(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第3648686号

(P3648686)

(45)発行日　平成17年5月18日(2005.5.18)　(24)登録日　平成17年2月25日(2005.2.25)

(51)Int.Cl.[7]　F I

A61K 7/00　A61K 7/00 C

A61K 9/127　A61K 7/00 T

A61K 47/10　A61K 9/127

A61K 47/10

請求項の数 19　(全 28 頁)

(21)出願番号　特願平5-513838

(86)(22)出願日　平成5年2月8日(1993.2.8)

(65)公表番号　特表平6-507185

(43)公表日　平成6年8月11日(1994.8.11)

(86)国際出願番号　PCT/FR1993/000128

(87)国際公開番号　WO1993/015708

(87)国際公開日　平成5年8月19日(1993.8.19)

審査請求日　平成12年2月1日(2000.2.1)

(31)優先権主張番号　92/01821

(32)優先日　平成4年2月18日(1992.2.18)

(33)優先権主張国　フランス(FR)

(73)特許権者

ロレアル

フランス国パリ７５００８、リュー・ロアイヤル　１４番

(74)代理人

弁理士　真田　雄造

(74)代理人

弁理士　中島　宣彦

(72)発明者　モランセ，ジァン・リュク

フランス国オズオワ・ラ・フェリエール７７３３０、リュー・ジョルジュ・ブラッサン　１１番

(72)発明者　レティ，アレン

フランス国ラニ・シュール・マルヌ７７４００、リュー・ドゥ・メッス　９番

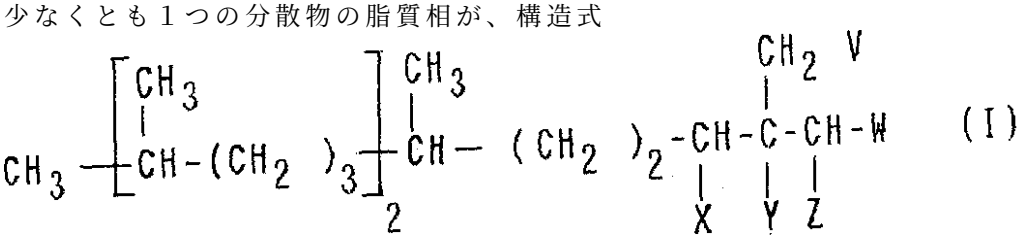
最終頁に続く

(54)【発明の名称】脂質小胞の分散物を含有する化粧品学的または製薬学的組成物、その分散物の製造方法並に脂質小胞の分散物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

少なくとも１つの分散物の脂質相が、構造式



{この式で、Wは－CH_2OH,－COOMまたは－（CH_2）$_2$－COOMであり、MはH、アルカリ金属またはアルカリ土金属であり、ＸとＹとＺとＶとは同一または異なっていて水素原子または水酸基であり、ただしWが－CH_2OH基であるときは基X,Y,ZおよびＶのうち少なくとも１つは水酸基であるものとする；あるいはWは－CH_3基であり、この場合ＸとＹとＺとＶとは次表に示した組合せのＨまたは－OHである}

X	Y	Z	V
OH	OH	OH	OH
OH	H	OH	OH
OH	OH	OH	H
H	OH	OH	OH
H	OH	OH	H
H	H	OH	OH
OH	H	OH	H

で表わされる化合物少なくとも１種を含有することを特徴とする、少なくとも１種のイオン性両親媒性脂質および／または少なくとも１種の非イオン性両親媒性脂質を含有する脂質相膜で区切られ、カプセル化されている相を含有する小胞の、水性分散相中の分散物少なくとも１種を含有する化粧品学的または製薬学的組成物。

【請求項２】

製造式（Ｉ）で表わされる化合物はフィタントリオールと5,9,13,17－テトラメチルオクタデカン酸と3,7,11,15－テトラメチル－1,2,3,4－テトラヒドロキシヘキサデカンと３－ヒドロキシメチル－7,11,15－トリメチル－1,2,4－トリヒドロキシヘキサデカンとにより形成される群から選択される請求の範囲第１項に記載の組成物。

【請求項３】

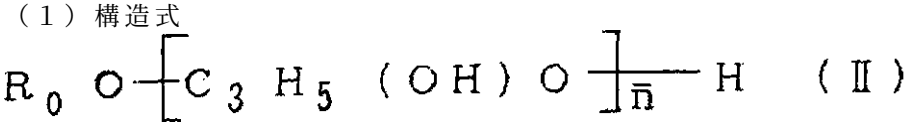
構造式（Ｉ）で表わされる化合物が分散物の脂質相の５～90重量％存在する請求の範囲第１または２項に記載の組成物。

【請求項４】

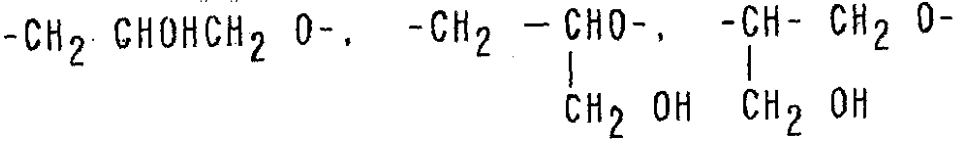
小胞の膜の構成脂質相が

Ａ）以下で定義される非イオン性脂質：

（１）構造式



≪この式で－C_3H_5（OH）Ｏ－は混合物としてまたは個別にとる次の構造



であり、

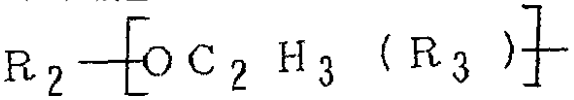
$\underline{\text{で}}_{\mathbf{n}}$

は１～６の平均統計値またはｎ＝１または２でありそして、－C_3H_5（OH）Ｏ－は構造－$CH_2CHOH-CH_2O$－で表され、R_0は

（ａ）飽和または不飽和、直鎖または分枝鎖の、炭素原子数12～30個を含有する脂肪族鎖、ラノリンアルコールからの炭化水素残基または長鎖α－ジオール

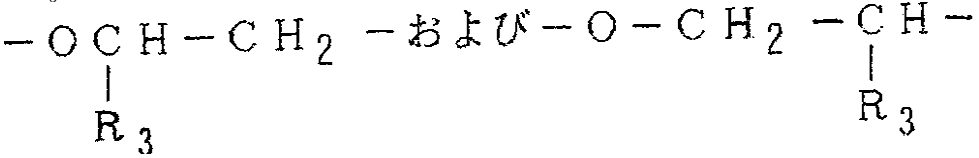
（ｂ）R_1が直鎖または分枝鎖のC_{11}－C_{29}脂肪族基である残基R_1CO

（ｃ）残基

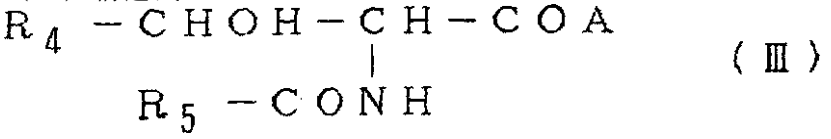


［この式で、R_2はR_0について与えた意味（ａ）または（ｂ）を持つことができ、－OC_2H_3

（R_3）－は混合物としてまたは個別に次の構造



{この式で、R_3はR_0について与えた意味（ａ）をとる}
である］
である≫
で表わされる直鎖または分枝鎖のグリセロール誘導体
（２）２つの脂肪鎖を含有する直鎖または分枝鎖のポリグリセロールエーテル
（３）脂肪鎖を含有するジオール
（４）オキシエチレン化または非オキシエチレン化脂肪アルコールあるいはオキシエチレン化または非オキシエチレン化フィトステロールまたはステロール
（５）エチレンオキシド鎖が直鎖または環式であることができる、ポリオールのオキシエチレン化または非オキシエチレン化エーテルおよびエステル
（６）天然または合成由来の糖脂質と、モノまたはポリ－サッカリドのエーテルとエステルと、特にグルコースのエーテルとエステル
（７）構造式



