

(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2010-138154

(P2010-138154A)

(43) 公開日 平成22年6月24日(2010.6.24)

(51) Int.Cl.

**A61K 8/97 (2006.01)**  
**A61K 8/63 (2006.01)**  
**A61Q 19/08 (2006.01)**  
**A61Q 19/02 (2006.01)**

F 1

A 6 1 K 8/97  
A 6 1 K 8/63  
A 6 1 Q 19/08  
A 6 1 Q 19/02

テーマコード(参考)

4 C 0 8 3

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 16 頁)

(21) 出願番号

特願2008-318857 (P2008-318857)

(22) 出願日

平成20年12月15日 (2008.12.15)

(71) 出願人 000113470

ポーラ化成工業株式会社

静岡県静岡市駿河区弥生町6番48号

(72) 発明者 多田 明弘

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560番地

ポーラ化成工業株式会社戸塚研究所内

(72) 発明者 金丸 晶子

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560番地

ポーラ化成工業株式会社戸塚研究所内

(72) 発明者 赤松 尚

神奈川県横浜市神奈川区高島台27-1

ポーラ化成工業株式会社横浜研究所内

最終頁に続く

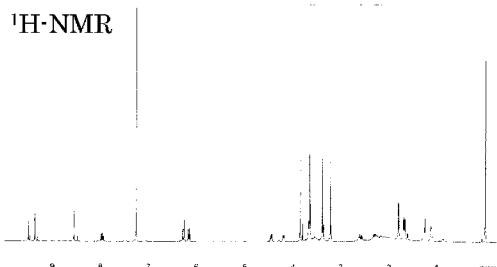
(54) 【発明の名称】エージング対応用の皮膚外用剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】くすみ改善効果を有する化粧料を提供する。

【解決手段】1) トリテルペン酸乃至はその誘導体と、  
2) 次に示す特性を有するYAC化合物及び/又はその  
塩からなる皮膚外用剤。(1)  $\lambda_{max}$ を405~415  
nmと、660~670 nmと有する。(2) 特定の  
1H-NMRスペクトルを有する。(3) 以下の条件で  
のHPLC分析において、15分前後にシングルピーク  
を示す。(移動相: 90%アセトニトリル、カラム: O  
DS 4.6 × 250 mm、流速: 1 ml/min.、温  
度: 40°C、検知: 紫外部210 nm)(4) 化学組成  
式は  $C_{34}H_{40}O_9$  であり、質量分析スペクトルは 5  
93 ( $M + H$ ) 前記トリテルペン酸は、ウルソール酸、  
オレアノール酸、アジア酸及びベツリン酸から選択され  
るものであることが好ましい。

【選択図】図1



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

1) トリテルペン酸乃至はその誘導体と、2) 次に示す特性を有する YAC 化合物及び/又はその塩とを含有することを特徴とする、皮膚外用剤。

<YAC 化合物の特性>

(1)  $\max$  を  $405 \sim 415 \text{ nm}$  と、 $660 \sim 670 \text{ nm}$  とに有する。

(2) 図 1 に示す  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルを有する。

(3) 図 2 に示す  $^{13}\text{C-NMR}$  スペクトルを有する。

(4) 以下の条件での HPLC 分析において、15 分前後にシングルピークを示す。

移動相：90% アセトニトリル

カラム：ODS4.6 × 250 mm

流速：1 ml/min.

温度：40

検知：紫外部 210 nm

(5) 化学組成式は  $C_{34}H_{40}O_9$  であり、質量分析スペクトルは 593 ( $M + H$ )

## 【請求項 2】

前記トリテルペン酸は、ウルソール酸、オレアノール酸、アジア酸及びベツリン酸から選択されるものであることを特徴とする、請求項 1 に記載の皮膚外用剤。

## 【請求項 3】

前記トリテルペン酸の誘導体は、トリテルペン酸の脂肪族又は芳香族のエステル、トリテルペン酸のリン酸エステル及びそれらの塩から選択されるものであることを特徴とする、請求項 1 又は 2 に記載の皮膚外用剤。

## 【請求項 4】

前記 YAC 化合物を、キク科ヨモギ乃至はキク科カワラヨモギの地上部の抽出物として含有することを特徴とする、請求項 1 ~ 3 何れか 1 項に記載の皮膚外用剤。

## 【請求項 5】

前記キク科ヨモギ乃至はキク科カワラヨモギの地上部の抽出物における、YAC 化合物の含有量は、10 - 6 質量 % ~ 10 - 2 質量 % であることを特徴とする、請求項 4 に記載の皮膚外用剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、皮膚外用剤に関し、更に詳細にはエージング対応用に好適な皮膚外用剤に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

ウルソール酸、オレアノール酸、アジア酸、ベツリン酸などのトリテルペン骨格とカルボキシル基をその構造に含む、トリテルペン酸は、美白作用、抗光老化作用などの種々の皮膚への作用を有し、化粧料などの皮膚外用剤の有効成分として有用であることが知られている（例えば、特許文献 1、特許文献 2、特許文献 3、特許文献 4 を参照）。しかしながら、トリテルペン酸には皮膚外用剤の製剤成分との相溶性の問題が存し、その溶解性を改善するための、エステル化の検討が行われ、当該エステルとしては、脂肪族エステルの他、芳香族エステル（例えば、特許文献 5 を参照）、リン酸エステル（例えば、特許文献 6 を参照）等がその例として好ましく例示できる。この様な誘導体化により相溶性は著しい改善を示し、その使用性は高まっている。

## 【0003】

一方、皮膚老化現象においては、アドバンスド・グリケーション・エンドプロダクト（以下、AGEs と略することもある）が重要な役割を担っており、これを分解する成分としてはオリーブの葉の抽出物、ヨモギの葉の抽出物などが存することが知られている（例えば、特許文献 7、特許文献 8、特許文献 9 を参照）。本発明者らは、これらの内、ヨモ

10

20

30

40

50

ギの抽出物中のAGEs分解作用の有効成分を精製し、以下の化学特性を有するYAC化合物を見出している。この様な性状値を有する化合物は文献上は知られていない。

<YAC化合物の特性>

(1) maxを405~415nmと、660~670nmとに有する。

(2) 図1に示す<sup>1</sup>H-NMRスペクトルを有する。

(3) 図2に示す<sup>13</sup>C-NMRスペクトルを有する。

(4) 以下の条件でのHPLC分析において、15分前後にシングルピークを示す。

移動相：90%アセトニトリル

カラム：ODS4.6×250mm

流速：1ml/min.

