクロヘキサン、直鎖および分枝 $C_{6-22}$ 脂肪アルコールカーボネート（例えばジカプリリルカーボネート（Cetiol（登録商標）CC））、6~18個の炭素原子を有する、好ましくは8~10個の炭素原子を有する脂肪アルコールベースのゲルベカーボネート、安息香酸と直鎖および/または分枝 $C_{6-22}$ アルコールとのエステル（例えばFinsolv（登録商標）TN）、各アルキル基に6~22個の炭素原子を有する直鎖または分枝の対称または非対称ジアルキルエーテル（例えばジカプリリルエーテル（Cetiol（登録商標）OE））、エポキシ化脂肪酸エステルのポリオールによる開環生成物、シリコン油（シクロメチコン、とりわけシリコンメチコン型）、および/または脂肪族炭化水素またはナフテン炭化水素、例えば、スクアラン、スクアレンまたはジアルキルシクロヘキサンである。

#### 【0057】

本発明の1つの態様において、化粧品組成物は少なくとも1種の乳化剤をさらに含んでなる。

#### 【0058】

適当な乳化剤は、例えば、下記群の少なくとも1つから選ばれる非イオン性界面活性剤である。

- ・8~22個の炭素原子を有する直鎖脂肪アルコール、12~22個の炭素原子を有する脂肪酸、アルキル基中に8~15個の炭素原子を有するアルキルフェノール、およびアルキル基中に8~22個の炭素原子を有するアルキルアミンの、エチレンオキシド2~30モルおよび/またはプロピレンオキシド0~5モル付加生成物；
- ・アルキル（アルケニル）基に8~22個の炭素原子を有するアルキルおよび/またはアルケニルオリゴグリコシド、ならびにそれらのエトキシ化類似体；
- ・ヒマシ油および/または水素化ヒマシ油のエチレンオキシド1~15モル付加生成物；
- ・ヒマシ油および/または水素化ヒマシ油のエチレンオキシド15~60モル付加生成物；
- ・グリセロールおよび/またはソルビタンと12~22個の炭素原子を有する不飽和直鎖または飽和分枝脂肪酸および/または3~18個の炭素原子を有するヒドロキシカルボン酸との部分エステル、ならびにそれらのエチレンオキシド1~30モル付加生成物；
- ・ポリグリセロール（平均自己縮合度2~8）、ポリエチレングリコール（分子量400~5000）、トリメチロールプロパン、ペンタエリスリトール、糖アルコール（例えば、ソルビトール）、アルキルグルコシド（例えば、メチルグルコシド、ブチルグルコシド

、ラウリルグルコシド)およびポリグルコシド(例えば、セルロース)と12~22個の炭素原子を有する飽和および/または不飽和の直鎖または分枝の脂肪酸および/または3~18個の炭素原子を有するヒドロキシカルボン酸との部分エステル、ならびにそれらのエチレンオキシド1~30モル付加生成物;

・ペンタエリスリトール、脂肪酸、クエン酸および脂肪アルコールの混合エステル、および/または6~22個の炭素原子を有する脂肪酸、メチルグルコースおよびポリオール、好ましくはグリセロールまたはポリグリセロールの混合エステル;

・モノ-、ジ-およびトリアルキルホスフェート、ならびにモノ-、ジ-および/またはトリ-PEG-アルキルホスフェート、ならびにそれらの塩;

・羊毛ワックスアルコール;

・ポリシロキサン/ポリアルキル/ポリエーテルコポリマーおよび対応する誘導体;

・ブロックコポリマー、例えばポリエチレングリコール-30ジポリヒドロキシステアレート;

・ポリマー乳化剤、例えばGoodrichのPemulenグレード(TR-1、TR-2);

・ポリアルキレングリコール、および

・グリセロールカーボネート。

#### 【0059】

〔エチレンオキシド付加生成物〕

脂肪アルコール、脂肪酸、アルキルフェノール、またはヒマシ油のエチレンオキシドおよび/またはプロピレンオキシド付加生成物は既知であり、市販品である。これらは同族体混合物であり、その平均アルコキシル化度は、エチレンオキシドおよび/またはプロピレンオキシドと付加反応を行う基質との物質質量比に対応する。グリセロールのエチレンオキシド付加生成物の $C_{12/18}$ 脂肪酸モノエステルおよびジエステルは、化粧品のための再脂化剤として知られている。

#### 【0060】

〔アルキルおよび/またはアルケニルオリゴグリコシド〕

アルキルおよび/またはアルケニルオリゴグリコシド、それらの製造方法およびそれらの使用は、従来技術から知られている。これらは特に、グルコースまたはオリゴ糖類と8~18個の炭素原子を有する第1級アルコールとの反応によって製造される。グリコシド基に関しては、環状糖基が脂肪アルコールとグリコシド結合しているモノグリコシドと、好ましくは約8までのオリゴマー化度を有するオリゴグリコシドの両方が適している。ここで、オリゴマー化度は、このような工業用製品に常套の同族体分布に基づく統計的平均値である。

#### 【0061】

〔部分グリセリド〕

適当な部分グリセリドの典型例は、ヒドロキシステアリン酸モノグリセリド、ヒドロキシステアリン酸ジグリセリド、イソステアリン酸モノグリセリド、イソステアリン酸ジグリセリド、オレイン酸モノグリセリド、オレイン酸ジグリセリド、リシノール酸モノグリセリド、リシノール酸ジグリセリド、リノール酸モノグリセリド、リノール酸ジグリセリド、リノレン酸モノグリセリド、リノレン酸ジグリセリド、エルカ酸モノグリセリド、エルカ酸ジグリセリド、酒石酸モノグリセリド、酒石酸ジグリセリド、クエン酸モノグリセリド、クエン酸ジグリセリド、リンゴ酸モノグリセリド、リンゴ酸ジグリセリドおよびこれらの工業用混合物であり、製造工程の微量生成物として、トリグリセリドも少量含む。同様に、上記部分グリセリドのエチレンオキシド1~30モル、好ましくは5~10モル付加生成物も適当である。

#### 【0062】

〔ソルピタンエステル〕

適当なソルピタンエステルは、ソルピタンモノイソステアレート、ソルピタンセスキイソステアレート、ソルピタンジイソステアレート、ソルピタントリイソステアレート、ソルピタンモノオレエート、ソルピタンセスキオレエート、ソルピタンジオレエート、ソル

10

20

30

40

50

ピタントリオレート、ソルビタンモノエルケート、ソルビタンセスキエルケート、ソルビタンジエルケート、ソルビタントリエルケート、ソルビタンモノリシノレート、ソルビタンセスキリシノレート、ソルビタンジリシノレート、ソルビタントリリシノレート、ソルビタンモノヒドロキシステアレート、ソルビタンセスキヒドロキシステアレート、ソルビタンジヒドロキシステアレート、ソルビタントリヒドロキシステアレート、ソルビタンモノタートレート、ソルビタンセスキタートレート、ソルビタンジタートレート、ソルビタントリタートレート、ソルビタンモノシトレート、ソルビタンセスキシトレート、ソルビタンジシトレート、ソルビタントリシトレート、ソルビタンモノマレエート、ソルビタンセスキマレエート、ソルビタンジマレエート、ソルビタントリマレエート、およびこれらの工業用混合物である。同様に、上記ソルビタンエステルのエチレンオキシド 1 ~ 30

