

(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2012-131748

(P2012-131748A)

(43) 公開日 平成24年7月12日(2012.7.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 8/49 (2006.01)	A 6 1 K 8/49	4 B 0 1 7
A 6 1 Q 17/00 (2006.01)	A 6 1 Q 17/00	4 B 0 1 8
A 6 1 K 31/357 (2006.01)	A 6 1 K 31/357	4 C 0 2 2
A 6 1 P 39/06 (2006.01)	A 6 1 P 39/06	4 C 0 8 3
A 6 1 P 17/18 (2006.01)	A 6 1 P 17/18	4 C 0 8 6

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-286421 (P2010-286421)	(71) 出願人	000000918 花王株式会社 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番1 〇号
(22) 出願日	平成22年12月22日 (2010.12.22)	(74) 代理人	110000084 特許業務法人アルガ特許事務所
		(74) 代理人	100068700 弁理士 有賀 三幸
		(74) 代理人	100077562 弁理士 高野 登志雄
		(74) 代理人	100096736 弁理士 中嶋 俊夫
		(74) 代理人	100117156 弁理士 村田 正樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗酸化剤

(57) 【要約】

【課題】 より優れた抗酸化剤を提供する。

【解決手段】 マンニトールアルキルアセタール誘導体を有効成分とする抗酸化剤。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

マンニトールのアルキルアセタール誘導体を有効成分とする抗酸化剤。

【請求項 2】

マンニトールのアルキルアセタール誘導体を含有する皮膚外用剤。

【請求項 3】

マンニトールのアルキルアセタール誘導体を含有する化粧品。

【請求項 4】

マンニトールのアルキルアセタール誘導体を含有する飲食品組成物。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】**【0001】**

本発明は、抗酸化剤に関する。

【背景技術】**【0002】**

フリーラジカルや活性酸素による生体分子、膜、組織の損傷及びそれに由来する種々の疾患について、近年強い関心が寄せられている。活性酸素種としては、スーパーオキシド、ヒドロキシラジカル、過酸化水素、一重項酸素が挙げられ、その内スーパーオキシドとヒドロキシラジカルがラジカル種であり、特にヒドロキシラジカルは極めて反応性が高いフリーラジカルとして知られている。これら活性酸素種が皮膚の様々な疾患、例えば

20

炎症、皮膚黒化、DNA 損傷、シミやシワなどの老化にも密接に関与していることが分か

ってきた（非特許文献 1）。

【0003】

活性酸素種を消去する抗酸化剤としては、例えば、アスコルビン酸、カロテノイド、尿酸、ビタミン E、フラボノイド等が知られており、中でも反応性の高いヒドロキシラジカル消去能を有する抗酸化剤としては、ジメチルスルホキシド（DMSO）、チオウレア、マンニトール、ソルビトール、キシリトール等が知られているが（特許文献 1、2、非特許文献 2）、必ずしも十分な効果を有するとはいえなかった。

【先行技術文献】**【特許文献】**

30

【0004】

【特許文献 1】特表昭 61 - 502821 号公報

【特許文献 2】特開 2008 - 266203 号公報

【非特許文献】**【0005】**

【非特許文献 1】宮地 良樹著、「フレグランスジャーナル、11 巻」、フレグランスジャーナル社出版、1993 年 11 月 15 日、p. 12 - 17

【非特許文献 2】長野 哲雄著、「ファルマシア Vol. 27、No. 3」、日本薬学会発行、平成 3 年 2 月 10 日、p. 231 - 233

【発明の概要】

40

【発明が解決しようとする課題】**【0006】**

本発明の課題は、より優れた抗酸化剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】**【0007】**

本発明者等は上記事情に鑑み、鋭意検討した結果、マンニトールのアルキルアセタール誘導体が優れた抗酸化能を有し、皮膚外用剤や飲食品組成物の抗酸化剤として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0008】