10

温度：40

検知：紫外部210nm

(5) 化学組成式はC<sub>34</sub>H<sub>40</sub>O<sub>9</sub>であり、質量分析スペクトルは593(M+H)

【0004】

他方、化粧料に於いて、「くすみ対応」は近年重要な課題となっている。従前、くすみはメラニンの蓄積と、その分布様式(メラニンの分布の不均一性)に起因するものである(例えば、特許文献10を参照)、或いは、血行の不順やそれによって生じるヘモグロビン酸素飽和度の低下によるものである(例えば、特許文献11を参照)等の諸説が存するが、その原因については明確ではない。又、明らかな点ではくすみはメラニン産生抑制作用を有する美白剤によって多少の改善はするが、解消はしない等の特性を有し、単一原因によるよりは、複合化した原因背景が存することが推測される。又、この素因によって「くすみ」の一言に包含されている生理現象に於いても多種多様なものが存することが推測される。又、この様なくすみが存することにより、第三者に於ける外観印象において、「疲れている」、「元気がない」、「加齢している」等のネガチブな印象を形成せしめることから、その対応が求められていたが、スキンケアに於いては根本的な解決策が存しないため、メークアップ化粧料による外観印象の改変によって対応されるのが常であった(例えば、特許文献12を参照)。確かに、外観印象の改変による対応手段も重要であるが、スキンケアにより、くすみの存在そのものに対応することも望まれており、この様なスキンケア手段の開発が望まれていた。

20

【0005】

30

【特許文献1】特開2000-302659号公報

【特許文献2】特開2000-229840号公報

【特許文献3】特表2002-520375号公報

【特許文献4】特表2002-506802号公報

【特許文献5】特開平09-143050号公報

【特許文献6】WO/2006/132033のパンフレット

【特許文献7】特開2001-122758号公報

【特許文献8】特開2001-108622号公報

【特許文献9】特開2007-161663号公報

【特許文献10】特開平09-38045号公報

40

【特許文献11】特開2008-50316号公報

【特許文献12】特開2007-291066号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、この様な状況下為されたものであり、くすみ改善効果を有する化粧料を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

この様な状況に鑑みて、本発明者らはくすみ改善効果を有する化粧料を求めて、銳意研

50

究努力を重ねた結果、1) トリテルペン酸乃至はその誘導体と、2) 次に示す特性を有するYAC化合物及び/又はその塩とを含有する化粧料がその様な特性を有していることを見出し、発明を完成させるに至った。

< YAC 化合物の特性 >

(1) maxを405~415 nmと、660~670 nmとに有する。

(2) 図1に示す1H-NMRスペクトルを有する。

(3) 図2に示す13C-NMRスペクトルを有する。

(4) 以下の条件でのHPLC分析において、15分前後にシングルピークを示す。

移動相：90%アセトニトリル

カラム：ODS4.6×250 mm

流速：1 ml/min.

温度：40

検知：紫外部210 nm

(5) 化学組成式は $C_{34}H_{40}O_9$ であり、質量分析スペクトルは593(M+H)

即ち、本発明は、以下に示すとおりである。

<1> 1) トリテルペン酸乃至はその誘導体と、2) 次に示す特性を有するYAC化合物及び/又はその塩とを含有することを特徴とする、皮膚外用剤。

< YAC 化合物の特性 >

(1) maxを405~415 nmと、660~670 nmとに有する。

(2) 図1に示す1H-NMRスペクトルを有する。

(3) 図2に示す13C-NMRスペクトルを有する。

(4) 以下の条件でのHPLC分析において、15分前後にシングルピークを示す。

移動相：90%アセトニトリル

カラム：ODS4.6×250 mm

流速：1 ml/min.

温度：40

検知：紫外部210 nm

(5) 化学組成式は $C_{34}H_{40}O_9$ であり、質量分析スペクトルは593(M+H)

<2> 前記トリテルペン酸は、ウルソール酸、オレアノール酸、アジア酸及びベツリン酸から選択されるものであることを特徴とする、<1>に記載の皮膚外用剤。

<3> 前記トリテルペン酸の誘導体は、トリテルペン酸の脂肪族又は芳香族のエステル、トリテルペン酸のリン酸エステル及びそれらの塩から選択されるものであることを特徴とする、<1>又は<2>に記載の皮膚外用剤。

<4> 前記YAC化合物を、キク科ヨモギ乃至はキク科カワラヨモギの地上部の抽出物として含有することを特徴とする、<1>~<3>何れか1項に記載の皮膚外用剤。

<5> 前記キク科ヨモギ乃至はキク科カワラヨモギの地上部の抽出物における、YAC化合物の含有量は、10-6質量%~10-2質量%であることを特徴とする、<4>に記載の皮膚外用剤。

【発明の効果】

【0008】

本発明によれば、くすみ改善効果を有する化粧料を提供することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

(1) 本発明の化粧料の必須成分であるトリテルペン酸乃至はその誘導体

本発明の皮膚外用剤は、トリテルペン酸乃至はその誘導体（それらの薬理学的に許容される塩を包含する）を必須成分として含有することを特徴とする。前記トリテルペン酸としては、化粧料などの皮膚外用剤の分野で使用されているものであれば特段の限定なく適応することができ、例えばウルソ-ル酸、オレアノ-ル酸、アジア酸、ベツリン酸等が好適に例示でき、これらの中ではウルソ-ル酸が特に好ましく例示できる。トリテルペン酸誘導体については、トリテルペン酸の炭素数1~20の炭化水素エステル又はトリテルペ