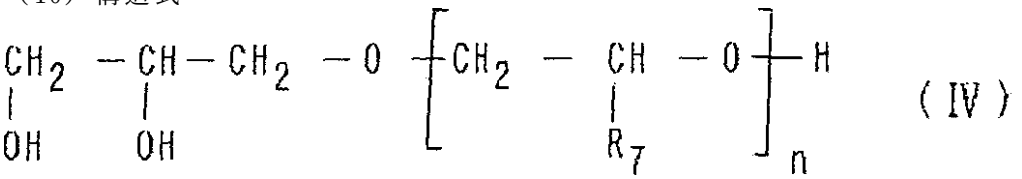
（Ⅲ）

{この式で、R_4はC_7－C_{21}アルキル基またはアルケニル基であり、R_5は飽和または不飽和のC_7－C_{31}炭化水素残基であり、COAは２つの次の群

残基

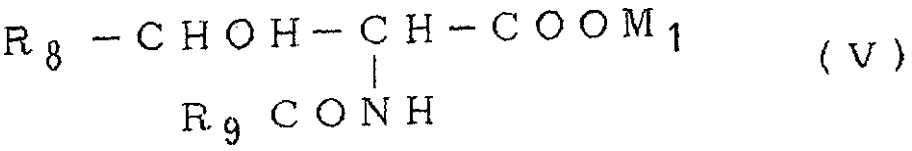


（この式で、Ｂはモノ－またはポリ水酸化、第１または第２アミンから誘導されるアルキル基であり、R_6は水素原子、メチル基、エチル基またはヒドロキシエチル基である）
とＺがC_3－C_7ポリオールの残基である残基－COOZ
とから選択される基である}
で表わされるヒドロキシアミド
（８）天然または合成セラミド
（９）オキシエチレン化脂肪アミンまたはジヒドロキシアルキルアミン
（10）構造式

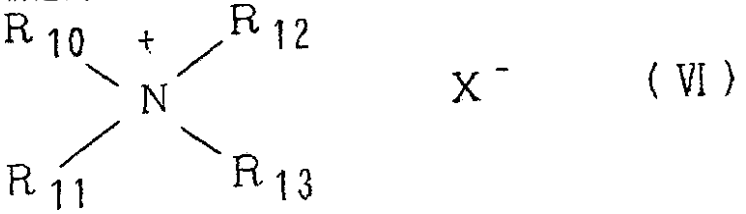


（Ⅳ）

{この式で、R_7は直鎖C_{14}～C_{18}アルキル基またはＡが－OR_{14}である基－CH_2Aであり、R_{14}は直鎖C_{10}～C_{18}アルキル基であり、ｎは１より大きくて、多くても３に等しい平均統計値であるか、更にR_7＝－CH_2Aの場合、ｎはまた２に等しい実数値（非統計的）であることもできる}
で表わされるグリセロール誘導体と
Ｂ）以下で定義するイオン性両親媒性脂質：
（１）次の陰イオン性両親媒性脂質：
化学的または酵素的に変性された天然リン脂質と合成リン脂質、
構造式



（この式で、R_8はC_7-C_{21}アルキル基またはアルケニル基であり、R_9は飽和または不飽和のC_7-C_{31}炭化水素残基であり、M_1はH,Na,K,NH_4またはアミンから誘導される置換されたアンモニウムイオンである）
で表わされる陰イオン性化合物
（２）脂肪アルコールのリン酸エステルと、ヘプチルノニルベンゼンスルホン酸と、酸性硫酸コレステロールおよびそのアルカリ塩と、酸性リン酸コレステロールおよびそのアルカリ塩とリソレシチンと硫酸アルキルとガングリオシドにより形成される群をなす陰イオン性化合物
（３）次の陽イオン性両親媒性脂質：
構造式



（この式で、R_{10}とR_{11}とは同一または異なっていて$C_{12}-C_{20}$アルキル基であり、R_{12}とR_{13}とは同一または異なっていてC_1-C_4アルキル基である）
で表わされる４級アンモニウム誘導陽イオン性化合物
長鎖アミンおよびその４級アンモニウム誘導体と、長鎖アミノアルコールエステルとその塩と４級アンモニウム誘導体
重合性の脂質
により形成される群から選択される脂質少なくとも１つを包含している請求の範囲第１～３項の何れかに記載の組成物。
【請求項５】
R_{14}が直鎖C_{16}アルキル基である請求の範囲第４項に記載の組成物。
【請求項６】
水性分散相が水と、水と少なくとも１つのC_1-C_7アルコールと／または１つのC_1-C_5アルキルポリオールとの混合物により形成される群から選択される請求の範囲第１～４項の何れかに記載の組成物。
【請求項７】
分散物の全脂質相が分散物の全重量に対して0.01～50重量％存在する請求の範囲第１～６項の何れかに記載の組成物。
【請求項８】
両親媒性脂質が脂質相の全重量に対して10～95重量％存在する請求の範囲第１～７項の何れかに記載の組成物。
【請求項９】
両親媒性脂質が脂質相の全重量の40～90％存在する請求の範囲第８項に記載の組成物。
【請求項１０】
小胞が20～3000nmの寸法を持つ請求の範囲第１～９項の何れかに記載の組成物。
【請求項１１】
小胞が20～500nmの寸法を持つ請求の範囲第10項に記載の組成物。
【請求項１２】
化粧品学的および／または製薬学的作用をもつ少なくとも１つの活性要素を含有する請求の範囲第１～11項の何れかに記載の組成物。
【請求項１３】

分散物の小胞の脂質相が化粧品学的および／または製薬学的に活性な油溶性化合物少なくとも１つを含有する請求の範囲第１～12項の何れかに記載の組成物。

【請求項１４】

カプセル化される水性相が化粧品学的および／または製薬学的に活性な水溶性化合物少なくとも１つを含有する請求の範囲第12または13項の何れかに記載の組成物。

【請求項１５】

水性分散相が化粧品学的および／または製薬学的に活性な水溶性化合物少なくとも１つを含有する請求の範囲第12～14項の何れかに記載の組成物。

【請求項１６】

ゲル、ローションまたは漿液の形で提供するための処方添加物少なくとも１つを包含している請求の範囲第12～15項の何れかに記載の組成物。

【請求項１７】

溶剤中に脂質相の種種な構成要素を溶解することにより脂質相を製造し、その溶剤を減圧の下で蒸発させ、

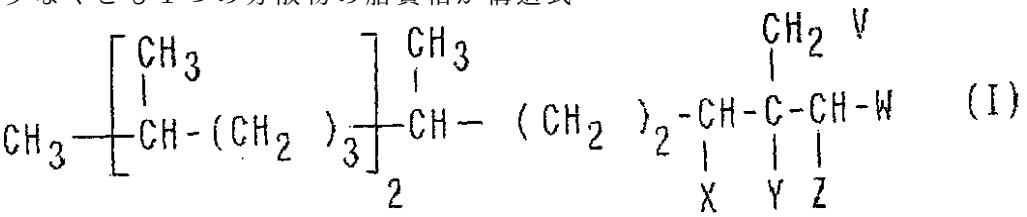
水性分散相を加え、その混合物を機械的方法および／または超音波を用いることにより均一化して小胞分散物を製造する、請求の範囲第１～16項の何れかに記載の組成物中に含有される分散物の製造方法。