即ち、本発明は、マンニトールのアルキルアセタール誘導体を有効成分とする抗酸化剤

50

を提供するものである。

【0009】

また本発明は、マンニトールのアルキルアセタール誘導体を含有する皮膚外用剤及び飲食品組成物を提供するものである。

【発明の効果】

【0010】

本発明のマンニトールのアルキルアセタール誘導体は、優れたヒドロキシラジカル消去能を有するとともに、安全性や安定性に優れた抗酸化剤である。従って、これを配合した皮膚外用剤や飲食品組成物は、炎症、皮膚黒化、DNA損傷、シミやシワ等の老化の予防、抑制効果が期待できる。

10

【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明の抗酸化剤の有効成分は、マンニトールのアルキルアセタール誘導体である。

マンニトール(mannitol)は、海藻、地衣、菌類など広く植物界に分布する糖アルコールで、特に植物の茎や葉の傷口からの分泌液であるマンナの主成分をなし、そのアルコール抽出液から結晶を得られる。医薬、分析試薬、食品工業、合成原料、化粧品原料など広い用途で利用されている。また有機合成の分野においては、安価かつ各種の変換を行いやすい点を生かし、不斉点を持つ化合物の合成の際に出発原料として利用されているが、そのアルキルアセタール誘導体については、皮膚外用剤への利用やその抗酸化効果について、十分な検討はされていなかった。

20

【0012】

本発明に係るマンニトールのアルキルアセタール誘導体は、マンニトールに $R^1 - C(=O) - R^2$ で表されるアルキルケトン化合物を反応させることにより得られる、アセタール構造を有する化合物である。ここで、 R^1 及び R^2 はそれぞれ炭素数1~3のアルキル基を示し、 R^1 と R^2 は互いに異なっていても良い。

より具体的には、本発明に係るマンニトールのアルキルアセタール誘導体は、マンニトールの隣接する2個の水酸基又は立体的にアセタール構造をとり得る2個の水酸基が、 $R^1(R^2) - C =$ 基でアセタール化された構造を1~3個有する化合物である。マンニトールのアセタール化され得る2個の水酸基は、1, 2位、3, 4位、5, 6位、1, 3位及び4, 6位である。また、前記 R^1 及び R^2 で示されるアルキル基としては、炭素数1~3のアルキル基がより好ましい。具体的には、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基が挙げられ、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基がより好ましく、メチル基、エチル基が特に好ましい。

30

【0013】

具体的なマンニトールのアルキルアセタール誘導体としては、例えば1, 2-イソプロピリデンマンニトール、1, 3-イソプロピリデンマンニトール、3, 4-イソプロピリデンマンニトール、3, 4-(1-エチルプロピリデン)マンニトール、1, 2; 5, 6-ジイソプロピリデンマンニトール、1, 3; 4, 6-ジイソプロピリデンマンニトール、1, 2; 5, 6-ジ(1-エチルプロピリデン)マンニトール、1, 2; 3, 4; 5, 6-トリイソプロピリデンマンニトール、1, 2; 3, 4; 5, 6-トリ(1-エチルプロピリデン)マンニトール等が挙げられる。これらは、マンニトールと対応するアルキルケトン化合物から合成することができる他、アルドリッチ社又は東京化成工業社等から市販されているものを用いることもできる。

40

【0014】

本発明に係るマンニトールのアルキルアセタール誘導体は、後記実施例に示すように、優れた抗酸化能、特に優れたヒドロキシラジカル消去能を有する。該抗酸化能は、マンニトール、エリスリトール、スレイトール等よりも顕著に優れている。従って、マンニトールのアルキルアセタール誘導体は、抗酸化剤として皮膚外用剤や飲食品組成物に配合することができる。

【0015】

50

本発明のマンニトールのアルキルアセタール誘導体は、そのまま抗酸化剤として利用可能である。さらに、本発明の効果を損なわない範囲で、アスコルビン酸、ビタミンE、ポリフェノール化合物等の公知の抗酸化成分と組み合わせて用いることも可能である。