10

20

30

40

50

ン酸のリン酸エステルが好適に例示できる。前記炭素数1～20の炭化水素エステルとしては、メチルエステル、エチルエステル、ヘキシリエステル、シクロヘキシリエステル、オクチルエステル、イソオクチルエステル、ラウリルエステル、セチルエステル、ステアリルエステル、イソステアリルエステル、オレイルエステル等の脂肪族エステル、ベンジルエステル、フェネチルエステル等の芳香環を有する炭化水素基エステル等が好適に例示できる。かかる成分は常法に従い、トリテルペン酸より誘導できる。炭化水素エステルであれば、トリテルペン酸を水素化ナトリウムと処理してナトリウム塩とした後、これにハロゲン化炭化水素を加えて反応させればよい。反応は、室温乃至は還流条件で、1～12時間行えばよい。また、前記トリテルペン酸のリン酸エステルに付いては、例えば特許文献3に従い、トリテルペン酸より誘導できる。トリテルペン酸リン酸エステルは、市販のトリテルペン酸をテトラゾール存在下、1～3倍当量のジエチル-N,N-ジエチルホスホロアミド-トと処理し、t-ブチルハイドロパ-オキシドを反応させ、トリテルペン酸のメチルホスフェ-トとした後、更に、トリメチルシリルプロミドを作用させることにより合成することができる。これらの塩としては、皮膚外用剤に使用されるものであれば、特段の限定無く使用でき、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属、アンモニウム塩、トリエチルアミン塩、トリエタノ-ルアミン塩、モノエタノ-ルアミン塩等の有機アミン塩、リジン塩、アルギン酸塩等の塩基性アミノ酸塩が好適に例示できる。かかる成分は、皮膚に対して、抗炎症作用、メラニン産生抑制作用、光照射によるコラ-ゲン線維束構造の再構築促進作用などを発現するが、本発明の皮膚外用剤においては、後記YAC化合物とともに働いて、くすみを著しく改善する作用を有する。特に、くすみの内、アスコルビン酸誘導体やアルブチンなどのメラニン産生抑制剤を含有する化粧料で処置しても、改善効果の見られなかつたくすみが適用の好適な対象となる。メラニン産生抑制剤を含有する化粧料の処置が有効であるか、無効であるかは、かかるメラニン産生抑制剤含有化粧料を4週間、一日朝晩2回塗布しても、くすみ部と非くすみ部の色差が1以上であった場合には、改善効果がなかつたと判別する。この様なくすみ改善効果を奏するためには、前記ウルソ-ル酸、ウルソ-ル酸誘導体及びそれらの塩から選択される1種乃至は2種以上を、総量で、0.001質量%～5質量%含有することが好ましく、0.1質量%～3質量%含有することがより好ましい。これは少なすぎると前記効果を奏しない場合が存し、多すぎても、効果が頭打ちになり、この系の自由度を損なう場合が存するためである。

## 【0010】

## (2) 本発明の化粧料の必須成分であるYAC化合物

本発明の化粧料の必須成分であるYAC化合物は次に示す性状を有することを特徴とする。

## (性状)

(1)  $\lambda_{\text{max}}$ を405～415nmと、660～670nmとに有する。

(2) 図1に示す<sup>1</sup>H-NMRスペクトルを有する。

(3) 図2に示す<sup>13</sup>C-NMRスペクトルを有する。

(4) 以下の条件でのHPLC分析において、15分前後にシングルピークを示す。

(5) 化学組成式はC<sub>3</sub>H<sub>4</sub>O<sub>9</sub>であり、質量分析スペクトルは593(M+H)<sup>+</sup>

本発明の化粧料の必須成分であるYAC化合物の紫外・可視吸収スペクトルは図3に示す。この図より、405～415nmと、660～670nmとに $\lambda_{\text{max}}$ が存する特徴が明確に判別できる。本発明の化粧料の必須成分であるYAC化合物を特定する場合、かかる紫外・可視部吸収特性は非常に有利である。即ち、多波長の検出器を備えたHPLCを用いて、210nmの吸収で分析し、ピークについて405～415nmと、660～670nmとの吸収を確認し、同様に強い吸収が認められた場合には、本願発明のYAC化合物である蓋然性が非常に高い。この意味で有力な確認手段となる。本願発明のYAC化合物は、極性溶媒抽出物の非極性部分に存在する。この為、溶媒で抽出し、抽出溶媒を減圧濃縮などで除去した後に酢酸エチルと水で分液し、酢酸エチル相を採取することにより、濃縮することが出来る。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーなどを用いて

10

20

30

40

50

、クロロホルム / メタノール混液系で分画精製することにより単離することが出来る。単離したかどうかについては、以下の条件の HPLC 分析でシングルピーク（リテンションタイム 15 分前後）であるか否かを判別することにより特定することが出来る。図 4 に分析例を示す。この場合のリテンションタイムは 14.7 分である。

（HPLC 条件）

移動相：90% アセトニトリル

カラム：ODS 4.6 × 250 mm

流速：1 ml / min.

温度：40

検知：紫外部 210 nm

10

（5）化学組成式は  $C_{34}H_{40}O_9$  であり、質量分析スペクトルは 593 (M + H)

【0011】

かかる本発明の化粧料の必須成分である YAC 化合物は、キク科ヨモギ乃至はキク科カワラヨモギの植物体を極性溶媒、例えば、含水しても良い有機溶媒、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、n-ブタノール、プロピレンギリコール、1,3-ブタンジオールなどのアルコール類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素、酢酸エチル、蟻酸メチルなどのカルボン酸エステル類、アセトニトリルなどのニトリル類などで抽出することにより、前記 YAC 化合物を含む抽出物を得ることが出来、これを前記の如く、液液抽出やカラムクロマトグラフィーなどの精製手段により単離精製することが出来る。抽出溶媒としては、含水アルコールが特に好ましく、70~90% エタノール水溶液を用いることが特に好ましい。抽出に用いる植物体の部位は、地上部を用いることが好ましい。植物体は、抽出に先立って、細切乃至は乾燥して粉碎するなど、細片化処置を行うことが好ましい。抽出は、室温であれば数日間、沸点付近の温度であれば数時間植物体乃至はその加工物を溶媒に浸漬することにより為しうる。