【請求項１８】

均一化を温度10～120℃で行う請求の範囲第17項に記載の方法。

【請求項１９】

少なくとも１つの分散物の脂質相が構造式



{この式で、Wは－CH_2OH,－COOMまたは－（CH_2）$_2$－COOMであり、MはH、アルカリ金属又はアルカリ土金属であり、ＸとＹとＺとＶとは同一または異なっていて水素原子または水酸基であり、ただしWが－CH_2OHまたはCOOMであるときは基X,Y,ZおよびＶのうち少なくとも１つは水酸基であるものとする；あるいはWは－CH_3基であり、この場合ＸとＹとＺとＶとは、次の表に示した組合わせのＨまたはOHである}

X	Y	Z	V
OH	OH	OH	OH
OH	H	OH	OH
OH	OH	OH	H
H	OH	OH	OH
H	OH	OH	H
H	H	OH	OH
OH	H	OH	H

で表わされる化合物少なくとも１種を含有する、少なくとも１種のイオン性両親媒性脂質および／または少なくとも１種の非イオン性両親媒性脂質を含有する脂質相膜で区切られ、カプセル化されている相を含有する小胞の、水性分散相中の分散物。

【発明の詳細な説明】

本発明はイオン性および／または非イオン性両親媒性脂質小胞（vesicles）の透明な分散物を含有する化粧品学的および／または製薬学的組成物と、その分散物の製造方法と、その組成物中に用いる新規の分散物とに関する。

小胞を、幾つかの両親媒性脂質、即ち、親油部分と親水部分とから成る分子から製造することは知られている。得られる小胞は１枚のシートまたは幾つかの同心シートから形成されている脂質相膜により区切られていて、その膜はカプセル化されている相として知られる相をカプセル化している閉じられた内容積を限定している。小胞は一般的には、分散相として知られる水性相中の分散物の形で製造される。その両親媒性脂質はイオン性脂質例えば天然レシチン（卵レシチン、大豆レシチン）または合成レシチン（ジパルミトイルレシチン、水素化卵レシチン）であることができる。その両親媒性脂質はまた非イオン性脂質例えば直鎖または分枝鎖ポリグリセロール誘導体、直鎖または分枝鎖ポリグリセロールエーテル、ポリオキシエチレン化脂肪アルコール、ポリオキシエチレン化ステロール、ポリオールエーテル、オキシエチレン化または非オキシエチレン化ポリオールエステル、グリコール脂質、幾つかのヒドロキシアミドなどであることもできる。

脂質相は１つまたはいくつかのイオン性両親媒性脂質、１つまたはいくつかの非イオン性両親媒性脂質あるいは、同時に少くとも１つのイオン性両親媒性脂質と少くとも１つの非イオン性両親媒性脂質とを含有することができる。

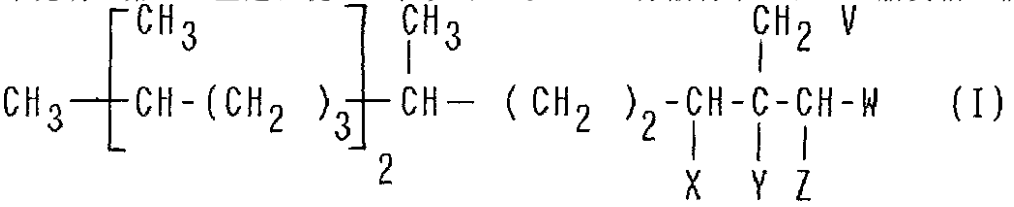
その脂質相中に少くとも１つの親油性で化粧品学的および／または製薬学的に活性な要素を導入すること、導入される反応物の本性と量とは小胞の安定性を損わないように選択されることは知られている。また周知の方法でカプセル化されている水性相および／または水性分散相中に親水性活性要素を導入することも可能である。

提案の動機は透明な分散物から製造される化粧品学的組成物は使用者に一層喜ばれそして一層魅力的な外観を持つから、実質的に透明である小胞の分散物を製造することの探索にある。

自然光に関しての、分散物の透明性（あるいは逆に、不透明性）は本質的に分散媒質の屈折率と分散粒子との屈折率と、これらの粒子の濃度と平均寸法と寸法均一性との関数である。分散物の透明性は特に、分散されている粒子の屈折率と分散媒質の屈折率との差を減少させることおよび／または分散されている粒子の濃度および／または寸法を減少させることにより増大させることができる。勿論脂質小胞の分散物の透明性はこの分散物を希釈することにより改善できるが、分散物中の活性要素の濃度がこれにより減少され、そのことは一般的には避けなければならない。小胞の平均寸法を減少することも試みられたが、それには小胞製造の間強力な機械装置例えば加圧ホモジナイザーまたは超音波を非常に長時間使用する必要があり、それは一層の高い費用になる。また等級分けの方法例えば加圧濾過またはクロマトグラフィーカラムを用いる寸法分別により多分散性を減少させることも考慮されたが、これらの方法は限定的であり高価である。

本発明によれば、脂質相が少くとも１つのイオン性両親媒性脂質および／または少くとも１つの非イオン性両親媒性脂質を含有する小胞の分散物の透明性が、その脂質相中にフィチル鎖を含有するポリオールまたはイソプレン酸（isoprenoic acid）少くとも１つを導入することにより、小胞の製造方法を変更することなく著しく改善されることが発見された。高い脂質濃度、例えば5wt％以上の濃度をもつ分散物でさえも実質的に透明であることが観察された。

本発明の第１の主題は従って、少くとも１つの分散物中において脂質相が構造式



（この式で、Wは－CH_2OH,－COOMまたは－（CH_2）$_2$－COOMであり、MはH、アルカリ金属またはアルカリ土金属であり、XとYとZとVとは同一または異なっていて水素原子ま

たは水酸基であり、ただしWが－CH_2OHであるときは基X,Y,ZおよびVのうち少くとも１つは水酸基であるものとする；あるいはWは－CH_3基であり、その場合XとYとZとVとは次表に示す組合わせのHまたは－OHである）

X	Y	Z	V
OH	OH	OH	OH
OH	H	OH	OH
OH	OH	OH	H
H	OH	OH	OH
H	OH	OH	H
H	H	OH	OH
OH	H	OH	H

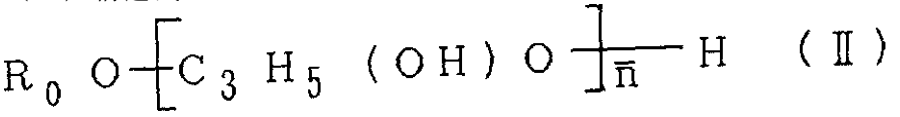
で表わされる化合物少くとも１種を含有することを特徴とする、少くとも１種のイオン性両親媒性脂質および／または少くとも１種の非イオン性両親媒性脂質を含有する脂質相膜で区切られている小胞の水性分散相中の分散物少くとも１種を含有し、その小胞がカプセル化されている相を含有している化粧品学的または製薬学的組成物である。好ましい、構造式（Ｉ）で表わされる化合物はフィタントリオールまたは3,7,11,15－テトラメチル－1,2,3－トリヒドロキシヘキサデカン、5,9,13,17－テトラメチルオクタデカン酸またはテトラオール例えば3,7,11,15－テトラメチル－1,2,3,4－テトラヒドロキシヘキサデカンまたは、フィトールの過酸化水素による酸化でのフィタントリオール合成における副生成物として得られる３－ヒドロキシメチル－7,11,15－トリメチル－1,2,4－トリヒドロキシヘキサデカンである。