10

#### 【 0 0 6 3 】

##### 〔 ポリグリセロールエステル 〕

適当なポリグリセロールエステルの典型例は、ポリグリセリル - 2 ジポリヒドロキシステアレート (Dehymuls (登録商標) PGPH)、ポリグリセリル - 3 ジイソステアレート (Lameform (登録商標) TGI)、ポリグリセリル - 4 イソステアレート (Isolan (登録商標) GI 34)、ポリグリセリル - 3 オレエート、ジイソステアロイルポリグリセリル - 3 ジイソステアレート (Isolan (登録商標) PDI)、ポリグリセリル - 3 メチルグルコースジステアレート (Tego Care (登録商標) 450)、ポリグリセリル - 3 ミツロウ (Cera Bellina (登録商標))、ポリグリセリル - 4 カプレート (Polyglycerol Caprate T2010 /90)、ポリグリセリル - 3 セチルエーテル (Chimexane (登録商標) NL)、ポリグリセリル - 3 ジステアレート (Cremophor (登録商標) GS 32) およびポリグリセリルポリリシノレート (Admul (登録商標) WOL 1403)、ポリグリセリルダイメレートイソステアレート、ならびにこれらの混合物である。他の適当なポリオールエステルの例は、トリメチロールプロパンまたはペンタエリスリトールと、ラウリン酸、ヤシ油脂肪酸、獣脂脂肪酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、ベヘン酸などとのモノ -、ジ - およびトリ - エステルであって、場合によりエチレンオキシド 1 ~ 30 モルと反応したものである。

20

#### 【 0 0 6 4 】

##### 〔 アニオン性乳化剤 〕

典型的なアニオン性乳化剤は、12 ~ 22 個の炭素原子を有する脂肪族脂肪酸で、例えばパルミチン酸、ステアリン酸、ベヘン酸、および 12 ~ 22 個の炭素原子を有するジカルボン酸、例えばアゼライン酸またはセバシン酸である。

30

#### 【 0 0 6 5 】

##### 〔 両性およびカチオン性乳化剤 〕

さらに、双性イオン性界面活性剤を乳化剤として使用できる。用語「双性イオン性界面活性剤」は、分子中に少なくとも 1 つの第 4 級アンモニウム基および少なくとも 1 つのカルボキシレート基およびスルホネート基を有する界面活性化合物を意味する。特に適当な双性イオン性界面活性剤は、いわゆるベタイン、例えば、アルキル基またはアシル基中に 8 ~ 18 個の炭素原子を各々の場合に有する、N - アルキル - N, N - ジメチルアンモニウムグリシネート (例えばココアルキルジメチルアンモニウムグリシネート)、N - アシルアミノプロピル - N, N - ジメチルアンモニウムグリシネート (例えばココアシルアミノプロピルジメチルアンモニウムグリシネート)、および 2 - アルキル - 3 - カルボキシメチル - 3 - ヒドロキシエチルイミダゾリン、ならびにココアシルアミノエチルヒドロキシエチルカルボキシメチルグリシネートである。CTFA 名コカミドプロピルベタイン (Cocamidopropyl Betaine) として知られている脂肪酸アミド誘導体が、特に好ましい。両性界面活性剤も、適当な乳化剤である。用語「両性界面活性剤」は、分子中に、 $C_{8-18}$  アルキル基またはアシル基に加えて、少なくとも 1 つの遊離アミノ基および少なくとも 1 つの - COOH または - SO<sub>3</sub>H 基を有する界面活性化合物を意味し、分子内塩を形成し得る。適当な両性界面活性剤の例は、アルキル基中に約 8 ~ 18 個の炭素原子を各々の場合に有する、N - アルキルグリシン、N - アルキルプロピオン酸、N - アルキルアミノ

40

50



酪酸、N - アルキルイミノジプロピオン酸、N - ヒドロキシエチル - N - アルキルアミドプロピルグリシン、N - アルキルタウリン、N - アルキルサルコシン、2 - アルキルアミノプロピオン酸およびアルキルアミノ酢酸である。特に好ましい両性界面活性剤は、N - ココアルキルアミノプロピオネート、ココアシルアミノエチルアミノプロピオネート、および  $C_{12/18}$  アシルサルコシンである。最後に、カチオン性界面活性剤も乳化剤として適しており、エステルクォートタイプのもの（好ましくはメチル第4級化ジ脂肪酸トリエタノールアミンエステル塩）が特に好ましい。

【0066】

本発明の1つの態様において、化粧品組成物は少なくとも1種の脂肪またはワックスをさらに含んでなる。

10

【0067】

脂肪の典型例は、グリセリド、即ち、高級脂肪酸の混合グリセロールエステルから実質的になる、固体または液体の植物性または動物性生成物である。適当なワックスはとりわけ、天然ワックス、例えばキャンデリラロウ、カルナウバロウ、木ロウ、アフリカハネガヤロウ、コルクロウ、グアルマロウ、ライソオイルロウ、サトウキビロウ、オウリカリロウ、モンタンロウ、ミツロウ、セラックロウ、鯨ロウ、ラノリン（羊毛ロウ）、尾羽脂、セレシン、オゾケライト（地ロウ）、ペトロラタム、パラフィンワックス、微晶質ワックス；化学修飾ワックス（硬ロウ）、例えばモンタンエステルロウ、サソールロウ、水素化ホホバロウ、ならびに合成ワックス、例えばポリアルキレンワックスおよびポリエチレングリコールワックスである。脂肪以外に適当な他の添加剤は、脂肪様物質、例えばレシチンおよびリン脂質である。用語「レシチン」は、脂肪酸、グリセロール、リン酸およびコリンからエステル化によって生成するグリセロリン脂質を意味するものとして当業者に理解されている。即ち、レシチンはしばしば当業者にホスファチジルコリン（PC）とも称される。記載できる天然レシチンの例はケファリンで、これはホスファチジン酸としても知られ、1, 2 - ジアシル - sn - グリセロール - 3 - リン酸の誘導体である。一方、リン脂質は一般的に、リン酸とグリセロールのモノエステルおよび好ましくはジエステルであると理解され（グリセロールホスフェート）、通常脂肪として分類される。また、スフィンゴシンおよびスフィンゴ脂質も適当である。