【0016】

本発明のマンニトールのアルキルアセタール誘導体は、抗酸化剤として医薬品、医薬部外品、化粧品等の皮膚外用剤に添加して利用することができる。化粧品としては、特に制限されず、皮膚化粧品やファンデーション、口紅等のメイクアップ化粧品、入浴剤等が挙げられる。また、剤型としては、特に制限されず、例えば軟膏、ローション、乳液、クリーム、パック、顆粒、パップ剤等とすることができる。

【0017】

前記皮膚外用剤におけるマンニトールのアルキルアセタール誘導体の含有量は、皮膚外用剤の総量を基準として、好ましくは0.001~10質量%（以下、単に%と記す）であり、より好ましくは0.01~5%であり、さらに好ましくは0.1~4%である。これら範囲内であれば、マンニトールのアルキルアセタール誘導体を安定に配合でき、且つ高い抗酸化効果を発揮させることができる。

【0018】

尚、本発明の皮膚外用剤には、上記の他に色素、香料、防腐剤、界面活性剤、顔料等を、本発明の目的が達成される範囲内で適宜配合することができる。

【0019】

また、本発明のマンニトールのアルキルアセタール誘導体は、抗酸化剤として、医薬品、医薬部外品、健康食品をはじめとする通常の飲食品組成物に添加して利用することができる。飲食品組成物の剤型としては、特に制限されず種々のものとしてことができ、具体的には錠剤、丸剤、糖衣錠、粉末状、顆粒状、細粒状、茶状、ティーパック状、ハードカプセル、ソフトカプセル、ドリンク等とすることが可能である。

【0020】

前記飲食品組成物におけるマンニトールのアルキルアセタール誘導体の含有量は、飲食品組成物の総量を基準として、好ましくは0.001~10%であり、より好ましくは0.01~5%であり、さらに好ましくは0.1~4%である。これら範囲内であれば、マンニトールのアルキルアセタール誘導体を安定に配合でき、且つ高い抗酸化効果を発揮させることができる。

【0021】

尚、本発明の飲食品組成物には、上記の他に賦形剤等を適宜添加し、公知技術に従って、粉末状、細粒状、顆粒状等の剤型とすることができる。

【実施例】

【0022】

以下、実施例及び比較例に基いて本発明を詳説するが、本発明の技術的範囲は、それらによって制限されるものではない。

【0023】

実施例1（1, 3; 4, 6 - ジイソプロピリデンマンニトールの合成）

マンニトール10gをジメチルスルホキシド100mL中に懸濁させ、硫酸0.5mL、アセトン10mLを加えて50℃にて加温した。一昼夜反応させた後、炭酸カリウムを1g加えて中和し、減圧下にて過剰なアセトンを約50%除去した。酢酸エチル、飽和食塩水を加えて有機層を分離した。硫酸マグネシウムを用いて脱水し、減圧下にて溶媒を除去し、1, 3; 4, 6 - ジイソプロピリデンマンニトールを白色結晶として5.2g得た。

【0024】

1, 3; 4, 6 - ジイソプロピリデンマンニトールの¹³C NMRの結果を示す。

¹³C NMR [: 25.0、26.3、26.7、26.7、63.8、68.0、72.1、76.4、80.7、110.0]

【0025】

実施例 2 (1, 2 ; 5, 6 - ジ (1 - エチルプロピリデン) マンニトールの合成)

マンニトール 5 g をトルエン 100 mL 中に懸濁させ、パラトルエンスルホン酸 0.1 g を加え、3, 3 - ジメトキシペンタン 10 mL を加えて加熱還流した。一昼夜反応させた後、炭酸カリウムを 1 g 加えて中和し、水・酢酸エチルを加えて、有機層を分離した。硫酸マグネシウムを用いて脱水し、減圧下にて溶媒を除去し、1, 2 ; 5, 6 - ジ (1 - エチルプロピリデン) マンニトールを白色結晶として 1.3 g 得た。

【 0026 】

1, 2 ; 5, 6 - ジ (1 - エチルプロピリデン) マンニトールの ^1H NMR の結果を示す。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) [δ : 0.86 - 0.95 (m, 12 H), 1.58 - 1.73 (m, 8 H), 3.46 - 3.51 (m, 2 H), 3.96 - 4.01 (m, 2 H), 4.12 (t, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 4.43 (q, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 4.72 - 4.79 (m, 2 H)]