上記して説明したように、本発明の組成物の分散物の第１の有利さはこの分散物が高脂質濃度でも透明であることである。

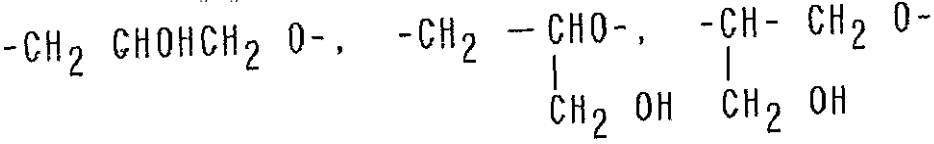
更にその上、幾つかの小胞の製造の場合において、脂質相中への、構造式（Ｉ）で表わされる化合物少くとも１つの導入は、小胞の安定化の目的で、小胞の壁の構成脂質として普通に用いられているコレステロールを減少あるいは排除することを可能にすることを観察した。コレステロールの構造式（Ｉ）で表わされる化合物による置換は、構造式（Ｉ）で表わされる化合物は非常に酸化され難いが、コレステロールは比較的容易に酸化されて望ましくない酸化生成物を与える故に実質的に有利である。更に本発明に従って用いられる分散物は製造中に高価な分別に頼る必要なく低多分散指数で、一般に直接に得られる。最後にこの分散物のあるものの局所適用が角質層の弾性率の減少を可能にすることが見られ、それは化粧品において特別に有利である。

構造式（Ｉ）で表わされる化合物は既知化合物である（例えば“Progress in the chemistry of fats and other lipids,第XIV巻、第１部５－44頁、AK（SIC）Lough,Ralph T.Holman篇、Pergamon Press参照）。Yue等による論文（Biochimica et Biophysica Acta,第1047巻、第１号、１～102頁）により、核磁気共鳴によるフィタン酸のリン脂質層への影響に関する研究のために、リン脂質、特にジパルミトイルホスファチジルコリン、とフィタン酸とを含有する脂質相から小胞の分散物を製造することが知られている。この研究は小胞膜中におけるフィタン酸の存在は磁場においてリン脂質層の再配置を引起すことを示している。R.J.Cushley等による論文（Can.J.of Chemistry,第55巻、1977年、220～226頁）によれば、レシチン小胞の脂質相中へのフィタン酸の導入は小胞膜の構造を非常に不安定にする。また、化粧品中にフィタントリオールを使用すること提案された（CH－A 399,65

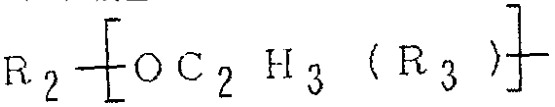
5,JP－A 63/5050およびJP－A 86/236,737参照）。
しかし、現在まで、化粧品学的および／または製薬学的組成物中に構造式（Ｉ）で表わされる化合物を含有する小胞分散物の使用は提案されたことはなく、その使用の特別な有利さ、特に得られる分散物が透明であることについて、技術に熟達した人にも何等提案することができなかつた。
小胞の膜を構成する脂質相において、構造式（Ｉ）で表わされる化合物は脂質相の５～90wt%、好ましくは10～60wt%存在する。５%以下の量では透明性において有意の改善はない。90%以上の量においては、得られる小胞は最早充分には安定ではない。
本発明に従う分散物の小胞膜の構成要素脂質相は周知の方法で、
Ａ）以下に定義する非イオン性脂質
（１）構造式



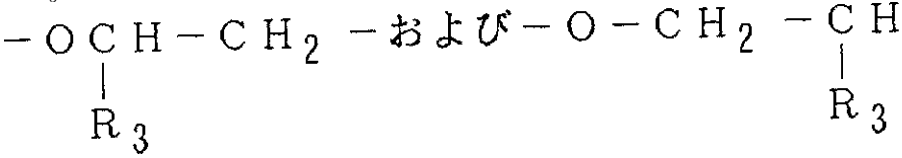
［この式で－C_3H_5（OH）Ｏ－は混合物としてあるいは個別に次の構造



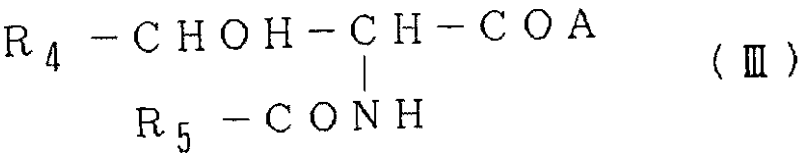
であり、
$\bar{n}$
は１～６の平均統計値あるいはｎ＝１または２であり、－C_3H_5（OH）Ｏ－は構造－$CH_2CHOH-CH_2O$－であり、R_0は
（ａ）飽和または不飽和、直鎖または分枝鎖の、炭素原子数12～30個を含有する脂肪族鎖、ラノリンアルコールからの炭化水素残基または長鎖α－ジオールの残基
（ｂ）R_1が直鎖または分枝鎖のC_{11}－C_{29}脂肪族残基
（ｃ）残基



{この式で、R_2はR_0について与えた意味（ａ）または（ｂ）をとることができ、－OC_2H_3（R_3）は混合物としてまたは個別に次の構造

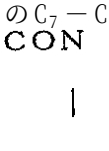


である}
である］
で表わされる直鎖または分枝鎖のグリセロール誘導体
（２）２つの脂肪鎖を含有する、直鎖または分枝鎖のポリグリセロールエーテル
（３）脂肪鎖を含有するジオール
（４）オキシエチレン化または非オキシエチレン化脂肪アルコールあるいはオキシエチレン化または非オキシエチレン化フィトステロールまたはステロール例えばコレステロール
（５）ポリオールのオキシエチレン化または非オキシエチレン化されているエーテルおよびエステル。エチレンオキシド鎖については直鎖または環式であることができる。
（６）天然または合成由来の糖脂質と単糖または多糖のエーテルおよびエステルと特にグルコースのエーテルおよびエステル
（７）フランス特許公開第2,588,256号で公開され、構造式



（Ⅲ）

{この式で、R_4はC_7-C_{21}アルキル基またはアルケニル基であり、R_5は飽和または不飽和のC_7-C_{31}炭化水素残基であり、COAは次の群



（この式で、Ｂはモノ－またはポリ－水酸化されている、第１または第２アミンから誘導されるアルキル基であり、R_6は水素原子、メチル基、エチル基またはヒドロキシエチル基である）

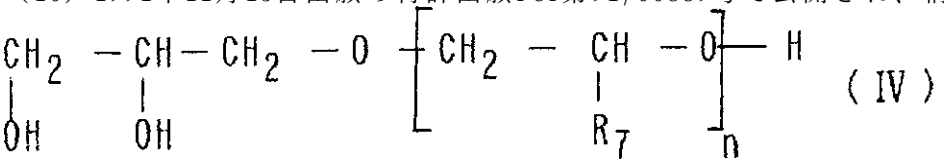
で表わされる残基と、ＺがC3－C7ポリオールの残基である残基－COOZとから選択される基である}