20

【0012】

斯くして得られた YAC 化合物は、シリカゲルを担体とする薄層クロマトグラフィー（展開液、クロロホルム : メタノール = 95 : 5 ~ 8 : 2）においてシングルスポットを呈し、AGEs 分解活性を示す。AGEs 分解活性は、簡易的には - ジケトンの切断活性の強さを指標とし、定量化することが出来る。即ち、1-フェニル-1,2-プロパンジオンとともにインキュベートし、切断によって生じる安息香酸を吸光度で定量し、安息香酸の生成量が多いほど AGEs 分解能が高いと判別できる。これより vivo に近い評価としては、実際にグルコースと牛血清アルブミンとをインキュベートして作成した AGEs を分解せしめ、分解量を定量し、かかる分解量を指標に AGEs 分解能を定量する方法も存する。本発明の化粧料の必須成分である YAC 化合物はこの様な方法で AGEs 分解能を定量した場合、- ジケトンの分解において 40~60% 程度の分解率を呈し、牛アルブミン AGEs に対しては、10-3 質量 % で 65~80% 程度の分解率を呈する。この性質を利用して本発明の化粧料の必須成分である YAC 化合物は AGEs 分解剤として化粧料等に配合し、光照射などで生じた AGEs を速やかに分解し、この蓄積を防ぐことが出来る。以下に、これらの評価方法の手順を示す。本発明の化粧料に於いては、かかる AGEs 分解作用がくすみ改善、特にメラニン産生抑制剤で改善しにくいくすみの改善に有用であると考えられる。本発明の化粧料に於いてはかかる AGEs 分解作用を明確に発現するドーズでの YAC 化合物の含有が好ましい。

30

【0013】

< - ジケトンの C-C 結合切断能の測定 >

2.2 mM 1-phenyl-1,2-propanedione / MeOH + 0.1 M リン酸緩衝液 (PH 7.4) 1 ml と、測定用試料 1 ml を混合し、37°で 10 時間反応させ、安息香酸の量を HPLC にて定量する。

（HPLC 条件）

40

50

- ・分析条件 検出器：紫外吸光光度計（測定波長：260 nm）
- ・カラム：東ソー TSK-ODS80TsqA カラム温度：室温
- ・移動層：冰酢酸2g / アセトニトリル500ml + エデト酸二ナトリウム溶液(1250)500ml 流量：1ml/min

## 【0014】

<グルコース - 牛血清アルブミンAGEs 分解能の測定>

用いる材料は以下の通り。

AGE-BSA：グルコースとBSAを37で12週間以上インキュベートし、  
PD-10 columns (Amersham Biosciences 17-085  
1-01)にて余分なglucoseを除いたもの

10

1次抗体：Anti-Albumin, Bovine Serum,  
Rabbit-Poly ROCKLAND  
201-41331/20000

2次抗体：Goat anti-rabbit IgG horseradish  
peroxidase conjugate Bio RAD  
170-65151/10000

基質：TMB solution Wako 546-01911

(手順)

type Iコラーゲンコートした96穴マイクロプレート(Bio Coat 3544  
07)に10μg/mlのAGE-BSAを100μl加え、(1.0μg AGE-BSA/well)  
37にて4時間静置した後、0.05%Tween 20/PBS(-)にて3回洗浄(マイクロミキサー上で室温・3分間振とう)し、PBS(-)に溶解した各濃度の試料を100μlを加え、37で10時間以上反応させる。その後、0.05%Tween 20/PBS(-)にて3回洗浄し、1次抗体を各wellに100μl/well加え、室温で30分間静置する。0.05%Tween 20/PBS(-)にて3回洗浄し、2次抗体を100μl/well入れ、室温30分間静置する。0.05%Tween 20/PBS(-)にて3回洗浄し、TMBを100μl/well加え、室温15分反応させる。1N HClを100μl/well入れ、反応を止め、450nmの吸光度を測定する。AGEsの量を変え、検量線を引き、この検量線より残存AGEs量を定量した。残存AGEsを添加したAGEsより減じ、添加したAGEsで除し、100を乗じてAGEs分解率を算出した。

20

## 【0015】

本発明の化粧料の必須成分であるYAC化合物は、図1、図2のNMRデータより、水酸基等の反応性置換基を有すると考えられ、かかる反応性基を利用して誘導体へと導くことが出来る。かかる誘導体が本発明の化粧料の必須成分であるYAC化合物の誘導体である。本発明の誘導体としては、例えば、メチルアイオダイドなどのハロゲン化炭化水素を用いてアルキル化したアルキルエーテル体、アルキルエステル体、アシルハライドを反応させて得られるアシル化体、モノエタノールアミンなどを反応させたアミド体などが好適に例示できる。前記の評価法においてAGEs分解能を有する限り、これらの誘導体は本発明の化粧料の必須成分として、本発明の技術的範囲に属する。

30

## 【0016】

## (3) 本発明の化粧料

本発明の化粧料は、前記必須成分を含有し、くすみ、取り分け、メラニン産生抑制剤による改善が十分ではないくすみに好適に適用される。かかる化粧料としては、例えば、化粧料などのローション、乳液、エッセンス、クリーム、パック化粧料、洗顔化粧料、クレンジング化粧料等が好ましく例示できる。更にその剤形としては、化粧料の領域で知られているものであれば特段の限定はなく、ローション製剤、水中油乳化製剤、油中水乳化製剤、複合エマルジョン乳化製剤等に好ましく例示できる。複合エマルジョン剤形では、水相を連続相とし、これに油中水乳化物が分散したW/O/W剤形、油相を連続相とし、これに水中油乳化物が分散したO/W/O乳化剤形、これらと油中水乳化剤形の混在系、こ