20

【0068】

本発明の1つの態様において、化粧品組成物は少なくとも1種の真珠光沢ワックスをさらに含んでなる。

30

【0069】

適当な真珠光沢ワックスの例は、アルキレングリコールエステル、とりわけエチレングリコールジステアレート；脂肪酸アルカノールアミド、とりわけヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド；部分グリセリド、とりわけステアリン酸モノグリセリド；多塩基性の（場合によりヒドロキシ置換した）カルボン酸と、6 ~ 22個の炭素原子を有する脂肪アルコールとのエステル、とりわけ酒石酸の長鎖エステル；脂肪化合物、例えば脂肪アルコール、脂肪ケトン、脂肪アルデヒド、脂肪エーテルおよび脂肪カーボネート（少なくとも全部で24個の炭素原子数を有するもの）、とりわけラウロンおよびジステアリルエーテル；脂肪酸、例えばステアリン酸、ヒドロキシステアリン酸またはベヘン酸；12 ~ 22個の炭素原子を有するオレフィンエポキシドの12 ~ 22個の炭素原子を有する脂肪アルコールおよび/または2 ~ 15個の炭素原子および2 ~ 10個のヒドロキシル基を有するポリオールによる開環生成物；ならびにそれらの混合物である。

40

【0070】

本発明の1つの態様において、化粧品組成物は少なくとも1種のコンシステンシー調整剤および/または増粘剤をさらに含んでなる。

【0071】

適当なコンシステンシー調整剤は、12 ~ 22個（好ましくは16 ~ 18個）の炭素原子を有する脂肪アルコールまたはヒドロキシ脂肪アルコール、および部分グリセリド、脂肪酸またはヒドロキシ脂肪酸である。これらの物質と、同鎖長のアルキルオリゴグルコシ

50

ドおよび/または脂肪酸 N - メチルグルカミド、および/またはポリグリセロールポリ - 12 - ヒドロキシステアレートとの組み合わせが好ましい。適当な増粘剤は、例えば、Aerosil グレード (親水性シリカ)、多糖、とりわけキサンタンガム、グアー、寒天、アルギネート、チロース、カルボキシメチルセルロース、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、および比較的高分子量の脂肪酸ポリエチレングリコールモノエステルおよびジエステル、ポリアクリレート (例えば Carbopols (登録商標) および Pemulen グレード [Goodrich] ; Synthalens (登録商標) [Sigma] ; Keltrol グレード [Kelco] ; Sepigel グレード [Seppic] ; Salcare グレード [Allied Colloids] )、ポリアクリルアミド、ポリマー、ポリビニルアルコールおよびポリビニルピロリドンである。ベントナイト、例えば、シクロペンタシロキサン、ジステアルジモニウムヘクトライトおよびプロピレンカーボネートの混合物である、Bentone (登録商標) Gel VS-5PC (Rheox) は特に効果を与える。界面活性剤、例えばエトキシ化脂肪酸グリセリド、脂肪酸とポリオール (例えばペンタエリスリトールまたはトリメチロールプロパン) とのエステル、狭い同族体分布を有する脂肪アルコールエトキシレート、またはアルキルオリゴグルコシド、ならびに電解質 (例えば塩化ナトリウムおよび塩化アンモニウム) である。

【0072】

本発明の1つの態様において、化粧品組成物は少なくとも1種の過脂肪剤をさらに含んでなる。

【0073】

使用し得る過脂肪剤は、例えば、ラノリン、レシチン、ポリエトキシ化もしくはアシル化ラノリンおよびレシチン誘導体、ポリオール脂肪酸エステル、モノグリセリド、および脂肪酸アルカノールアミドのような物質である。脂肪酸アルカノールアミドは、フォーム安定剤としても機能する。

【0074】

本発明の1つの態様において、化粧品組成物は少なくとも1種の安定化剤をさらに含んでなる。

【0075】

使用し得る安定化剤は、脂肪酸の金属塩、例えばステアリン酸またはリシノール酸のマグネシウム塩、アルミニウム塩および/または亜鉛塩である。

【0076】

本発明の1つの態様において、化粧品組成物は少なくとも1種のポリマーをさらに含んでなる。

【0077】

適当なカチオン性ポリマーは例えば、カチオン性セルロース誘導体、例えば第4級化ヒドロキシエチルセルロース (Polymer JR 400 (登録商標) の名称のもと入手可能 [Amerchol] )、カチオン性デンプン、ジアリルアンモニウム塩およびアクリルアミドのコポリマー、第4級化ビニルピロリドン/ビニルイミダゾールポリマー、例えば Luviquat (登録商標) (BASF)、ポリグリコールおよびアミンの縮合生成物、第4級化コラーゲンポリペプチド、例えばラウリルジモニウムヒドロキシプロピル加水分解コラーゲン (Lamequat (登録商標) L [Gruenau] )、第4級化小麦ポリペプチド、ポリエチレンイミン、カチオン性シリコーンポリマー、例えばアモジメチコン、アジピン酸およびジメチルアミノヒドロキシプロピルジエチレントリアミンのコポリマー (Cartaretines (登録商標) [Sandoz] )、アクリル酸とジメチルジアリルアンモニウムクロリドのコポリマー (Merquat (登録商標) 550 [Chemviron] )、ポリアミノポリアミド、およびその架橋水溶性ポリマー、カチオン性キチン誘導体、例えば第4級化キトサン (場合により、微結晶分布したもの)、ジハロアルキル (例えばジブロモブタン) とビス - ジアルキルアミン (例えばビス - ジメチルアミノ - 1, 3 - プロパン) との縮合生成物、カチオン性グアーガム、例えば Jaguar (登録商標) CBS、Jaguar (登録商標) C-17、Jaguar (登録商標) C-16 [Celanese]、第4級化アンモニウム塩ポリマー、例えば Mirapol (登録商標) A-15、Mirapol (登録商標) AD-1、Mirapol (登録商標) AZ-1 [Miranol] である。

## 【 0 0 7 8 】

適当なアニオン性、双性イオン性、両性および非イオン性ポリマーは、例えば酢酸ビニル/クロトン酸コポリマー、ビニルピロリドン/アクリル酸ビニルコポリマー、酢酸ビニル/マレイン酸ブチル/アクリル酸イソボルニルコポリマー、メチルビニルエーテル/無水マレイン酸コポリマーおよびそのエステル、未架橋ポリアクリル酸およびポリオール架橋ポリアクリル酸、アクリルアミドプロピルトリメチルアンモニウムクロリド/アクリレートコポリマー、オクチルアクリルアミド/メタクリル酸メチル/メタクリル酸 *tert*-ブチルアミノエチル/メタクリル酸-2-ヒドロキシプロピルコポリマー、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン/酢酸ビニルコポリマー、ビニルピロリドン/メタクリル酸ジメチルアミノエチル/ビニルカプロラクタムターポリマー、ならびに場合により誘導体化したセルロースエーテル、およびシリコンである。

10

## 【 0 0 7 9 】

本発明の1つの態様において、化粧品組成物は少なくとも1種のシリコン化合物をさらに含んでなる。

## 【 0 0 8 0 】

適当なシリコン化合物は、例えば、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、環状シリコン、ならびにアミノ変性、脂肪酸変性、アルコール変性、ポリエーテル変性、エポキシ変性、フッ素変性、グリコシド変性および/またはアルキル変性シリコン化合物（室温で液状および樹脂様であり得るもの）である。他の適当なシリコン化合物は、ジメチルシロキサン単位数200~300の平均鎖長を有するジメチコンおよび水素化シリケートの混合物であるシメチコンである。