【 0027 】

実施例 3 (3, 4 - (1 - エチルプロピリデン) マンニトールの合成)

マンニトール 10 g をジメチルホルムアミド 100 mL 中に懸濁させ、3, 3 - ジメトキシペンタン 10 mL、硫酸 0.5 mL を加えて 90 に加温した。一昼夜反応させた後、炭酸カリウムを 1 g 加えて中和し、水を加えて酢酸エチルにて抽出し、1, 2 ; 3, 4 ; 5, 6 - トリ (1 - エチルプロピリデン) マンニトールを得た。これをメタノール 100 mL に溶解させ、1 規定塩酸を 0.1 mL 加えて 40 で 3 時間攪拌した。反応終了後、1 規定水酸化ナトリウム溶液にて中和し、飽和塩化ナトリウム水溶液・酢酸エチルを加えて、有機層を分離した。硫酸マグネシウムを用いて脱水し、減圧下にて溶媒を除去し、3, 4 - ペンチリデンマンニトールを白色固体として 2.2 g 得た。

【 0028 】

3, 4 - (1 - エチルプロピリデン) マンニトールの ^{13}C NMR の結果を示す。

^{13}C NMR [δ : 8.34, 31.1, 64.9, 74.7, 81.3, 114.7]

【 0029 】

実施例 4 (抗酸化力の評価)

以下の方法に従い、1, 2 ; 5, 6 - ジイソプロピリデンマンニトール (東京化成工業社製)、及び実施例 1 で合成した 1, 3 ; 4, 6 - ジイソプロピリデンマンニトールの抗酸化力を、ヒドロキシラジカル消去能として測定した。尚、比較化合物として、マンニトール、エリスリトール及びスレイトールを用いた。

(1) KH_2PO_4 水溶液 (50 mmol / L) 0.4 mL、被験化合物 0.1 mL、EDTA 水溶液 (1.04 mmol / L) 0.1 mL、塩化鉄水溶液 (1 mmol / L)、アスコルビン酸水溶液 (1 mmol / L) 0.1 mL、デオキシリボース水溶液 (28 mmol / L) 0.1 mL、過酸化水素 (10 mmol / L) 0.1 mL を混合し、37 で 1 時間保温した。

(2) 1 時間後、20% トリクロロ酢酸水溶液 1 mL、0.67% チオバルビツール酸水溶液 0.5 mL を添加し、沸騰水浴中で 10 分間保持した。

(3) 10 分後放冷し、吸光度 (532 nm) を測定し、次式よりヒドロキシラジカル消去率を算出した。測定結果を表 1 に示す。

【 0030 】

ヒドロキシラジカル消去率 (%) = $\frac{[(C - D) - (A - B)]}{(C - D)} \times 100$

A : 被験化合物添加時の吸光度

B : 過酸化水素を水に変更したときの吸光度

C : 被験化合物を水に変更したときの吸光度

D : 被験化合物及び過酸化水素を水に変更したときの吸光度

【 0031 】

【表 1】

被験化合物	濃度(mmol/L)	ヒドロキシラジカル消去率(%)
1, 2;5, 6-ジイソプロピリデン マンニトール	0.5	13.0 ± 2.0
	1.0	23.0 ± 2.0
	5.0	49.0 ± 2.7
1, 3;4, 6-ジイソプロピリデン マンニトール	0.5	24.0 ± 4.6
	1.0	37.2 ± 1.7
	5.0	64.4 ± 1.1
マンニトール	0.5	0
	1.0	0
	5.0	34.5 ± 4.3
エリスリトール	0.5	0
	1.0	0
	5.0	26.9 ± 6.1
スレイトール	0.5	0
	1.0	0
	5.0	8.9 ± 3.0
コントロール(水)	—	0

10

20

【0032】

表1より、1, 2; 5, 6-ジイソプロピリデンマンニトール及び1, 3; 4, 6-ジイソプロピリデンマンニトールは、マンニトール、エリスリトール及びスレイトールよりも、ヒドロキシラジカル消去能が顕著に優れていることが分かる。