で表わされるヒドロキシアミド

（８）天然または合成セラミド

（９）オキシエチレン化脂肪アミンまたはジヒドロキシアルキルアミン

（10）1991年11月13日出願の特許出願PCT第91/00889号で公開され、構造式



（Ⅳ）

（この式で、R_7は直鎖のC_{14}～C_{18}アルキル基あるいはＡが－OR_{14}である基－CH_2Aであり、R_{14}は直鎖のC_{10}～C_{18}アルキル基、好ましくは直鎖のC_{16}アルキル基であり、ｎは１より大きくて、多くても３と等しい平均統計値であり、加えるにR_7＝－CH_2Aの場合にはｎはまた実数値（非統計的）２に等しいことができる）

で表わされるグリセロール誘導体

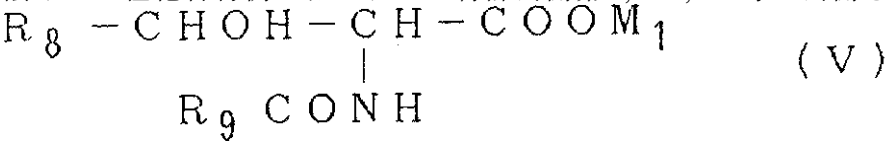
と、

Ｂ）以下で定義するイオン性両親媒性脂質

（１）陰イオン性両親媒性脂質例えば

天然リン脂質、特に卵または大豆レシチンまたはスフィンゴミエリン、化学的または酵素的に改質されているリン脂質、特に水素化レシチンおよび合成リン脂質、特にジパルミトイルホスファチジルコリン

陰イオン性化合物例えばフランス特許公開第2,588,256号で公開され、構造式

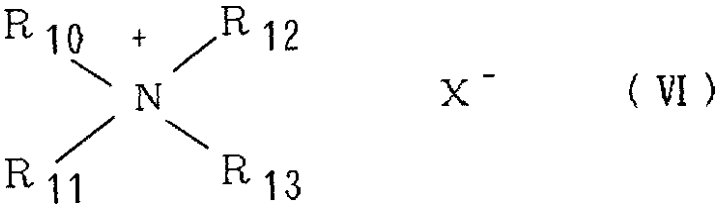


（Ⅴ）

（この式で、R_8はC_7-C_{21}アルキル基またはアルケニル基であり、R_9は飽和または不飽和のC_7-C_{31}炭化水素残基であり、M_1はH,Na,K,NH_4またはアミンから誘導される置換されているアンモニウムイオンである）

で表わされるもの

（２）陰イオン性化合物例えば脂肪アルコールのリン酸エステル例えば酸またはアルカリ塩の形のリン酸ジセチルとリン酸ジミリスチル、ヘプチルノニルベンゼンスルホン酸、酸性硫酸コレステロールおよびそのアルカリ塩と酸性リン酸コレステロールおよびそのアルカリ塩、リソレシチン、硫酸アルキル例えば硫酸セチルナトリウム、ガングリオシド（３）陽イオン性両親媒性脂質例えば、構造式



（この式で、R_{10}とR_{11}とは同一または異なっていてC_{12}－C_{20}アルキル基であり、R_{12}とR_{13}とは同一または異なっていてC_1－C_4アルキル基である）
で表わされる第４級アンモニウム誘導陽イオン性化合物
長鎖アミンとその４級アンモニウム誘導体および長鎖アミノアルコールエステルとその塩と４級アンモニウム誘導体
重合性の脂質例えばRingsdorfその他により“Angewandte Chemie"第27巻、第１号、1988年１月、129－137頁に記載のもの
により形成される群から選択する脂質少くとも１つを包含することができる。
一緒に用いる両親媒性脂質は小胞脂質相の全重量の、好ましくは10～95%、より特別には40～90%である。
非脂質添加物例えば幾つかのポリマー例えばポリペプチドと蛋白質を小胞の壁を構成する脂質相に添加することができる。
本発明に従う水性分散相は水または水と少くとも１つの水に混合する溶剤例えばC_1－C_7アルコールとC_1－C_5アルキルポリオールとの混合物より成ることができる。水性分散相はまた、分散物の透明性を変更しないまたはほんの少しだけ変更するだけである限り、溶解した化合物例えば糖、有機または無機の塩あるいはポリマーを含有することができる。
分散物中の全脂質相濃度は分散物の全重量に対して0.01～50wt%、好ましくは１～20wt%である。分散されている小胞は20～3000nm、好ましくは20～50nmの寸法を持つ。
本発明に従う組成物はどんな活性要素も存在しなくても皮膚処置用の化粧品学的生成物として用いることができる。特に、構造式（Ｉ）で表わされる化合物がフィタントリオールの場合、その組成物の局所適用は角質層の弾性率を減少させることを可能にする。
しかし、本発明の組成物はまた化粧品学的および／または製薬学的作用を持つ少くとも１つの活性要素を含有することもできる。
周知の方法で、分散物の小胞の脂質相に、少くとも１つの、化粧品学的および／または製薬学的に活性な油溶性化合物を導入することができる。本発明に従えば、使用する、構造式（Ｉ）で表わされる化合物と相溶性があり、組成物の透明性を損うように変更しない限り、どんな油溶性活性要素を用いることも可能である。後者には限定しない例としてレチン酸とリポプロチドとステロイドとを挙げてもよい。
小胞にカプセル化される相は一般には水性相である。周知の方法で水溶性活性要素をカプセル化される相中および／または分散相中に導入できる。この型の非常に多くの化合物が文献に挙げられた。限定しない例としてはグリセロールとソルビトールとエリトルロースと抗生剤とを挙げてもよい。
両親媒性活性要素はまたカプセル化された水性相および／または分散水性相と小胞の脂質相との間に分布されることもできる。
本発明に従う組成物中に用いることができる活性要素のリストを以下の第１表に与える。

第１表

機能	使用できる活性ある薬剤
酸化防止剤 または 遊離基防止剤	次の植物の抽出物： サンザシ イチョウ 緑茶 ブドウ ローズマリー 酵素：SEDERMA により名称SB 12 の下に市販されていて、ラクトフェリンとラクトペルオキシダーゼとグルコースオキシダーゼとチオシアン酸カリウムとの混合物より成るもの スーペルオキシドデイスムターゼ グルタチオンペルオキシダーゼ 藻類より抽出されたスーペルフィコデイスムターゼ 補酵素Ｑ、特に補酵素Ｑ１０ 金属イオン封鎖剤、特にポリリン酸誘導体 タンニン セレニウムとその誘導体、特にセレノメ

チオニン
ペプチド例えば脾臓と胸腺との抽出物の混合物と、チオリムと不安定化されている牛血清アルブミン
蛋白質例えば海産巻貝から抽出された銅含有蛋白質と銅のない同じ蛋白質
フラボノイド、特にカテキンとプロアントシアニジンとフラバノールとフラボンとイソフラボンとフラバネノールとフラバノンとフラバンとカルコン
カロテノイド、特にβ－カロテンとアナット－
ソルボヒドロキサミン酸
トコフェロール、特にα－トコフェロールと酢酸α－トコフェロール
アスコルビルパルミタート
没食子酸プロピル
カフェイン酸とその誘導体
アスコルビン酸
ホモゲンチジン酸
エリソルビック酸（erythorbic acid）
ノルジヒドログアイアレチン酸
リジンラウリルメチオナート
ブチル化ヒドロキシアニソール
ブチル化ヒドロキシトルエン