20

## 【 0 0 8 1 】

本発明の1つの態様において、化粧品組成物は少なくとも1種のUV光保護フィルターをさらに含んでなる。

## 【 0 0 8 2 】

UV光保護因子は、例えば、室温で液状または結晶であり、紫外線を吸収して、その吸収したエネルギーをより長波長の放射線（例えば熱）として放出することのできる有機物質（光保護フィルター）である。UV-Bフィルターは、油性または水溶性であり得る。油性物質を以下例示する：

## 【 0 0 8 3 】

- ・3-ベンジリデンカンファーまたは3-ベンジリデンノルカンファーおよびそれらの誘導体、例えば3-(4-メチルベンジリデン)-カンファー；
- ・4-アミノ安息香酸誘導体、好ましくは4-(ジメチルアミノ)安息香酸2-エチルヘキシル、4-(ジメチルアミノ)安息香酸2-オクチル、および4-(ジメチルアミノ)安息香酸アミル；
- ・桂皮酸エステル、好ましくは4-メトキシ桂皮酸2-エチルヘキシル、4-メトキシ桂皮酸プロピル、4-メトキシ桂皮酸イソアミル、2-シアノ-3,3-フェニル桂皮酸2-エチルヘキシル（オクトクリレン）；
- ・サリチル酸エステル、好ましくはサリチル酸2-エチルヘキシル、サリチル酸4-イソプロピルベンジル、サリチル酸ホモメンチル；
- ・ベンゾフェノン誘導体、好ましくは2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-メチルベンゾフェノン、2,2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン；
- ・ベンザルマロン酸エステル、好ましくは4-メトキシベンザルマロン酸ジ-2-エチルヘキシル；
- ・トリアジン誘導体、例えば2,4,6-トリアニリノ(p-カルボ-2'-エチル-1'-ヘキシルオキシ)-1,3,5-トリアジン、およびオクチルトリアゾン、またはジオクチルブタミドトリアゾン（Uvasorb（登録商標）HEB）；
- ・プロパン-1,3-ジオン、例えば1-(4-tert-ブチルフェニル)-3-(4'-メトキシフェニル)プロパン-1,3-ジオン；

30

40

50

・ケトトリシクロ(5・2・1・0)デカン誘導体。

【0084】

適当な水溶性物質は、次のような物質である：

・2-フェニルベンゾイミダゾール-5-スルホン酸ならびにそのアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩、アルカノールアンモニウム塩およびグルカンモニウム塩；

・ベンゾフェノンのスルホン酸誘導体、好ましくは2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸およびその塩；

・3-ベンジリデンカンファールのスルホン酸誘導体、例えば4-(2-オキソ-3-ボルニリデンメチル)-ベンゼンスルホン酸および2-メチル-5-(2-オキソ-3-ボルニリデン)-スルホン酸ならびにそれらの塩。

10

【0085】

適当な典型的なUV-Aフィルターはとりわけ、ベンゾイルメタン誘導体、例えば1-(4'-tert-ブチルフェニル)-3-(4'-メトキシフェニル)プロパン-1,3-ジオン、4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン(Parsol(登録商標)1789)、1-フェニル-3-(4'-イソプロピルフェニル)プロパン-1,3-ジオン、およびエンアミン化合物である。UV-AフィルターおよびUV-Bフィルターを混合物として使用しても当然よい。特に好ましい組み合わせは、ベンゾイルメタン誘導体、例えば4-tert-ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン(Parsol(登録商標)1789)および2-シアノ-3,3-フェニル桂皮酸2-エチルヘキシル(オクトクリレン)と、桂皮酸エステル、好ましくは4-メトキシ桂皮酸2-エチルヘキシルおよび/または4-メトキシ桂皮酸プロピルおよび/または4-メトキシ桂皮酸イソアミルとの組み合わせからなる。好ましくは、そのような組み合わせは、水溶性フィルター、例えば2-フェニルベンゾイミダゾール-5-スルホン酸ならびにそのアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩、アルカノールアンモニウム塩およびグルカンモニウム塩と組み合わせる。

20

【0086】

上記可溶性物質の他に、不溶性遮光顔料、即ち、微分散金属酸化物または塩を、この目的のために使用してもよい。適当な金属酸化物の例は、とりわけ、酸化亜鉛、二酸化チタン、および鉄、ジルコニウム、ケイ素、マンガ、アルミニウムおよびセリウムの酸化物、ならびにそれらの混合物である。使用し得る塩は、ケイ酸塩(タルク)、硫酸バリウムまたはステアリン酸亜鉛である。このような酸化物および塩は、皮膚の手入れおよび保護用エマルションならびに装飾的化粧品中に、顔料として使用される。このような粒子は、100nm未満、好ましくは5~50nm、さらに好ましくは15~30nmの平均直径を有すべきである。粒子は球形であり得るが、楕円形粒子または他の非球形粒子を使用してもよい。顔料は、表面処理(即ち、親水化または疎水化)してもよい。その典型例は、コーティングした二酸化チタン、例えばTitan dioxid T 805(Degussa)またはEusolex(登録商標)T2000(Merck)である。適当な疎水性コーティング剤はとりわけ、シリコンおよびこの場合特にトリアルコキシオクチルシランまたはシメチコンである。日焼け止め剤中には、いわゆるマイクロピグメントまたはナノピグメントを使用することが好ましい。微粉化した酸化亜鉛を使用することが好ましい。

30

40

【0087】

本発明の1つの態様において、化粧品組成物は少なくとも1種の生体活性成分をさらに含んでなる。

【0088】

生体活性成分は、例えば、トコフェロール、酢酸トコフェロール、トコフェロールパルミテート、アスコルピン酸、(デオキシ)リボ核酸およびその分裂生成物、-グルカン、レチノール、ビスアボロール、アラントイン、フィタントリオール、パンテノール、AHA酸、アミノ酸、セラミド、疑似セラミド、精油、植物抽出物、例えばプルーン抽出物、バンバラナッツ抽出物およびビタミン複合体である。