40

50

れらと水中油乳化剤形の混在系などが存し、これらの何れもが適用可能である。特に好ましいのは、外相に水相が存する系でW/O/W剤形乃至はW/O/W剤形と水中油乳化剤形の混在系が特に好ましい。これらの乳化物の中核となる油中水乳化剤形は、ジステアリルジモニウムクロリド変性ヘクトライトなどの有機変性粘土鉱物を利用した油中水乳化剤形であることが特に好ましい。又、この様な複合乳化剤形に於いては、界面の強度が求められ、油相側の界面の強度を高める意味でアシルグルタミン酸のエステルを含有させることが好ましい。このアシルグルタミン酸のエステルとしては、例えば、味の素株式会社製の「エルデュウ（登録商標）」シリーズが好適に例示できる。「エルデュウ」シリーズには、CL-301（N-ラウロイルグルタミン酸ジ（コレステリル・ベヘニル・オクチルドデシル））、CL-202（N-ラウロイルグルタミン酸ジ（コレステリル・オクチルドデシル））、PS-203（N-ラウロイルグルタミン酸ジ（フィトステリル・オクチルドデシル））、PS-304（N-ラウロイルグルタミン酸ジ（フィトステリル・ベヘニル・オクチルドデシル））等が存する。これらは何れも使用可能であるが、性状が液状であって粘ちようなものが好ましく、この観点でN-ラウロイルグルタミン酸ジ（フィトステリル・オクチルドデシル）が特に好ましい。かかる成分が複合乳化系に於いて界面を強化する作用を発揮するためには、かかる成分を化粧料全量に対して1～10質量%含有させることが好ましく、3～7質量%含有させることが特に好ましい。これより少ないと効果を奏しない場合が存し、多すぎると却って界面の強度を低下させる場合が存する。

## 【0017】

本発明の化粧料に於いては、かかる成分以外に、通常皮膚外用剤で使用される任意成分を含有することが出来る。この様な任意成分としては、例えば、マカデミアナッツ油、アボガド油、トウモロコシ油、オリーブ油、ナタネ油、ゴマ油、ヒマシ油、サフラワ油、綿実油、ホホバ油、ヤシ油、パーム油、液状ラノリン、硬化ヤシ油、硬化油、モクロウ、硬化ヒマシ油、ミツロウ、キャンデリラロウ、カルナウバロウ、イボタロウ、ラノリン、還元ラノリン、硬質ラノリン、ホホバロウ等のオイル、ワックス類；流動パラфин、スクワラン、ブリスタン、オゾケライト、パラфин、セレシン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス等の炭化水素類；オレイン酸、イソステアリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ベヘン酸、ウンデシレン酸等の高級脂肪酸類；セチルアルコール、ステアリルアルコール、イソステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、オクチルドデcanoール、ミリスチルアルコール、セトステアリルアルコール等；イソオクタン酸セチル、ミリスチン酸イソプロピル、イソステアリン酸ヘキシルデシル、アジピン酸ジイソプロピル、セバチン酸ジ-2-エチルヘキシル、乳酸セチル、リンゴ酸ジイソステアリル、ジ-2-エチルヘキサン酸エチレングリコール、ジカプリン酸ネオペンチルグリコール、ジ-2-ヘプチルウンデカン酸グリセリン、トリ-2-エチルヘキサン酸グリセリン、トリ-2-エチルヘキサン酸トリメチロールプロパン、トリイソステアリン酸トリメチロールプロパン、テトラ-2-エチルヘキサン酸ペンタンエリトリット等の合成エステル油類；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、ジフェニルポリシロキサン等の鎖状ポリシロキサン；オクタメチルシクロテトラシロキサン、デカメチルシクロペンタシロキサン、ドデカメチルシクロヘキサンシロキサン等の環状ポリシロキサン；アミノ変性ポリシロキサン、ポリエーテル変性ポリシロキサン、アルキル変性ポリシロキサン、フッ素変性ポリシロキサン等の変性ポリシロキサン等のシリコーン油等の油剤類；脂肪酸セッケン（ラウリン酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム等）、ラウリル硫酸カリウム、アルキル硫酸トリエタノールアミンエーテル等のアニオン界面活性剤類；塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化ベンザルコニウム、ラウリルアミノキサイド等のカチオン界面活性剤類；イミダゾリン系両性界面活性剤（2-ココイル-2-イミダゾリニウムヒドロキサイド-1-カルボキシエチロキシ2ナトリウム塩等）、ベタイン系界面活性剤（アルキルベタイン、アミドベタイン、スルホベタイン等）、アシルメチルタウリン等の両性界面活性剤類；ソルビタン脂肪酸エステル類（ソルビタンモノステアレート、セスキオレイン酸ソルビタン等）、グリセリン脂肪酸類（モノステアリン酸グリセリン等）、プロピレングリコール脂肪酸エステル類（モノステ

10

20

30

40

50

アリン酸プロピレングリコ - ル等)、硬化ヒマシ油誘導体、グリセリンアルキルエ - テル、POE ソルビタン脂肪酸エステル類(POE ソルビタンモノオレエ - ト、モノステアリン酸ポリオキエチレンソルビタン等)、POE ソルビット脂肪酸エステル類(POE - ソルビットモノラウレ - ト等)、POE グリセリン脂肪酸エステル類(POE - グリセリンモノイソステアレ - ト等)、POE 脂肪酸エステル類(ポリエチレングリコ - ルモノオレ - ト、POE ジステアレ - ト等)、POE アルキルエ - テル類(POE 2 - オクチルドデシルエ - テル等)、POE アルキルフェニルエ - テル類(POE ノニルフェニルエ - テル等)、フルロニック型類、POE・POP アルキルエ - テル類(POE・POP 2 - デシルテトラデシルエ - テル等)、テトロニック類、POE ヒマシ油・硬化ヒマシ油誘導体(POE ヒマシ油、POE 硬化ヒマシ油等)、ショ糖脂肪酸エステル、アルキルグルコシド等の非イオン界面活性剤類;ポリエチレングリコ - ル、グリセリン、1 , 3 - ブチレングリコ - ル、エリスリト - ル、ソルビト - ル、キシリト - ル、マルチト - ル、プロピレングリコ - ル、ジプロピレングリコ - ル、ジグリセリン、イソブレングリコ - ル、1 , 2 - ベンタングイオ - ル、2 , 4 - ヘキサンジオ - ル、1 , 2 - ヘキサンジオ - ル、1 , 2 - オクタンジオ - ル等の多価アルコ - ル類;ピロリドンカルボン酸ナトリウム、乳酸、乳酸ナトリウム等の保湿成分類;表面を処理されていても良い、マイカ、タルク、カオリノン、合成雲母、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、無水ケイ酸(シリカ)、酸化アルミニウム、硫酸バリウム等の粉体類;表面を処理されていても良い、ベンガラ、黄酸化鉄、黒酸化鉄、酸化コバルト、群青、紺青、酸化チタン、酸化亜鉛の無機顔料類;表面を処理されていても良い、雲母チタン、魚鱗箔、オキシ塩化ビスマス等のパ - ル剤類;レ - キ化されていても良い赤色202号、赤色228号、赤色226号、黄色4号、青色404号、黄色5号、赤色505号、赤色230号、赤色223号、橙色201号、赤色213号、黄色204号、黄色203号、青色1号、緑色201号、紫色201号、赤色204号等の有機色素類;ポリエチレン末、ポリメタクリル酸メチル、ナイロン粉末、オルガノポリシロキサンエラストマ - 等の有機粉体類;パラアミノ安息香酸系紫外線吸収剤;アントラニル酸系紫外線吸収剤;サリチル酸系紫外線吸収剤;桂皮酸系紫外線吸収剤;ベンゾフェノン系紫外線吸収剤;糖系紫外線吸収剤;2 - (2' - ヒドロキシ - 5' - t - オクチルフェニル)ベンゾトリアゾ - ル、4 - メトキシ - 4' - t - ブチルジベンゾイルメタン等の紫外線吸収剤類;エタノ - ル、イソプロパノ - ル等の低級アルコール類;ビタミンA又はその誘導体、ビタミンB6塩酸塩、ビタミンB6トリパルミテ - ト、ビタミンB6ジオクタノエ - ト、ビタミンB2又はその誘導体、ビタミンB12、ビタミンB15又はその誘導体等のビタミンB類; - トコフェロ - ル、 - トコフェロ - ル、 - トコフェロ - ル、ビタミンEアセテ - ト等のビタミンE類、ビタミンD類、ビタミンH、パントテン酸、パンテチン、ピロロキノリンキノン等のビタミン類等;フェノキシエタノ - ル等の抗菌剤;ヘクトライト、ジメチルジステアリルアンモニウム変性ヘクトライトなどの有機変性粘土鉱物などが好ましく例示できる。これらの必須成分や任意成分を常法に従って処理することにより、本発明の化粧料は製造することが出来る。