【0033】

下記組成の本発明の抗酸化剤を含有する皮膚外用剤及び飲食品組成物を常法により製造した(実施例5~11)。いずれも、配合特性などに問題は認められなかった。尚、配合量は全て質量%である。

【0034】

実施例5(乳液)

(配合成分)	(配合量)
3, 4-イソプロピリデンマンニトール (東京化成工業社製)	5.0
ベントナイト	0.5
モノステアリン酸グリセリル	1.0
ステアリン酸	0.5
ベヘニルアルコール	0.3
コレステロール	0.3
ワセリン	0.5
流動パラフィン	10.0
メチルポリシロキサン	1.0
濃グリセリン	10.0
ジプロピレングリコール	10.0
N-ステアロイル-L-グルタミン酸ナトリウム	0.2
キサンタンガム	0.3
アスコルビン酸2-グルコシド	2.0
グリチルリチン酸ジカリウム	0.2
ニコチン酸アミド	1.0
N-アセチルグルコサミン	0.1

30

40

50

N - メチル - L - セリン	0 . 1	
オウバクエキス	0 . 2	
キョウニンエキス	0 . 1	
酵母エキス	0 . 1	
1 , 2 - オクタンジオール	0 . 2	
フェノキシエタノール	0 . 1	
精製水	残 余	
【 0 0 3 5 】		
実施例 6 (化粧水)		
(配合成分)	(配合量)	10
1 , 2 ; 5 , 6 - ジイソプロピリデンマンニトール	0 . 5	
(東京化成工業社製)		
グリセリン	1 0 . 0	
1 , 3 - ブチレングリコール	6 . 0	
エタノール	8 . 0	
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 (6 0 E . O .)	0 . 5	
アスコルビン酸	1 . 0	
クエン酸	0 . 1	
クエン酸ナトリウム	0 . 3	
精製水	残 余	20
【 0 0 3 6 】		
実施例 7 (クリーム)		
(配合成分)	(配合量)	
1 , 2 ; 5 , 6 - ジイソプロピリデンマンニトール	0 . 2	
(東京化成工業社製)		
1 , 2 ; 5 , 6 - ジ (1 - エチルプロピリデン)	1 . 0	
マンニトール (実施例 2)		
ステアリン酸	5 . 0	
ステアリルアルコール	5 . 0	
トリ 2 - エチルヘキサン酸グリセリル	1 0 . 0	30
マカデミアナッツ油脂肪酸コレステリル	4 . 0	
酢酸 d l - - トコフェロール	0 . 2	
モノステアリン酸グリセリル	3 . 0	
ジプロピレングリコール	1 0 . 0	
1 , 2 - ヘキサンジオール	1 . 0	
水酸化カリウム	0 . 2	
フェノキシエタノール	0 . 3	
メチルパラベン	0 . 1	
香料	適 量	
精製水	残 余	40
【 0 0 3 7 】		
実施例 8 (クリーム)		
(配合成分)	(配合量)	
1 , 3 ; 4 , 6 - ジイソプロピリデンマンニトール	2 . 0	
(実施例 1)		
オリーブスクワラン	1 0 . 0	
パルミチン酸	2 . 0	
水素添加パーム核油	0 . 3	
マカデミアナッツ油	0 . 2	
メドフォーム油	0 . 2	50