50

## 【 0 0 8 9 】

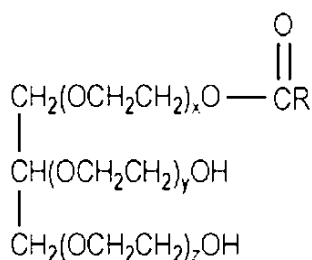
酸化防止剤は、UV線が皮膚に侵入すると開始される光化学反応鎖を断つ。その典型例は、アミノ酸（例えばグリシン、ヒスチジン、チロシン、トリプトファン）およびその誘導体、イミダゾール（例えばウロカニン酸）およびその誘導体、ペプチド、例えばD、L - カルノシン、D - カルノシン、L - カルノシンおよびこれらの誘導体（例えばアンセリン）、カロチノイド、カロテン（例えば - カロテン、 - カロテン、リコペン）およびその誘導体、クロロゲン酸およびその誘導体、リボン酸およびその誘導体（例えばジヒドロリボン酸）、アウロチオグルコース、プロピルチオウラシルおよび他のチオール（例えばチオレドキシン、グルタチオン、システイン、シスチン、シスタミン、およびそのグリコシル - 、N - アセチル - 、メチル - 、エチル - 、プロピル - 、アミル - 、ブチル - 、ラウリル - 、パルミトイル - 、オレイル - 、 - リノレイル - 、コレステリル - およびグリセリル - エステル）およびこれらの塩、ジラウリルチオジプロピオネート、ジステアリルチオジプロピオネート、チオジプロピオン酸およびその誘導体（エステル、エーテル、ペプチド、脂質、ヌクレオチド、ヌクレオシドおよび塩）、スルホキシミン化合物（例えばブチオニンスルホキシミン、ホモシステインスルホキシミン、ブチオニンスルホン、ペンタ - 、ヘキサ - およびヘプタ - チオニンスルホキシミン）（例えば  $\mu\text{mol} \sim \mu\text{mol} / \text{kg}$  程度の極く少ない適含量で）、ならびに（金属）キレート剤（例えば - ヒドロキシ脂肪酸、パルミチン酸、フィチン酸、ラクtofフェリン）、 - ヒドロキシ酸（例えばクエン酸、乳酸、リンゴ酸）、フミン酸、胆汁酸、胆汁抽出物、ビリルビン、ビリベルジン、EDTA、EGTAおよびそれらの誘導体、不飽和脂肪酸およびその誘導体（例えば - リノレン酸、リノール酸、オレイン酸）、葉酸およびその誘導体、ユビキノ - ールおよびこれらの誘導体、ビタミンCおよびその誘導体（例えばアスコルビルパルミテート、Mgアスコルビルホスフェート、アスコルビルアセテート）、トコフェロールおよび誘導体（例えばビタミンEアセテート）、ビタミンAおよび誘導体（ビタミンAパルミテート）、ベンゾイン樹脂のコニフェリルベンゾエート、ルチン酸およびその誘導体、 - グリコシルルチン、フェルラ酸、フルフリリデングルシトール、カルノシン、ブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、ノルジヒドログアヤク酸、ノルジヒドログアイアレチン酸、トリヒドロキシブチロフェノン、尿酸およびその誘導体、マンノースおよびその誘導体、スーパーオキシド - ジスムターゼ、亜鉛およびその誘導体（例えば  $\text{ZnO}$ 、 $\text{ZnSO}_4$ ）、セレンおよびその誘導体（例えばメチオニンセレン）、スチルベンおよびその誘導体（例えば酸化スチルベン、酸化トランススチルベン）、ならびに本発明の目的に適当な上記活性物質の誘導体（塩、エステル、エーテル、糖、ヌクレオチド、ヌクレオシド、ペプチドおよび脂質）である。

## 【 0 0 9 0 】

本発明の1つの態様において、化粧品組成物は少なくとも1種の可溶化剤をさらに含んでなる。あらゆる既知の適する可溶化剤、例えば、以下に挙げる可溶化剤を使用することができる：

PEG - 7 - グリセリルココエート [ PEG - 7 グリセリルココエートは、グリセリルココエート (q.v.) のポリエチレングリコールエーテルであり、一般に以下の式：

## 【 化 1 3 】



〔式中、RCO - はヤシ油由来の脂肪酸を表し、 $x + y + z$  は平均値7を有する〕で示れる〕；

## 【 0 0 9 1 】

Coceth-7 [Coceth-7は、ヤシ油アルコール(q.v.)のポリエチレングリコールエーテルであり、一般式： $R-(OCH_2CH_2)_n-OH$  [式中、Rは、Cocos Nucifera (ヤシ)油(q.v.)由来の脂肪アルコールを表し、nは平均値7を有する]で示される]；

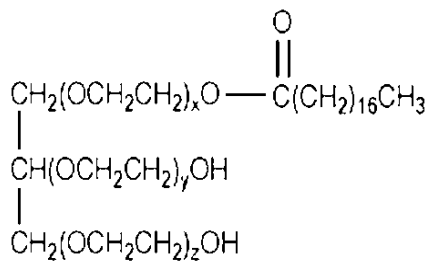
PPG-1-PEG-9ラウリルグリコールエーテル；

PEG-40水素化ヒマシ油 [PEG-40水素化ヒマシ油は、水素化ヒマシ油(q.v.)のポリエチレングリコール誘導体であり、平均して40モルのエチレンオキシドを含む]；

PEG-20グリセリルステアレート [PEG-20グリセリルステアレートは、グリセリルステアレート(q.v.)のポリエチレングリコールエーテルであり、一般に以下の式

10

【化14】



[式中、 $x+y+z$ は、平均値20を有する]で示される]；

20

【0092】

Ceteareth-12 [Ceteareth-12は、セテアリルアルコール(q.v.)のポリエチレングリコールエーテルであり、一般に式： $R-(OCH_2CH_2)_n-OH$  [式中、Rは、セチルアルコールおよびステアリルアルコールに由来するアルキル基のブレンドを表し、nは平均値12を有する]で示される]；

Ceteareth-20 [Ceteareth-20は、セテアリルアルコール(q.v.)のポリエチレングリコールエーテルであり、一般に式： $R-(OCH_2CH_2)_n-OH$  [式中、Rは、セチルアルコールおよびステアリルアルコールに由来するアルキル基のブレンドを表し、nは平均値20を有する]で示される]；

セテアリル硫酸ナトリウム；または

30

ポリソルベート(ソルビトールおよび無水ソルビトールと長鎖脂肪酸とのエステルであり、エチレンオキシドと縮合している)、例えば、Polysorbate-20(ラウリン酸エステル、約20モルのEO)またはPolysorbate-80(オレイン酸エステル、約80モルのEO)、またはこれらの混合物。

【0093】

好ましい態様において、可溶化剤は、PEG-7グリセリルココエートおよび/またはCeteareth-20、Coceth-7、PPG-1-PEG-9ラウリルグリコールエーテル、PEG-40水素化ヒマシ油、PEG-20グリセリルステアレート、Ceteareth-12、セテアリル硫酸ナトリウム、および/またはポリソルベートからなる群から選択される。

40

【0094】

本発明の1つの態様において、化粧品組成物は少なくとも1種の抗菌剤および/または防腐剤をさらに含んでなる。

【0095】

基本的に、適当な抗菌剤は、グラム陽性菌に対して作用する全ての物質、例えば4-ヒドロキシ安息香酸ならびにその塩およびエステル、N-(4-クロロフェニル)-N'-(3,4-ジクロロフェニル)尿素、2,4,4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテル(トリクロサン)、4-クロロ-3,5-ジメチルフェノール、2,2'-メチレンビス(6-ブromo-4-クロロフェノール)、3-メチル-4-(1-メチル

50

エチル)フェノール、2-ベンジル-4-クロロフェノール、3-(4-クロロフェノキシ)-1,2-プロパンジオール、3-ヨード-2-プロピニルブチルカルバメート、クロロヘキシジン、3,4,4'-トリクロロカルバニリド(TTC)、抗菌性香料、チモール、タイム油、オイゲノール、丁子油、メントール、ミント油、ファルネソール、フェノキシエタノール、グリセロールモノカプリネート、グリセロールモノカプリレート、グリセロールモノウレート(GML)、ジグリセロールモノカプレート(DMC)、サリチル酸-N-アルキルアミド、例えばN-オクチルサリチルアミドまたはN-デシルサリチルアミドである。