**【0018】**

以下に、実施例を挙げて、本発明について更に詳細に説明を加える。

**【実施例1】****【0019】****< 製造例1 >**

キク科ヨモギ属ヨモギの全草の乾燥物100gを、細切した後、500mlのメタノールを加えて3時間、加熱還流し、冷却後濾過にて不溶物を取り除いた後、減圧濃縮し、ついで凍結乾燥し、抽出物1を得た。しかる後に、抽出物1に200mlの水と200mlの酢酸エチルを加え、液液抽出を行い、酢酸エチル相をとり、減圧濃縮し、分画1を得た。分画1を減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて分画精製した。即ち、シリカゲルをクロロホルムで濡らし、カラムに充填し、クロロホルムに溶解させた抽出物2の濃縮物をチャージし、クロロホルム、1%メタノール含有クロロホルム、5%メタノール含有クロロホルム、10%メタノール含有クロロホルム次いで15%メタノール

10

20

30

40

50

含有クロロホルムを 50 ml 流し、流出分を減圧濃縮した。これらの分画を順に分画 2、分画 3、分画 4、分画 5、分画 6 とした。分画 1 ~ 6 について - ジケトンの切断活性を調べたところ、分画 3 が最も高く 48 % であった。分画 3 を更にクロロホルム・メタノール混液系を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで 4 回精製し（1 回目 クロロホルム：メタノール = 100 : 0 1 : 1、2 回目 クロロホルム：メタノール = 100 : 2 9 : 1、3 回目 クロロホルム：メタノール = 100 : 5 8 : 2、4 回目 クロロホルム：メタノール = 100 : 0 100 : 5）、シリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒クロロホルム：メタノール = 95 : 5）で、50% 硫酸水溶液焼付での呈色でシングルスポットであるアモルファスの分画 7 を得た。このものの NMR を図 1、図 2 に示す。HPLC（条件は下記の通り）でのチャートを図 3 に示す。又、紫外部吸収スペクトルは図 4 に示す。これらの結果より、構造そのものは不明であるものの、分画 7 は単一物質であることが推測される。

10

20

30

## 【0020】

## &lt; 分画 7 のグルコース - 牛血清アルブミンAGEs 分解能の測定 &gt;

上述の手技で予めグルコースと牛血清アルブミンより生成させた AGEs に対する分画 7 の種々の濃度での AGEs 分解作用を測定した。結果をグラフとして図 5 に示す。これより、分画 7 の本発明の化合物が 10 - 5 質量 % 存在すれば、その AGEs 分解の有効性を発現することが判る。又、分画 7 の化合物をヨモギなどの植物の植物体の抽出物乃至はその精製物として含有させる場合、抽出物乃至はその精製物において、配合濃度において前記 AGEs の分解作用が存するか否かを確かめて、AGEs 分解作用が認められた場合には、その抽出物乃至はその精製物の化粧料への含有を可とする様な簡易的な鑑別を行つて、化粧料への含有を決定することも出来る。

## 【0021】

## &lt; 化粧料の製造 &gt;

キク科ヨモギ属ヨモギの抽出物の分画 7 を用いて、下記に示す处方に従つて、本発明の化粧料を製造した。即ち、イ、ロ、ハの成分をそれぞれ 80 に加温し、イに攪拌下徐々にロを加えて、一次乳化して水中油乳化物を形成させ、これに更にハの成分を攪拌下加えて、二次乳化をして水中油中水乳化剤形とした。これを攪拌冷却し、本発明の化粧料である化粧料 1 を得た。同様に操作して、分画 7 を水に置換した比較例 1、ウルソール酸リン酸カリウムに置換した比較例 2、ウルソール酸リン酸カリウムを水に置換した比較例 3、分画 7 に置換した比較例 4、及び、分画 7 とウルソール酸リン酸カリウムの両者とも水に置換した対照例 1 も同様に作成した。