ホホバ油	0 . 1	
杏仁油	0 . 1	
水素添加大豆リン脂質	0 . 2	
セタノール	3 . 5	
モノパルミチン酸グリセリル	2 . 0	
濃グリセリン	1 0 . 0	
フェノキシエタノール	0 . 1	
カルボキシビニルポリマー	0 . 2	
水酸化カリウム	0 . 2	
精製水	残 余	10
【 0 0 3 8 】		
実施例 9 (サンスクリーン)		
(配合成分)	(配合量)	
1 , 2 - イソプロピリデンマンニトール	0 . 5	
1 , 2 ; 5 , 6 - ジイソプロピリデンマンニトール	3 . 0	
(東京化成工業社製)		
メチルポリシロキサン (1 . 5 mm ² / s)	1 . 0	
メチルポリシロキサン (2 . 0 mm ² / s)	2 . 0	
メチルポリシロキサン (6 . 0 mm ² / s)	1 . 0	
メチルフェニルポリシロキサン	2 . 0	20
メチルシクロポリシロキサン	4 . 0	
トリス (トリメチルシロキシ) メチルシラン	4 . 0	
ポリオキシエチレン・メチルポリシロキサン共重合体	2 . 0	
イソドデカン	1 . 0	
イソヘキサデカン	2 . 0	
流動イソパラフィン	2 . 0	
イソノナン酸イソノニル	5 . 0	
スクワラン	1 . 0	
パラメトキシケイ皮酸 2 - エチルヘキシル	5 . 0	
ジメチルジステアリルアンモニウムヘクトライト	1 . 0	30
酸化亜鉛	1 0 . 0	
酸化チタン	5 . 0	
1 , 2 - ブタンジオール	1 . 0	
フェノキシエタノール	0 . 3	
純水	残 余	
【 0 0 3 9 】		
実施例 1 0 (果汁飲料)		
(配合成分)	(配合量)	
3 , 4 - イソプロピリデンマンニトール	2 . 0	
(東京化成工業社製)		
ソルビトール	1 . 0	40
キシリトール	1 . 0	
香料	1 . 0	
リンゴ果汁	残 余	
【 0 0 4 0 】		
実施例 1 1 (錠剤)		
(配合成分)	(配合量)	
3 , 4 - (1 - エチルプロピリデン) マンニトール	1 . 0	
(実施例 3)		
ビタミン C	2 0 . 0	50

香料	1 . 2
グアガム	0 . 0 6
シヨ糖脂肪酸エステル	1 . 5
結晶セルロース	1 . 0
粉糖	残 余

【産業上の利用可能性】

【0041】

本発明のマンニトールのアルキルアセタール誘導体を有効成分とする抗酸化剤は、優れたヒドロキシラジカル消去能を有し、且つ安全性や安定性に優れ、抗酸化を目的とした皮膚外用剤、飲食品組成物に安定に配合することができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 Q	19/00 (2006.01)	A 6 1 Q	19/00
A 6 1 Q	19/08 (2006.01)	A 6 1 Q	19/08
A 6 1 Q	17/04 (2006.01)	A 6 1 Q	17/04
A 2 3 L	1/30 (2006.01)	A 2 3 L	1/30 Z
A 2 3 L	2/52 (2006.01)	A 2 3 L	2/00 F
C 0 7 D	319/06 (2006.01)	C 0 7 D	319/06
C 0 7 D	317/22 (2006.01)	C 0 7 D	317/22
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/02
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1

(74)代理人 100111028

弁理士 山本 博人

(72)発明者 杉田 淳

神奈川県小田原市寿町 5 丁目 3 番 2 8 号 株式会社力ネボウ化粧品内

(72)発明者 三浦 恭子

神奈川県小田原市寿町 5 丁目 3 番 2 8 号 株式会社力ネボウ化粧品内

F ターム(参考) 4B017 LC03 LG04 LK06 LK12 LL01 LL09

4B018 LB08 LB10 MD27 ME06 ME14 MF10

4C022 GA13

4C083 AA032 AA112 AA122 AB032 AB212 AB242 AB442 AC012 AC022 AC072

AC102 AC112 AC122 AC172 AC242 AC302 AC342 AC352 AC422 AC432

AC482 AC582 AC662 AC841 AC842 AD042 AD092 AD152 AD162 AD172

AD352 AD492 AD532 AD572 AD632 AD642 AD662 CC01 CC04 CC05

CC19 DD23 DD27 DD31 EE07 EE11 EE50

4C086 AA01 AA02 BA12 BA14 GA02 GA16 MA01 MA02 MA04 MA05

MA63 NA14 ZA89 ZB11 ZC21 ZC41 ZC52