#### 【0096】

適当な防腐剤は、例えば、フェノキシエタノール、ホルムアルデヒド溶液、パラベン、ペンタンジオールまたはソルビン酸、および銀錯体(Surfacins(登録商標)の名称のもと既知である)であり、さらに、化粧品指針(Cosmetics Directive)の付属書6のパートAおよびBに挙げられている他の群の物質である。

10

#### 【0097】

本発明の1つの態様において、化粧品組成物は、少なくとも1種の皮膜形成剤をさらに含んでなる。

#### 【0098】

通常の皮膜形成剤は、例えば、キトサン、微結晶性キトサン、第4級化キトサン、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン/酢酸ビニルコポリマー、アクリル酸系のポリマー、第4級セルロース誘導体、コラーゲン、ヒアルロン酸およびその塩、ならびに同様の化合物である。

20

#### 【0099】

本発明の1つの態様において、化粧品組成物は、少なくとも1種の膨潤剤をさらに含んでなる。

#### 【0100】

水相のための膨潤剤は、モンモリロナイト、粘土無機物質、ペムレン(Pemulen)、およびアルキル修飾したカルボポール(Carbopol)グレード[Goodrich]であってよい。他の適するポリマーおよび膨潤剤は、R.Lochheadによる概説Cosm.Toil. 108、95 (1993)に見られる。

#### 【0101】

本発明の1つの態様において、化粧品組成物は、少なくとも1つのヒドロトロブ剤をさらに含んでなる。

30

#### 【0102】

流れ挙動を改善するために、ヒドロトロブ剤、例えば、エタノール、イソプロピルアルコールまたはポリオールを使用することもできる。ここで適するポリオールは、好ましくは2~15個の炭素原子および少なくとも2個のヒドロキシル基を有する。また、これらのポリオールは、さらなる官能基、特にアミノ基を含むこともでき、また、窒素で修飾されていてもよい。その代表例は、以下の通りである：

- ・グリセロール；
- ・アルキレングリコール、例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ヘキシレングリコール、およびポリエチレングリコール(平均分子量100~1000ダルトンを有する)；
- ・自己縮合度1.5~10を有する工業用グレードのオリゴグリセロール混合物、例えば、ジグリセロール含量40~50重量%の工業用グレードのジグリセロール混合物；
- ・メチロール化合物、例えば、特にトリメチロールエタン、トリメチロールプロパン、トリメチロールブタン、ペンタエリトリトールおよびジペンタエリトリトール；
- ・低級アルキルグルコシド、特にアルキル基に1~8個の炭素原子を含むもの、例えばメチルおよびブチルグルコシド；
- ・5~12個の炭素原子を含む糖アルコール、例えばソルビトールまたはマンニトール；
- ・5~12個の炭素原子を含む糖、例えばグルコースまたはスクロース；

40

50

・アミノ糖、例えばグルカミン；  
 ・ジアルコールアミン、例えばジエタノールアミンまたは2-アミノ-1,3-プロパンジオール。

#### 【0103】

さらなる成分（その他の成分）の合計量は、組成物に基づいて、1～50重量％、好ましくは5～40重量％であってよい。組成物は、通常の冷間または熱間法によって製造することができる。相反転温度法を用いるのが好ましい。

#### 【実施例】

#### 【0104】

#### 〔実施例1〕

N-オレイルエタノールアミン（CAS 111-58-0）は、Matreya LLCから入手可能である（重量平均分子量：325.5）。ヤシ油脂肪酸モノイソプロパノールアミド（CAS 6833-82-4）は、Cognisから入手可能である（重量平均分子量：279）。使用した脂肪酸の炭素鎖分布は、52～60％のC12、19～23％のC14、8～11％のC16、9～18％のC18であり、ヤシ油脂肪酸モノイソプロパノールアミドは、式中のR<sub>1</sub>が、52～60％のC11、19～23％のC13、8～11％のC15、9～18％のC17のアルキル基の混合であり、R<sub>2</sub>が-CH<sub>3</sub>である式（I）の物質である。ヤシ油脂肪酸モノエタノールアミド（CAS 68140-00-1）は、Cognisから入手可能である（重量平均分子量：265）。使用した脂肪酸の炭素鎖分布は、52～60％のC12、19～23％のC14、8～11％のC16、9～18％のC18であり、ヤシ油脂肪酸モノエタノールアミドは、式中のR<sub>1</sub>が、52～60％のC11、19～23％のC13、8～11％のC15、9～18％のC17のアルキル基の混合であり、R<sub>2</sub>が-Hである式（I）の物質である。クエン酸トリカルシウム四水和物（CAS 5785-44-4）は、Sigma-Aldrichから入手可能である（分子量：570.5）。

#### 【0105】

#### 〔実施例2〕

N-ラウリル/ミリスチル-（3-アミノ-1,2-プロパンジオール）（CAS 92866-80-3およびCAS 35179-73-8）の合成

ラウリン酸メチルとミリスチン酸メチルの混合物（商品名EDENOR（登録商標）ME C1270の下、Cognis GmbHから入手可能である、重量平均分子量219.2）5gと、2.08gの3-アミノ-1,2-プロパンジオール（分子量91.1、Sigma-Aldrich）を70で混合した。100mgのNovozym（登録商標）435（Candida Antarcticaのlipase B、Novozymes製）を添加した後、70で16時間、穏やかな攪拌および真空下（250～300ミリバール）で反応を行った。固定化酵素を除去するために混合物を濾過した。反応生成物をHPLC-DEDLにより分析したところ、N-ラウリル/ミリスチル-（3-アミノ-1,2-プロパンジオール）/基質の面積比は98％を越えていた（>98％）。したがって、N-ラウリル/ミリスチル-（3-アミノ-1,2-プロパンジオール）は、式中のR<sub>1</sub>がC11とC13のアルキル基の混合であり、R<sub>2</sub>が-CH<sub>2</sub>-OHである式（I）で示される物質である。

#### 【0106】

#### 〔実施例3〕

N-オレイル-（3-アミノ-1,2-プロパンジオール）（CAS 7336-22-3）の合成  
 5gのオレイン酸メチル（商品名EDENOR（登録商標）ME V05の下、Cognis GmbHから入手可能である、分子量296）と1.54gの3-アミノ-1,2-プロパンジオール（分子量91.1、Sigma-Aldrich）を70で混合した。100mgのNovozym（登録商標）435（Candida Antarcticaのlipase B、Novozymes製）を添加した後、70で24時間、穏やかな攪拌および真空下（250～300ミリバール）で反応を行った。固定化酵素を除去するために混合物を濾過した。反応生成物をHPLC-DEDLにより分析したところ、N-オレイル-（3-アミノ-1,2-プロパンジオール）/基質の面積比は83％を越えていた（>83％）。したがって、N-オレイル-（3-アミノ-1,2-プロ