## 【0022】

【表1】

成分	質量%
イ	
バチルアルコール	1. 6
トリ(カブリル・カブリン・ミリスチン・ステアリン酸)グリセリル	1
大豆レシチン	0. 2
ベヘニルアルコール	1
セチルアルコール	1
N-ラウロイルグルタミン酸ジ(フィトステリル・オクチルドデシル)	4. 5
菜種硬化油	1
ステアリン酸	1. 5
ダイマージリノール酸(フィトステリル/イソステアリル/セチル/ステアリル/ベヘニル)	2. 5
テトラエチルヘキサン酸ベンタエリスリチル	4
シクロペンタシロキサン	4. 5
メドウフォーム油	5
1, 1'-メチレンビス(4-イソシアナトシクロヘキサン)	
・ポリプロピレンジオール共重合体	1
グリセリン脂肪酸エステルアジピン酸縮合物	1
口	
水酸化カリウム	0. 2
1, 3-ブタンジオール	9
キサンタンガム	0. 1
水酸化レシチン	0. 3
グリセリン	4. 5
ジグリセリン	1. 5
PEG 400	1
水	35
ハ	
ポリオキシエチレンステアリン酸	1
1, 3-ブタンジオール	2
ヨモギ抽出物分画7	0. 1
ウルソール酸リン酸カリウム	0. 1
中間油中水乳液1*	10
水	5. 4
計	100

10

20

30

\*中間油中水乳液1

成分	質量%
イ	
ショ糖脂肪酸エsterol	0. 3
グリセリルトリイソオクタネート	3
フェノキシエタノール	0. 5
ポリエーテル変性シリコン	5
シクロメチコン	42
ジメチルジステアリルアンモニウムクロリド変性ヘクトライト	1
口	
1, 3-ブタンジオール	7
グリセリン	4
ジグリセリン	2
水	35. 2
計	100

(製法)イ、口を80で加熱溶解させ、非溶解分を良く攪拌して均一に為し、攪拌下に口を徐々に加えて、乳化を行い、中間油中水乳液1を得た。

## 【0023】

## &lt;評価1&gt;

化粧料1、比較例1~4、対照例1について、くすみ改善効果として、目の下のクマの改善作用を検討した。即ち、パネラー1群4名、計24名を集め、標準白色板で調整した色彩色差計(「ミノルタCR400」)で、頬部と白色板との色差、目の下のクマの部分と白色板との色差を求め、これより頬部とクマの色差を算出した。その後に、1日朝晩2回サンプルをクマの部分に適量投与してもらい、この作業を6週間続け、かかる後に再度頬部とクマとの色差を計測、算出した。結果を表2に示す。これより、本発明の化粧料はクマなどのくすみの改善に有用であることがわかる。

40

## 【0024】

## 【表2】

表2

サンプル	0日の頬部との色差	42日の頬部との色差
化粧料1	3. 1±1. 7	2. 0±0. 9
比較例1	2. 7±2. 2	2. 5±1. 8
比較例2	3. 3±1. 9	2. 3±1. 6
比較例3	3. 0±2. 1	2. 5±1. 6
比較例4	3. 1±1. 8	2. 5±1. 5
対照例1	3. 2±1. 9	2. 7±1. 8

10

## 【0025】

## &lt;評価2&gt;

1群4名のパネラーで半顔を化粧料1で、もう半顔を対照例1で1日2回、20日間処置してもらい、かかる後に、対照例1に対して化粧料1がくすみの改善に優れるか否かを応えてもらった。結果は4名とも化粧料1の方が優れるとの回答であり、評価1の評価が裏付けられた。

## 【実施例2】

## 【0026】

実施例1と同様に化粧料2を作成し、対照例1と評価2の手技で評価したところ、2名が化粧料2の方が対照例1より優れると应え、2名が差異が判らないと應えた。これより、化粧料2に於いてもくすみ改善効果は認められるものの、化粧料1には及ばず、ヨモギ抽出物やトリテルペン酸誘導体は最外相に含有せしめることが好ましいことが判った。

20

## 【0027】

## 【表3】

成分	質量%
イ	
バチルアルコール	1. 6
トリ(カプリル・カブリン・ミリスチン・ステアリン酸)グリセリル	1
大豆レシチン	0. 2
ベヘニルアルコール	1
セチルアルコール	1
N-ラウロイルグルタミン酸ジ(フィトステリル・オクチルドデシル)	4. 5
菜種硬化油	1
ステアリン酸	1. 5
ダイマージリノール酸(フィトステリル/イソステアリル/セチル/ステアリル/ベヘニル)	2. 5
テトラエチルヘキサン酸ベンタエリスリチル	4
シクロペンタシロキサン	4. 5
メドウフォーム油	5
1, 1'-メチレンービス(4-イソシアナトシクロヘキサン)-ポリブリレンジリコール共重合体	1
グリセリン脂肪酸エチルアジピン酸縮合物	1
ロ	
水酸化カリウム	0. 2
1, 3-ブタンジオール	9
キサンタンガム	0. 1
水酸化レシチン	0. 3
グリセリン	4. 5
ジグリセリン	1. 5
PEG400	1
ヨモギ抽出物分画7	0. 1
ウルソール酸リシン酸カリウム	0. 1
水	35
ハ	
ボリオキシエチレンステアリン酸	1
1, 3-ブタンジオール	2
中間油中水乳液1	10
水	5. 4
計	100

30

40

## 【実施例3】

## 【0028】

実施例1と同様に化粧料3を作成し、対照例1と評価2の手技で評価したところ、2名が化粧料3の方が対照例1より優れると应え、2名が差異が判らないと應えた。これより

50

、化粧料 3 に於いてもくすみ改善効果は認められるものの、化粧料 1 には及ばないことが判った。

## 【 0 0 2 9 】

## 【 表 4 】

成分	質量%
イ	
バチルアルコール	1. 6
トリ(カブリル・カブリン・ミリスチン・ステアリン酸)グリセリル	1
大豆レシチン	0. 2
ベヘニルアルコール	1
セチルアルコール	1
N-ラウロイルグルタミン酸ジ(フィトステリル・オクチルドデシル)	4. 5
菜種硬化油	1
ステアリン酸	1. 5
ダイマージリノール酸(フィトステリル/イソステアリル/セチル/ステアリル/ベヘニル)	2. 5
テトラエチルヘキサン酸ベンタエリスリチル	4
シクロペンタシロキサン	4. 5
メドウフォーム油	5
1, 1'-メチレンーピス(4-イソシアナトシクロヘキサン)-ポリブレンジオール共重合体	1
グリセリン脂肪酸エステルアジピン酸縮合物	1
ウルソール酸ベンジル	0. 1
ロ	
水酸化カリウム	0. 2
1, 3-ブタンジオール	9
キサンタンガム	0. 1
水酸化レシチン	0. 3
グリセリン	4. 5
ジグリセリン	1. 5
PEG400	1
水	35
ハ	
ポリオキシエチレンステアリン酸	1
1, 3-ブタンジオール	2
ヨモギ抽出物分画7	0. 1
中間油中水乳液1	10
水	5. 4
計	100