	“ＳＯＤ様”物質
水和剤 または 湿潤剤	汗の再構成物［規準湿潤化因子（Normal Moisturing Factors：NMF）］ ピログルタミン酸ナトリウム ヒアルロン酸 キトサン誘導体（カルボキシメチルキチン） β－グリセロホスファート ラクタミド アセタミド 乳酸エチルと乳酸ナトリウムと乳酸トリエタノールアミン ピロリドンカルボン酸金属塩、特にMg，Zn，Fe，CaまたはNa塩 チアモルホリノン オロチン酸 α－水酸化C_3～C_{20}カルボン酸、特にα－ヒドロキシプロピオン酸 ポリオール、特にイノシトール、グリセロール、ジグリセロール、ソルビトール ポリオールグルコシド、特にアルギナートとグアー 蛋白質、特にゼラチンと可溶性コラーゲン 酸残基ＲＣＯがC_{13}－C_{19}炭化水素鎖を

	含有する、アミノ酸またはポリペプチドのモノ－またはポリ－アシル化誘導体から選択されたリポプロチド、特にパルミトイルカゼイン酸、パルミトイルコラーゲン酸、ヒドロキシプロリンのＯ，Ｎ－ジパルミトイル誘導体、ステアロイルグルタミン酸ナトリウム、コラーゲンステアロイルトリペプチド、コラーゲンオレイルテトラーおよびペンター－ペプチド、ヒドロキシプロリンリノレアート 尿素およびその誘導体、特にメチル尿素 皮膚組織抽出物、特にLaboratories Serobiologiques de Nancy(LSN)により名称“OSMODYN ”の下に市販され、ペプチドとアミノ酸とサッカリドと１７％のマンニトールとを含有するもの 更に特別には、グリセロールと尿素とパルミトイルカゼイン酸との組合せ物
メラニン制御剤： 1)日焼促進剤	ベルガモット油とミカン油 α－ＭＳＨとその合成同族体 カフェイン チロシン誘導体、特にグルコースチロシナートとＮ－マリルチロシン
2)脱色	アスコルビン酸またはビタミンＣおよびその誘導体、特にリン酸アスコルビルマ

	グネシウム ヒドロキシ酸、特にグリコール酸 コウジ酸 アルブチンとその誘導体 ヘモシアニン（海産巻貝の銅含有蛋白質）とアポヘモシアニン（銅のない前記と同じ蛋白質） ヒドロキノンとその誘導体、特にモノアルキルエーテルとベンジルエーテル
皮膚着色（人工日焼け）	ο－ジアセチルベンゼン インドール ジヒドロキシアセトン エリトルロース グリセルアルデヒド γ－ジアルデヒド、特にタルトルアルデヒド
脂質制御剤（体重減少と抗座瘡と抗脂漏）	ビタミンと痕跡元素との複合体、特にビタミンB_6／亜鉛複合体 オリザノール アゼライン酸 キサンチンとアルキルキサンチン、特にコラとカフェインとテオフィリンとの抽出物 環式および非環式のアデノシンモノホスファート

	アデノシントリホスファート
	キヅタ抽出物
	マロニエ抽出物
	藻類抽出物、特に赤色藻（Fucus serratus）抽出と細胞沪過液（cytofiltrate）
	朝鮮人参抽出物
	ゲニンとアシアチン酸とを含有するCentella asiatica 抽出物（アシアチコシド）
	チオキソロン（ＨＢＴ）
	ｓ－カルボキシメチルシステイン
	ｓ－ベンジルシステアミン
抗老化と抗しわ	例えば大豆とアボカドとの不鹸化物
	不飽和脂肪酸、特にリノレン酸とリノレイン酸
	ヒドロキシ酸、特にグリコール酸
	成長因子
	痕跡元素／ビタミン複合体、特にB_6／Ｚｎ
	５－ｎ－オクタノイルサリチル酸
	アデノシン
	レチノールおよびその誘導体、特に酢酸レチノールとパルミチン酸レチノール
	レチノイド、特にCis-またはtrans-レチン酸と、EP-A-2,570,377とEP-A-199,636とEP-A-325,540とヨーロッパ特許出願第

	90-325,540号とに公開されているもの レチノイドとキサンチンとの組合わせ物 ヒドロキシプロリン シアル酸 脾臓および胸腺の不安定化されている抽出物とチオリムと、“SILAB ”社により商標“SILAB ”の下に販売されている牛血清アルブミン 動物胎盤抽出物、特にエキシル K 100a（マトリックス）0.2%で安定化されている、水中5.5%牛胎児抽出物 プロテオグリカン、特に安定化された5%牛気管軟骨プロテオグリカン（プロテオデルミン） 初乳 細胞酸化因子、特にオクタコサモール
抗－ＵＶ	UV遮蔽剤、特に２－エチルヘキシルｐ－メトキシシンナマート ベンゾフェノン ベンジリデンカンファーおよびその誘導体、特に２，２′，４，４′－テトラヒドロキシベンゾフェノンと２－ヒドロキシ－４－メトキシベンゾフェノン－５－スルホン酸 ｐ－アミノ安息香酸

	ジプロピレングリコールサリチラート オクチルサリチラート 商標名EUSOLEX 8020またはPARSOL 1789の下に販売されているジベンゾイルメタン誘導体と 商標名EUSOLEX 232 , UNIVUL T 150, UNIVUL N 539, ESCALOL 507 の下に販売されている生成物
角質溶解	サリチル酸とその誘導体例えばアルキルサリチル酸、特に５－ｎ－オクタノイルサリチル酸と５－ｎ－ドデカノイルサリチル酸、Ｎ－ヘキサデシルピリジニウムサリチラート レチン酸 蛋白分解酵素、特にトリプシン、α－キモトリプシン、パパイン、ブロメラインおよびペプシン 過酸化ベンゾイル 尿素 α－ヒドロキシ酸
皮膚軟化剤	エステル例えばアジピン酸イソプロピル
抗炎症	コルチコイド例えばβ－メタソン１７－アセタート、インドメタシン、ケトプロフェン、フルフェナミン酸、イブプロフェン、ジクロフェナック、ジフルニサー

	ル、フェンクロフェナック、ナプロクセン、ピロキシカム およびスリンダック
	グリセロールモノステアリルエーテル（バチルアルコール）とグリセロールモノセチルエーテル（チミルアルコール）
	グリシレチン酸とその塩、特にアンモニア塩
	α－ビサボロール（カモミレ抽出物）
	シンコニン
	植物の抽出物例えばアルニカ、アロエ、ヤグルマギク水
	分裂組織の抽出物、特にオークの根の抽出物
	プランクトン
冷却	メントール
	乳酸メチル
瘢痕形成	スキンツリー（skin tree）、ミモサテニュイフローラ（mimosa tenui flora）抽出物
	Centella asiatica 抽出物
	β－グリシレチン酸
	ヒドロキシプロリン
	アルギニン
	胎盤抽出物