10

20

30

40

50



パンジオール)は、式中の $R_1$ が $-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_7-CH_3$ であり、 $R_2$ が $CH_2-OH$ である式(I)で示される物質である。

#### 【0107】

##### 〔実施例4〕

セラミダーゼ阻害剤

酵素の起源：

5 nMのホルボール12-ミリスレート-13アセート(PMA)で活性化したHL60細胞を175 cm<sup>2</sup>のフラスコ内で培養した。トリプシン処理および洗浄した後、特定の緩衝剤(サッカロース：500 mM、EDTA：2 mM、コール酸ナトリウム：4 mg、トリトンX-100：1%、パナジウム酸ナトリウム：100 mM、PMSF：100 mM、CaCl<sub>2</sub>：15 mM、ロイペプチン：30 mg/ml、ペプスタチン：30 mg/ml、アプロチニン：30 mg/ml)により細胞融解を行った。遠心分離後に得られた上清は、酵素抽出物を構成した。

10

#### 【0108】

基質調製と精製：

基質[<sup>14</sup>C]-C16セラミド(N-パルミトイル-D-スフィンゴシン)を以下のように調製した：

[<sup>14</sup>C]-C16セラミド 100 μCi/ml 8 μCi/ml

トリトンX-100 0.1%\* 0.046%

コール酸ナトリウム 0.2%\* 0.093%

20

\* メタノール/クロロホルム(2:1)

#### 【0109】

有機相の蒸発と蒸留水への溶解。基質の精製段階は、Dole溶液(500 μl; Dole溶液：イソプロパノール40 ml、ヘプタン10 ml、1 MのNaOH 1 ml)、ヘプタン(300 μl)と水(250 μl)の添加により行い、遠心分離した後上清を回収した。蒸発およびトリトンとコール酸塩の添加後、精製した基質を蒸留水中に溶解させた。

#### 【0110】

反応混合物：

反応混合物を37で1時間インキュベートした。反応混合物は、5 μlのMgCl<sub>2</sub>(50 mM)、25 μlの酵素抽出物または緩衝液、7.5 μlの基質および12.5 μlの被試験生成物からなる。被試験生成物を試験するpHで緩衝液中に4倍濃縮で調製した(最終的に1%のエタノールを含む)。

30

#### 【0111】

定量：

基質の酵素分解の定量は、ヘプタン相における放射線の測定により行った。酵素反応の終了時に、0.5 mlのDole溶液、0.3 mlのヘプタンおよび0.25 mlの水を加え、混合物をボルテックスし、12000 gを5分間遠心分離し、下層を1 mlのヘプタンで2回洗浄した後、0.25 mlのH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(0.5 M)と0.5 mlのヘプタンを加えた。混合物をボルテックスし、12000 gを5分間遠心分離した。液体シンチレーションにより上清中の放射線を測定した。結果を、コントロールに対するパーセンテージ(%)で示す。

40

#### 【0112】

【表 1】

表 1: セラミダーゼ活性 (%) / コントロール (3回の分析の平均)

	量 ( $\mu$ M)	セラミダーゼ活性	P
コントロール	—	100	
N-オレイル-エタノールアミン	5	98	Ns
	50	94	Ns
	500	79	$p < 0.01$
ヤシ油脂肪酸モノエタノールアミド	5	75	$p < 0.01$
	50	72	$p < 0.01$
	500	61	$p < 0.01$
ヤシ油脂肪酸モノイソプロパノールアミド	5	81	$p < 0.01$
	50	66	$p < 0.01$
	500	52	$p < 0.01$
N-ラウリル/ミリスチル-(3-アミノ-1,2-プロパンジオール)	5	76	$p < 0.01$
	50	79	$p < 0.01$
	500	55	$p < 0.01$
N-オレイル-(3-アミノ-1,2-プロパンジオール)	5	81	$p < 0.01$
	50	78	$p < 0.01$
	500	71	$p < 0.01$

## 【 0 1 1 3 】

式 ( I ) の化合物は、顕著なセラミダーゼ活性阻害を有する。等モル量における式 ( I ) の化合物の阻害効果は、N - オレイル - エタノールアミンの阻害効果と比べてより強力であった。

## 【 0 1 1 4 】

## 〔実施例 5〕

## ケラチノサイト分化

角質細胞におけるヒトケラチノサイトの分化を刺激し、最適な皮膚バリアを形成する、生成物の潜在能力を評価することを目的とした。初代培養のヒトケラチノサイトにおいて、E L I S A 法により生成されたインボルクリンの量を測定することにより生成物を試験した。インボルクリンは、ヒト表皮の有棘層上層から顆粒層にかけてのケラチノサイトにより放出される 6 8 k D の棒状タンパク質である。

## 【 0 1 1 5 】

ヒトケラチノサイトを成長培地 ( 2 % ウシ胎仔血清を含む標準培地 M C D B 1 5 3 ) に接種した。3 7 °C、5 % C O <sub>2</sub> で 3 ~ 4 日間インキュベートした後、成長培地を、F C S を含まず ( 未処理コントロール )、試験すべき生成物の濃度の範囲の標準培地 M C D B 1 5 3 と交換した。3 7 °C、5 % C O <sub>2</sub> で 1 日間インキュベートした後、試験した種々の生成物および量の細胞毒性の欠如を M T T 試験により記録し、E L I S A 法によりインボルクリンの量を測定した。

## 【 0 1 1 6 】

結果を、2回または3回の分析（異なるドナーのケラチノサイト）における平均 ± S E M（標準誤差）として、コントロールに対するパーセンテージで示した。

## 【 0 1 1 7 】

## 【表 2】

表2: CaCl<sub>2</sub>およびジクエン酸トリカルシウムに対するインボルクリンの比率(%) / コントロール

	CaCl <sub>2</sub>		ジクエン酸トリカルシウム四水和物	
	量 (mM)	インボルクリン (% +/- SEM)	量 (mM)	インボルクリン (% +/- SEM)
未処理コントロール: MCDB153	0	0 +/- 3.7	0	0 +/- 3.7
Ca <sup>2+</sup> : 0.013 mM	0.013	3.4 +/- 4.6	0.0044	0.5 +/- 2.6
Ca <sup>2+</sup> : 0.026 mM	0.026	-1.4 +/- 4.6	0.0088	31.6 +/- 2.9***
Ca <sup>2+</sup> : 0.1 mM	0.1	21.9 +/- 5.3 **	0.033	73.4 +/- 3.7***
Ca <sup>2+</sup> 0.3 mM	0.3	84.4 +/- 1.9***	0.1	101.7 +/- 7.2***
Ca <sup>2+</sup> : 1 mM	1	100 +/- 7.3***	nt	nt

スチューデントT検定 : \* p < 0.05, \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001; nt : 試験せず