10

20

30

## 【 実施例 4 】

## 【 0 0 3 0 】

実施例 1 と同様に化粧料 4 を作成し、対照例 1 と評価 2 の手技で評価したところ、2名が化粧料 4 の方が対照例 1 より優れると应え、2名が差異が判らないと応えた。これより、化粧料 4 に於いてもくすみ改善効果は認められるものの、化粧料 1 には及ばないことが判った。

## 【 0 0 3 1 】

【表5】

成分	質量%
イ	
バチルアルコール	1. 6
トリ(カブリル・カブリン・ミリスチン・ステアリン酸)グリセリル	1
大豆レシチン	0. 2
ベヘニルアルコール	1
セチルアルコール	1
N-ラウロイルグルタミン酸ジ(フィトステリル・オクチルドデシル)	4. 5
菜種硬化油	1
ステアリン酸	1. 5
ダイマージリノール酸(フィトステリル/イソステアリル/セチル/ステアリル/ベヘニル)	2. 5
テトラエチルヘキサン酸ベンタエリスリチル	4
シクロペンタシロキサン	4. 5
メドウフォーム油	5
1, 1'-メチレンーピス(4-イソシアナトシクロヘキサン)-ポリブロビレングリコール共重合体	1
グリセリン脂肪酸エステルアジピン酸縮合物	1
ロ	
水酸化カリウム	0. 2
1, 3-ブantanジオール	9
キサンタンガム	0. 1
水酸化レシチン	0. 3
グリセリン	4. 5
ジグリセリン	1. 5
PEG 400	1
水	35
ハ	
ポリオキシエチレンステアリン酸	1
1, 3-ブantanジオール	2
ヨモギ抽出物分画3	0. 1
ウルソール酸リン酸カリウム	0. 1
中間油中水乳液1	10
水	5. 4
計	100

10

20

30

## 【産業上の利用可能性】

## 【0032】

本発明は、化粧料に応用できる。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0033】

【図1】分画7の化合物の<sup>1</sup>H-NMRを示す図である。

【図2】分画7の化合物の<sup>13</sup>C-NMRを示す図である。

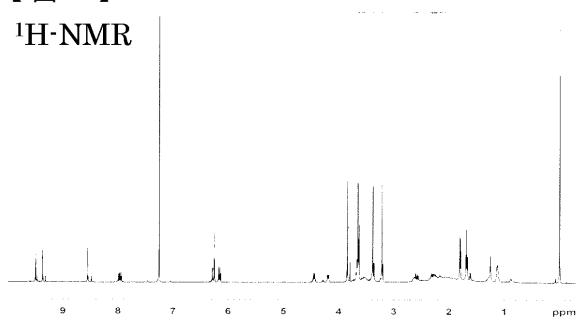
【図3】分画7の化合物のHPLCチャートを示す図である。

【図4】分画7の化合物の紫外吸収スペクトルを示す図である。

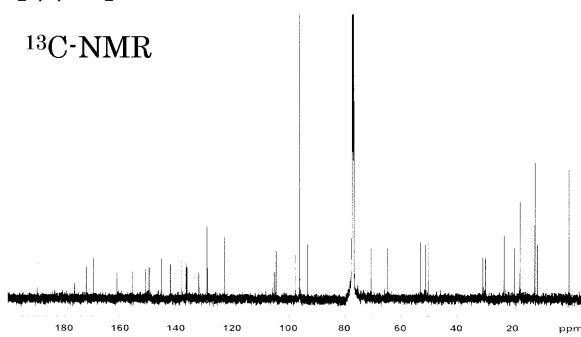
【図5】製造例1における分画7のグルコース・牛血清アルブミンAGEs分解能を示す図である。

【図6】分画7の化合物の質量分析スペクトルを示す図である。

【図1】

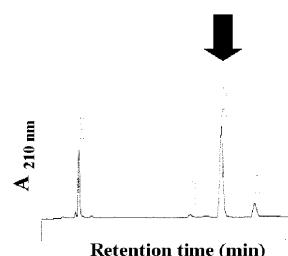
<sup>1</sup>H-NMR

【図2】

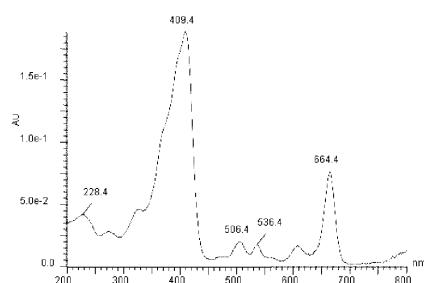
<sup>13</sup>C-NMR

【図3】

矢印は化合物のピークを示す



【図4】



【図5】

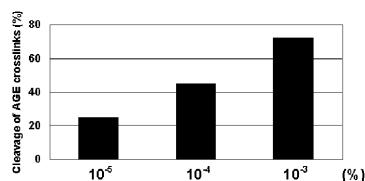
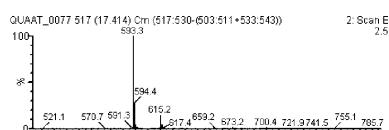


Figure 2. Effect of Compound Y on cleavage of AGEs crosslinks *in vitro*. Compound Y were treated with  $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$  and  $10^{-3}$  % in DMSO. Vehicle was treated with DMSO. Cleavage of AGE crosslinks was calculated with compared to vehicle.

【図6】



---

フロントページの続き

F ターム(参考) 4C083 AA111 AA112 AA122 AB032 AB442 AC072 AC122 AC172 AC242 AC392  
AC402 AC422 AD042 AD072 AD092 AD112 AD162 AD172 AD222 AD352  
AD492 AD531 AD532 AD572 BB51 CC04 CC05 DD12 DD22 DD23  
DD27 DD31 DD32 DD33 DD34 DD38 EE16 FF01