	イースト抽出物
	ファガラミド
	Ｎ－アセチルヒドロキシプロリン
	アセクサミン酸とその誘導体
血管保護	フラボノイド、特にルチン誘導体例えばエトキサゾルチンとプロピルスルホン酸ルチンナトリウム
	植物抽出物例にイチョウ油性抽出物とマロニエ（エスシン）抽出物キヅタ（サポニン）抽出物およびナギイカダ抽出物
	α－トコフェロールニコチナート
抗細菌，抗真菌	臭化トリメチルセチルアンモニウム
	ソルビン酸
	過酸化ベンゾイル
	塩化セチルピリジニウム
	塩化ベンザルコニウム
	ｐ－ヒドロキシ安息香酸とその塩
	２－ブロモ－２－ニトロ－１，３－プロパンジオール
	３，４，４′－トリクロロカルバアニリド
	２，４，４′－トリクロロ－２－ヒドロキシジフェニルエーテル
	デヒドロ酢酸
	グリセロールおよびプロピレングリコー

	ル中のグレープフルーツ抽出物
	クロルヘキシジン
	ヘキセチジン
	ヘキサミジン
昆虫忌避剤	ジメチルトルアミド
抗発汗剤	アルミニウムクロロヒドラート
	塩化アルミニウム
	乳酸ナトリウム／アルミニウムクロロヒドロキシ複合体
	ジルコニルクロロヒドラート
脱臭剤	酸化亜鉛
	リシノレン酸亜鉛
	２－エチル－１，３－ヘキサンジオール
	ヘキサクロロフェン
	商標名“IRGASAN DP 300”の下に販売されている製品
ふけ止め	オクトピロックス
	オマジン
	コールタール
	１－ヒドロキシ－４－メチル－２，４，４－トリメチル－６－ペンチル－２－ピリジノン（pyridinone;sic）
	硫化セレン
抜毛止め	グルクロニダーゼ阻害剤
	ムコポリサッカリド（sic）

	ニコチン酸メチルまたはヘキシル
	フオルスコリン
	ミノキシジル
	キサンチン
	レチノイド
染毛剤	酸化塩基とカップラー
	直接染料
	自己酸化染料
毛髪漂白剤	過酸化水素
パーマネントウエーブ用還元剤	チオグリコール酸
	システイン
	システアミン
	Ｎ－アセチルシステイン
	Ｎ－アセチルシステアミン
	チオグリコール酸グリセロール
皮膚および毛髪コンディショナー	陽イオン性ポリマー、カチオン

本発明に従う組成物中に含有する分散物は両親媒性脂質小胞製造のためのどんな製造方法ででも製造できる。製造の種種な方式は“Les liposomes en biologie cell ulaire et pharmacologie"［Liposomes in cell biology and pharmacology］,INSERM Publication/John Libbey Emotext,1987年,6～８頁に記載されている。

本発明に従う小胞分散物は好ましくは下に記載の方法により製造する。

－第１段階において、脂質相を、小胞膜形成前に、溶剤中に両親媒性脂質と構造式（Ｉ）で表わされる化合物と、場合によつては油溶性の製薬学的および化粧品学的に活性な化合物とを溶解することにより製造し、そしてその溶剤を減圧の下に蒸発させる。

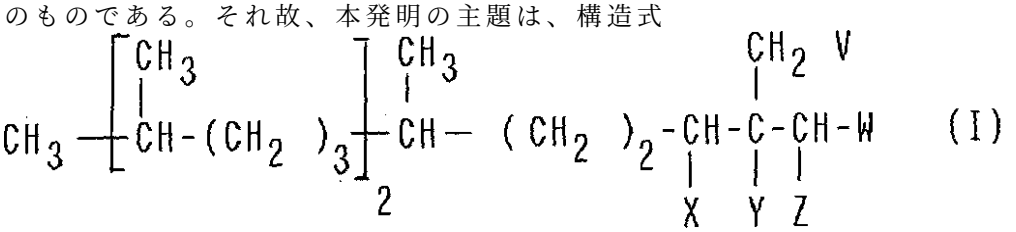
－第２段階において、水性の分散相を添加し、その混合物を振盪および／または超音波により機械的に均一にして小胞分散物を作る。

均一化は温度10～120℃、好ましくは30～80℃で行う。

本発明に従う組成物は、それ自身の化粧品学的活性も皮膚薬学的活性も持たない処方添加物を周知の方法で水性分散相に添加することによりゲル，ローションまたは漿液の形で提供できる。これらの添加物にはゲル化剤とポリマーと防腐剤と染料と芳香物とを挙げてもよい。

本発明の他の主題は本発明に従う、組成物中に用いられる小胞分散物であり、それは新規

のものである。それ故、本発明の主題は、構造式



{この式で、Wは、MがH、アルカリ金属またはアルカリ土金属である、－CH_2OH,－COOMまたは－（CH_2）$_2$－COOMであり、この場合XとYとZとVとは、Wが－CH_2OHまたはCOOMである時は基X,Y,ZまたはVの少くとも１つは水酸基であると言う条件で、同一または異なっていて水素原子または水酸基であるか
そうでなければWは－CH_3基であり、この場合XとYとZとVとは以下の表の各行に示されるように組合されたHまたは－OHであるか何れかである}

X	Y	Z	V
OH	OH	OH	OH
OH	H	OH	OH
OH	OH	OH	H
H	OH	OH	OH
H	OH	OH	H
H	H	OH	OH
OH	H	OH	H

で表わされる化合物少くとも１つを含有していることを特徴とする、少くとも１つのイオン性両親媒性脂質と／または少くとも１つの非イオン性両親媒性脂質とを含有する脂質相膜により区切られていて、カプセル化している相を含有する小胞の、水性分散相中の分散物である。
化粧品学的および／または製薬学的組成物の製造に用いられるこれらの透明な分散物のより詳細な説明は上記した。
本発明の主題をよりよく理解されるために、純粋に説明であつて非限定的実施例の方法で幾つかの態様を記載する。
以下に与えられる実施例において、分散物は次の方法で製造する。
以下の表IIに与えられている組成をもつ脂質相1.5gを100ml丸底フラスコ中に入れ、前記表中に示す溶剤中へ溶解させる。それからその溶剤を、回転蒸発器を用い、40℃で順次雰囲気圧から約500Paまでの段階で蒸発させる。
水中0.02wt%のナトリウムアチド（NaN_3）溶液28.5gを、以下の表II中に与えた時間と温度とで得られた脂質相膜に加える。
得られる混合物を“Prolabo"社により名称“Oscill 12"の下に市販されている振動腕木振盪機を用いて攪拌する。
得られ、温度30℃にされた分散物を“Branson Sonic Power"社により名称“Sonifier B30"の下に市販されている超音波ホモジナイザーを用い、次の設定
－作動サイクル:50%
－動力設定：位置５
で２分間処理する。

得られた分散物に対し、次の測定を行う。
－粒子寸法、“Coulter Electronics"社により、名称“Coulter N4"の下に市販されている、準弾性散乱の原理で作動する装置による。小胞の粒子寸法はナノメーターで表わされる平均直径（ｄ）と寸法多分散係数（Ｑ）とで特徴づけられる。２つのパラメーターはキュムラント法により計算される。これらの測定は小胞分散物約0.3wt%含有する希釈物に対して行われる。
－分散物の光学密度、“Beckman"社により名称“U.V.5230"の下に市販されている紫外／可視分光光度計を用い、測定は水中ナトリウムアチド0.02wt%溶液を用い、分散物を1/4に希釈し、厚さ0.2cmのセル中、450nmで行う。得られる光学密度OD_{450}が低ければ低い程、分散物の透明度が大きい。
脂質相中に構造式（Ｉ）で表わされる化合物は存在せず、構造式（Ｉ）で表わされる化合物と同じ結合鎖長をもつ非分枝鎖のポリオールである1,2－ヘキサデカンジオールの存在の下に比較試験を行った。
結果を以下の表IIに与える。

表 II

実施例番号	脂質相の組成		製造条件		d(nm)	多分散度 Q	OD_{450}
			脂質相製造に用いた溶剤	混合物の撹拌			
1*	脂質1	0.825g	ジクロロメタン 6.7ml とメタノール1.7ml	2時間, 45℃	174	0.21	0.70
	コレステロール	0.600g					
	DCP	0.075g					
2	脂質1	0.825g	ジクロロメタン 8.4ml とメタノール1.7ml	2時間, 45℃	168	0.15	0.24
	コレステロール	0.300g					
	フィタントリオール	0.300g					
	DCP	0.075g					
3*	脂質1	0.825g	ジクロロメタン 6.7ml とメタノール1.7ml	2時間, 45℃	155	0.22	0.40
	コレステロール	0.300g					
	1,2-ヘキサデカンジオール	0.300g					
	DCP	0.075g					
4*	脂質2	0.825g	クロロホルム 6.7ml とメタノール1.7ml	2時間, 70℃	178	0.35	0.67
	コレステロール	0.600g					
	DCP	0.075g					
5	脂質2	0.825g	クロロホルム 6.7ml とメタノール0.8ml	2時間, 70℃	188	0.21	0.38
	コレステロール	0.300g					
	フィタントリオール	0.300g					
	DCP	0.075g					
6*	脂質2	0.825g	クロロホルム 6.7ml とメタノール1.7ml	2時間, 70℃	177	0.25	0.69
	コレステロール	0.300g					
	1,2-ヘキサデカンジオール	0.300g					
	DCP	0.075g					

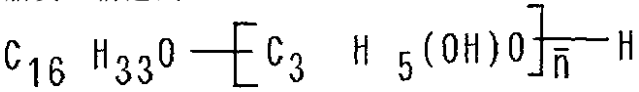
7*	脂質3 0.825g コレステロール 0.600g DCP 0.075g	ジクロロメタン6.7ml とメタノール1.7ml	2時間, 70℃	129	0.26	0.10
8	脂質3 0.825g コレステロール 0.300g フィタントリオール 0.300g DCP 0.075g	ジクロロメタン6.7ml とメタノール1.7ml	2時間, 70℃	104	0.28	0.05
9*	脂質3 0.825g コレステロール 0.300g 1,2-ヘキサデカンジオール 0.300g DCP 0.075g	ジクロロメタン6.7ml とメタノール1.7ml	2時間, 70℃	115	0.25	0.10
10*	脂質4 0.713g コレステロール 0.712g DCP 0.075g	ジクロロメタン6.7ml	2時間, 70℃	165	0.31	0.68
11	脂質4 0.713g コレステロール 0.277g フィタントリオール 0.435g DCP 0.075g	ジクロロメタン6.7ml とメタノール1.7ml	2時間, 70℃	140	0.16	0.17
12*	脂質4 0.713g コレステロール 0.277g 1,2-ヘキサデカンジオール 0.435g DCP 0.075g	ジクロロメタン6.7ml とメタノール1.7ml	2時間, 70℃	181	0.15	0.65
13	脂質4 0.713g コレステロール 0.277g 混合物（フィタントリオール+フィタンテトロール） 0.435g DCP 0.075g	ジクロロメタン5ml とメタノール1.7ml	2時間, 70℃	133	0.21	0.14
14*	脂質1 1.050g コレステロール 0.375g DCP 0.075g	ジクロロメタン10mlとメタノール2ml	2時間, 45℃	137	0.22	0.39
15	脂質1 1.050g フィタントリオール 0.375g DCP 0.075g	ジクロロメタン10mlとメタノール2ml	2時間, 45℃	118	0.21	0.10

＊本発明の部分を形成しない

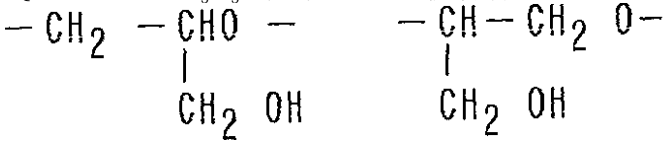
この表中の種種な構成要素は次の通り：
脂質1:“Lucas Meyer"社により名称“Epikuron 200"の下に販売されているレシチン
コレステロール：“Prolabo"社により市販されているもの
DCP:リン酸ジセチルナトリウム
脂質2:“Quest International"社により名称“Lecinol S 10"の下に市販されている水素化レシチン
脂質3:非イオン性両親媒性脂質：“ICI Atlas"社により名称“Brij 58"の下に市販されている、エチレンオキシド単位平均20を含有するポリオキシエチレン化ヘキサデシルアルコ

ール

脂質4:構造式



{この式で－C_3H_5（OH）O－は混合物としてまたは個別に次の構造

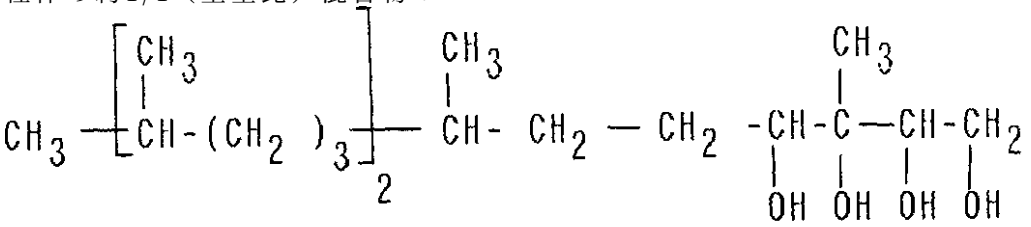


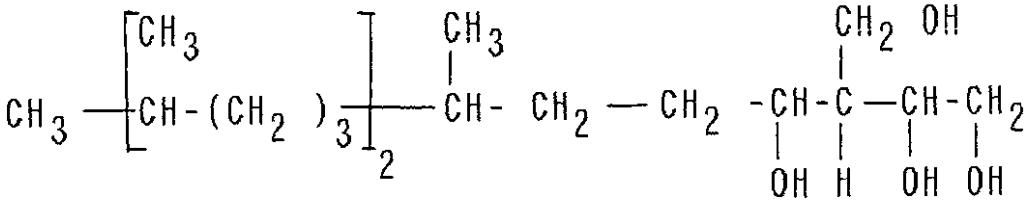
であり、

$\bar{n}$

は３に等しい平均統計値である}

混合物（フィタントリオール＋フィタンテトロール）：混合物としてまたは個別の次の異性体の約1/1（重量比）混合物：





フロントページの続き

(72)発明者　ヴァンレベルゲ，ギー
フランス国ヴィルヴォード７７４１０、モン・ジェ・ラ・トゥール、リュー・デュ・ジェネラル・ドゥ・ゴール　４０番

審査官　▲高▼岡　裕美

(56)参考文献　特開平０４－０６９３１６（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.[7]，ＤＢ名)
A61K 7/00 - 7/50
A61K 9/00 - 9/72
A61K 47/00 - 47/48
CA(STN)
REGISTRY(STN)