## 【 0 1 1 8 】

塩化カルシウムおよびジクエン酸トリカルシウムは、濃度依存的にケラチノサイト分化マーカーであるインボルクリンの生成を顕著に促進した（上記表2参照）。等モル量のCa<sup>2+</sup>におけるケラチノサイト分化におけるジクエン酸トリカルシウム四水和物の効果は、塩化カルシウムの効果よりもより強力である（0.026および0.1 mMのCa<sup>2+</sup>濃度でp < 0.001）。これらの濃度で、塩化カルシウムおよびジクエン酸トリカルシウムは、ヒトケラチノサイトの生存率（MTT試験）を顕著に変化させなかった。

## 【 0 1 1 9 】

## 【表 3】

表3: ヤシ油脂肪酸モノイソプロパノールアミドに対するインボルクリンの比率(%) / コントロール

	量 (mM)	量 (% w:v)	インボルクリン (% +/- SEM)
未処理コントロール: MCDB153	0	-	0 +/- 3.7
CaCl <sub>2</sub> : 1mM	1	-	100 +/- 7.3
ヤシ油脂肪酸モノイソプロパノール アミド	0.00375	0.00010	1.9 +/- 1.1
	0.0075	0.00021	3.4 +/- 1.5
	0.015	0.00042	1.4 +/- 1.7

## 【 0 1 2 0 】

ヤシ油脂肪酸モノイソプロパノールアミドは、ケラチノサイト分化マーカーであるインボルクリンの生成に影響を与えなかった。これらの濃度でヤシ油脂肪酸モノイソプロパノールアミドは、ヒトケラチノサイトの生存率（MTT試験）を著しく低下させることはなかった。

## 【 0 1 2 1 】

【表 4】

表4: ジクエン酸トリカルシウムとヤシ油脂肪酸モノイソプロパノールアミドの併用に対するインボルクリンの比率(%) / コントロール

	量 (mM)	量 (% w/v)	インボルクリン (% +/- SEM)
未処理コントロール: MCDB 153	0	-	0 +/- 3.7
1 mM $\text{CaCl}_2$	1	-	100 +/- 7.3
ジクエン酸トリカルシウム四水和物による 処理後	0.0044	0.00025	0.5 +/- 2.6
	0.0088	0.00050	31.6 +/- 2.9***
ジクエン酸トリカルシウム四水和物+ヤシ油 脂肪酸イソプロパノールアミドによる処理後	0.0044 + 0.0179	0.00025 + 0.00050	14.0 +/- 4.1*
	0.0088 + 0.0358	0.00050 + 0.00100	63.9 +/- 6.8***

スチューデントT検定: \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$

## 【0122】

ジクエン酸トリカルシウムとヤシ油脂肪酸モノイソプロパノールアミドの併用は、ケラチノサイト分化マーカーであるインボルクリンの合成を顕著に促進した。この効果は濃度依存的である。これらの濃度での併用では、ヒトケラチノサイトの生存率(MTT試験)に顕著な低下はなかった。

## 【0123】

同じ量のジクエン酸トリカルシウムを単独で用いた場合と比較した場合、併用時のインボルクリン生成における刺激作用はより強力であり(低投与量で  $p < 0.05$ 、高投与量で  $p < 0.01$ )、一方、ヤシ油脂肪酸モノイソプロパノールアミド単独では効果がない。これらの結果は、ジクエン酸トリカルシウムとセラミダーゼ阻害剤ヤシ油脂肪酸モノイソプロパノールアミドの組み合わせの相乗効果を実証している。

## 【0124】

## 〔実施例6〕

## 脂質新合成

脂質の新合成を、再構成表皮モデルへの  $[^{14}\text{C}]$  酢酸塩の取り込みにより評価した。

## 【0125】

3日目の再構成表皮を、記載した濃度で試験した化合物を含む培地により12ウェルプレートに入れた(体系的処理)。3つのコントロール表皮(対照表皮)は処理しなかった。 $[^{14}\text{C}]$  酢酸塩培地( $0.75 \mu\text{Ci}/\text{ウェル}$ )を、全ての実験条件に対して添加した。全ての処理を3回行い、48時間のインキュベート中、標識化を行った。

## 【0126】

表皮を洗浄し、過塩素酸による処理により溶解した後、メタノール/クロロホルム(2:1)により脂質を抽出した。PBSおよびクロロホルムの添加により相を分離し、クロロホルム蒸発後、全脂質新合成を測定するために有機相の放射線を液体シンチレーションにより定量した。

## 【0127】

## 【表 5】

表5: ジクエン酸トリカルシウム四水和物(0.002%)とヤシ油脂肪酸モノイソプロパノールアミド(0.004%)を併用した再構成表皮処理後の全脂質新合成

処理 (% w/v)	総脂質 cpm +/- SEM	% コントロール
未処理コントロール	45 637 +/- 653	100
ジクエン酸トリカルシウム四水和物(0.002%)とヤシ油脂肪酸モノイソプロパノールアミド(0.004%)	48 423 +/- 135	106 *

スチューデントT検定: \* p < 0.05

10

## 【0128】

ジクエン酸トリカルシウムとヤシ油脂肪酸モノイソプロパノールアミドの併用は、再構成表皮における脂質新合成を顕著に促進した。

## フロントページの続き

(74)代理人 100162710

弁理士 梶田 真理奈

(72)発明者 フィリップ・ムソー

フランス、エフ - 5 4 5 1 0 トンブレーヌ、アレー・ジャン - パティスト・クレマン 6 番

(72)発明者 オルガ・フレ

フランス、エフ - 5 4 2 8 0 セシャン、アヴニュ・デゼレウー 1 0 番

(72)発明者 ルイ・ダノー

フランス、エフ - 5 4 4 2 0 ソルジュール - レ - ナンシー、リュ・ドゥ・ブルターニュ 1 2 番

(72)発明者 フィリップ・グリゾニ

フランス、エフ - 5 4 4 2 0 ソルジュール - レ - ナンシー、リュ・エクトー・ベルリオーズ 1 4 番

(72)発明者 ローラン・バイイ

フランス、エフ - 5 4 2 7 0 エセイ・レ・ナンシー、アヴニュ・クレベ 2 ビス番

審査官 小出 直也

(56)参考文献 特開 2 0 0 2 - 3 0 8 7 9 1 ( J P , A )

特開 2 0 0 6 - 2 7 3 7 8 9 ( J P , A )

国際公開第 2 0 0 5 / 0 5 1 4 0 6 ( W O , A 1 )

特開平 1 0 - 1 3 0 1 3 4 ( J P , A )

米国特許第 0 5 8 5 1 7 8 2 ( U S , A )

米国特許第 0 5 8 3 0 9 1 6 ( U S , A )

国際公開第 9 8 / 0 1 7 2 5 3 ( W O , A 1 )

国際公開第 0 2 / 0 0 9 6 8 7 ( W O , A 1 )

特表 2 0 0 6 - 5 0 0 3 6 8 ( J P , A )

Gerard P. Ahern, Activation of TRPV1 by the Satiety Factor Oleoylethanolamide, Journal of Biological Chemistry, 米国, 2 0 0 3 年, 278(33), p.30429-30434

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 8 / 0 0 - 8 / 9 9

A 6 1 Q 1 / 0 0 - 9 0 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )